

Metody i mechanizm wytwarzania tabletek. Część II

Wiesław Sawicki, Marta Krasowska

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej AM w Gdańsku

Proces otrzymywania tabletek jest kluczową technologią w uzyskiwaniu postaci leku. Tabletki są najczęściej stosowaną postacią leku doustnego.

Tabletki otrzymuje się przede wszystkim w procesie tabletkowania, czyli prasowania mieszaniny proszków lub granulatu. Technologia i mechanizm prasowania takich mieszanin zostały już częściowo przedstawione w części I artykułu. W części II skoncentrowano się na omówieniu przede wszystkim czynników wpływających na proces tabletkowania masy tabletkowej ze szczególnym uwzględnieniem układów zawierających granulaty w formie peletek.

W Farmakopei Polskiej VII definiuje się granulaty jako preparaty złożone ze stałych, suchych agregatów cząstek proszku, wystarczająco odpornych, aby mogły być pakowane i transportowane. Przeznaczone są do podawania głównie doustnego [1]. W zależności od przeznaczenia granulaty różnią się wielkością ziaren. Wielkość ziaren granulatu jako postaci leku najczęściej wynosi od 1,6 mm do 3,2 mm [2]. Granulaty sporządzane w etapie pośrednim procesu tabletkowania proszków mogą natomiast w warunkach laboratoryjnych mieć średnicę od ok. 0,5 do 1,2 mm, a w przemysłowych nawet do ok. 4 mm.

Peletki to kulista forma granulatu o wielkości od 0,5 do 2,0 mm. Są one najczęściej zbudowane z rdzenia i polimerowej otoczki [3].

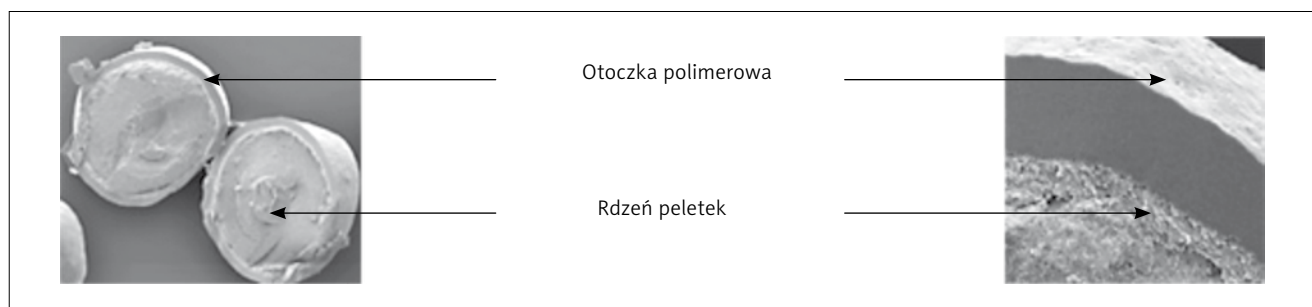
Peletki jako postać leku mogą być zamknięte w twardych kapsułkach żelatynowych lub w nowoczesnych rozwiązaniach technologicznych, po dodaniu określonych substancji pomocniczych poddane

Methods and mechanism of tablets production.

Part. 2 · Compaction and compression mechanism of coated pellets were evaluated and drug release from tablets made of pellets was characterised. The general purpose of this paper was to investigate the effect of the physical properties (shape, surface, porosity and pore structure, etc.) of pellets on their compression behaviour and tablet forming ability. A particular problem occurs if the pellets are coated with a polymer film to yield a controlled release effect, as the tableting process can cause severe damage to the film, altering the release characteristics from the pellets.

tabletkowaniu. Jest to przykład tzw. wielozbiornikowej, wielokompartimentowej formy leku, w której dawka jest podzielona na liczne zbiorniki [4, 5]. Są szczególnie przydatne w sporządzaniu postaci leku o modyfikowanym – opóźnionym lub przedłużonym – spowolnionym, a nawet kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej. Taka technologia opiera się głównie na powlekanii rdzeni peletek otoczkami o odpowiedniej grubości i rozpuszczalności w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego [5]. Obecnie na rynku farmaceutycznym dostępnych jest zaledwie kilka tego rodzaju preparatów, np. Betaloc ZOK z substancją o działaniu hipotensyjnym – bursztynianem metopropolu i Losec MUPS (*Multiple Unit Pellet System*) z inhibitorem pompy protonowej, tj. omeprazolem.

Zastosowanie peletek, w porównaniu z tabletkami, czyli formami jednozbiornikowymi, ma wiele



Rycina 1. Przekrój poprzeczny przez powleczoną polimerem rdzenie peletek o średnicy 500 µm [3]

istotnych zalet. Peletki mogą zawierać substancje lecznicze i pomocnicze, które w procesie klasycznego tabletkowania wykazują niezgodności. Równomiernie mieszają się z treścią pokarmową, zapewniając stabilne wchłanianie. Istotnym aspektem jest możliwość jedynie częściowego zniszczenia peletek, np. w wyniku rozgryzienia. Wówczas zaburzenie uwalniania substancji leczniczej może dotyczyć niewielkiej części mikrozbiorników, tj. ok. 10–15%. Pozostałe peletki zostają połknięte w nienaruszonej formie. Ponadto niewielkie rozmiary peletek i krótka droga dyfuzji substancji leczniczej przyczyniają się do efektywniejszego wykorzystania całej dawki leku. Możliwe jest nawet jej zmniejszenie, a przez to ograniczenie działań niepożądanych [6].

W badaniach dostępności farmaceutycznej peletki zapewniają wysoką powtarzalność szybkości uwalniania substancji leczniczej. W badaniach dostępności biologicznej obserwuje się natomiast mniejsze międzyosobnicze różnice między probantami [7]. W porównaniu z tabletkami, peletki mają zdolność przechodzenia przez zamknięty odzwiernik. Wpływa to na czas ich przejścia przez przewód pokarmowy, a w szczególności na bardziej jednolity czas przebywania w żołądku.

Tabletkowanie peletek to nowoczesny proces technologiczny, znacznie korzystniejszy w porównaniu z ich zamykaniem w twardych kapsułkach żelatynowych [8]. Podstawowa zaleta to zapewnienie łatwiejszego sposobu dawkowania leku wskutek możliwości dowolnego dzielenia tabletki bez istotnego wpływu na profil uwalniania substancji leczniczej. Metoda sporządzania tabletek jest prostsza, tańsza i bardziej wydajna niż napełnianie kapsułek peletkami ze względu na to, że nie wymaga tak złożonej kontroli jakości całego procesu. Ponadto tabletkowanie peletek przyczynia się do mniejszego ryzyka odtworzenia technologii sporządzania postaci leku przez konkurencyjnego producenta [9].

W tabletkowaniu peletek najbardziej istotne jest otrzymanie takiej tabletki, która będzie miała zbliżony profil uwalniania substancji leczniczej do peletek niepoddanych kompresji [5]. Dlatego tak duże znaczenie ma wytrzymałość rdzenia i otoczki peletek na nacisk stempli. Przy uszkodzeniu struktury rdzenia lub otoczki, cała zawarta dawka substancji leczniczej może w krótkim czasie ulec uwolnieniu, wywołując bardzo często efekt toksyczny. Między innymi dlatego podczas tabletkowania peletek należy uwzględnić wielkość i kształt rdzenia, rodzaj, grubość i właściwości dyfuzyjne otoczki, rodzaj substancji pomocniczych w składzie masy tabletkowej a także parametry procesu tabletkowania [3]. Zastosowane w składzie masy tabletkowej substancje wypełniające mają chronić

przed bezpośrednim stykaniem się peletek, a także stanowić barierę ochronną podczas kompresji. Należy również uwzględnić, by otrzymane tabletki odznaczały się szybkim czasem rozpadu [5].

Proces sporządzania tabletek określane też często jako kompaktacja – prasowanie, łączy dwa pojęcia: kompresję i konsolidację – połączenie. Kompresja to zmniejszenie objętości masy tabletkowej w wyniku redukcji wolnych przestrzeni pomiędzy ziarnami proszku lub granulatu. Konsolidacją określamy wzrost wytrzymałości mechanicznej sprasowanych form, wynikającej z wytworzenia połączeń międzycząsteczkowych [8].

Mechanizm procesu kompaktacji

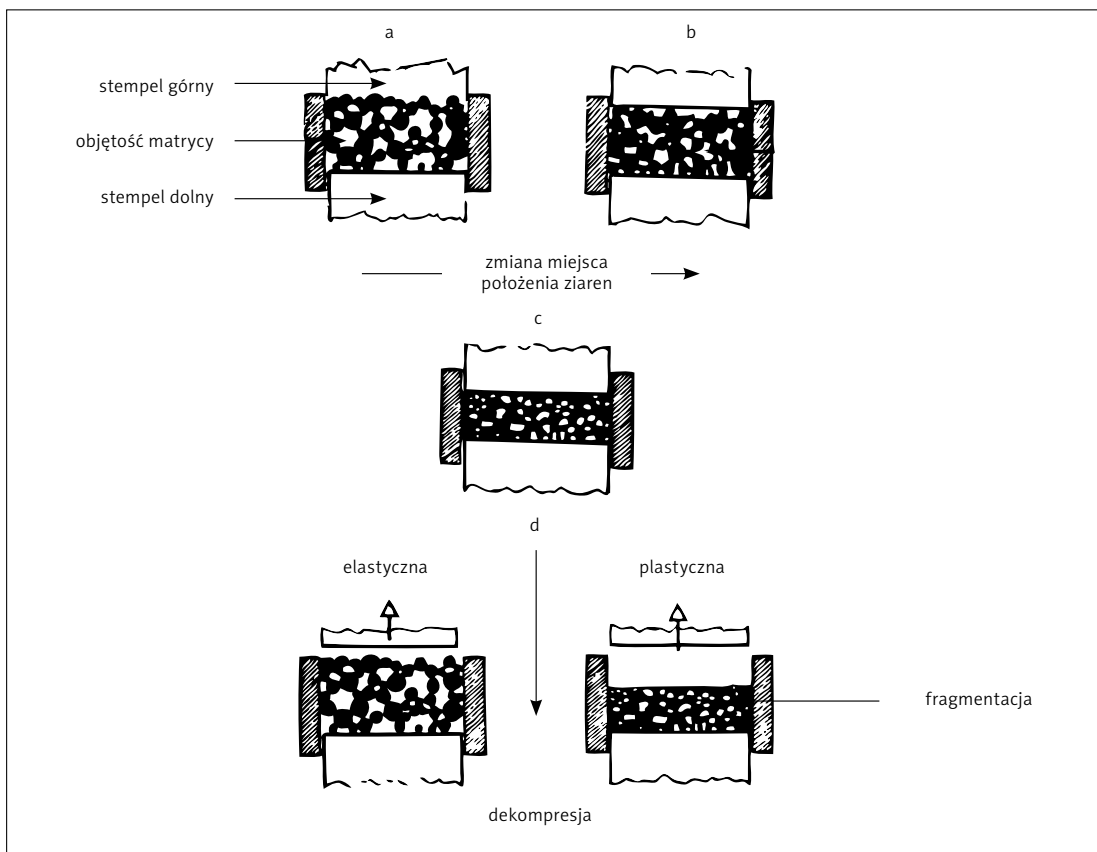
Przed zagłębieniem się górnego stempla w otwórze matrycy tabletkarki ziarna masy tabletkowej przemieszczają się względem siebie w taki sposób, że mniejsze wypełniają wolne przestrzenie między większymi, powodując ich bardziej dokładne ułożenie. Rozmieszczenie ziaren jest opisywane liczbą punktów zetknięcia, która wynika przede wszystkim z ich wielkości, kształtu, gęstości, właściwości powierzchni, a także z zastosowanej metody tabletkowania. Przykładowo, teoretyczna wolna przestrzeń pomiędzy ściśle upakowanymi ziarnami proszku, charakteryzującymi się jednakową wielkością, wynosi w przybliżeniu ok. 40% [8]. Natomiast ułożenie kulistych ziaren granulatu, takich jak peletki lub ziaren w kształcie sześciangu będzie inne. Wtedy wolna przestrzeń między ziarnami może ulec zmniejszeniu do ok. 15%. Jednak w praktyce sposób ułożenia sferycznych ziaren może być ograniczony przez wielkość i kształt zastosowanych stempli i matrycy [8].

Na **rycinie 2** przedstawiono schemat poszczególnych etapów procesu kompaktacji masy tabletkowej w formie granulatu w obrębie matrycy w kolejnych fazach pracy stempla górnego i dolnego. Podczas zagłębienia się stempla górnego w zasypanej matrycy (a) początkowo obserwuje się tylko poszczególne punkty kontaktu pomiędzy ziarnami (b). Przy dalszym zwiększaniu siły nacisku następuje miejscowa deformacja – zniekształcenie ziaren (c). Występująca w czasie tego procesu strata energii może wynikać z tarcia między ziarnami proszku lub granulatu lub tarcia pomiędzy powierzchnią boczną tabletki a ścianą matrycy.

Deformacja ziaren może być elastyczna, plastyczna lub występować w postaci rozdrobnienia – fragmentacji (d). Rodzaj deformacji zależy od wielkości zastosowanej siły kompresji, czasu jej trwania a także od właściwości fizycznych składników masy tabletkowej [8].

Jeżeli zastosowana siła kompresji będzie mniejsza od granicy plastyczności, ziarna ulegają deformacji elastycznej, tzn. powracają do początkowej postaci.

Proces otrzymywania tabletek jest kluczową technologią w uzyskiwaniu postaci leku. Tabletki są najczęściej stosowaną postacią leku doustnego.



Rycina 2. Schemat etapów procesu kompaktacji [8]

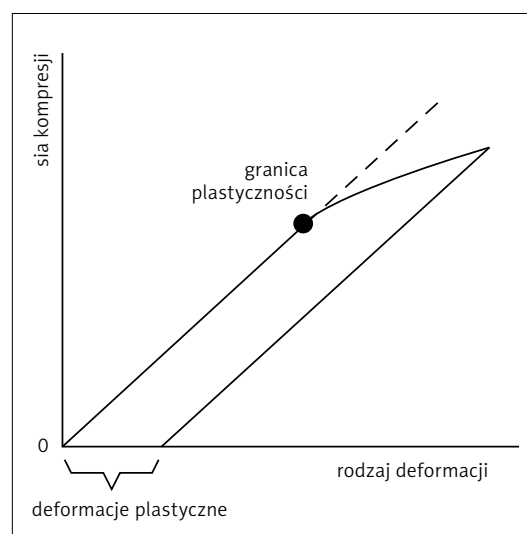
Na rycinie 3 przedstawiono interpretację zależności siły nacisku od rodzaju wywołanej deformacji. Powyżej kompresji przekraczającej wartość granicy plastyczności deformacja ziaren staje się już nieodwracalna [8].

W wyniku zwiększania siły nacisku następuje zmniejszanie objętości masy tabletkowej, czyli kompresja. Obserwuje się wówczas wystąpienie deformacji plastycznej. Jeśli ziarna są kruche i tłamiwe, dominującym mechanizmem deformacji jest rozdrobnienie. Jeżeli zostanie osiągnięte końcowe zniekształcenie, potencjalne miejsca wiązania pomiędzy ziarnami wzrastają wraz ze stopniem ich deformacji. Dochodzi do dalszego zagęszczenia w wyniku przenikania małych ziaren w przestrzenie znajdujące się pomiędzy ziarnami większymi [8].

Drugi etap kompaktacji – konsolidacja polega na łączeniu – wytworzeniu wiązań pomiędzy poszczególnymi ziarnami masy tabletkowej. Obserwowane wzajemne przyciąganie ziaren jest odwrotnie proporcjonalne do odległości między nimi i występuje w momencie, gdy znajdują się one w dostatecznie bliskiej odległości. Umożliwia to ciągłe połączenie ziaren ze sobą nawzajem [8].

Proces kompaktacji, zwłaszcza peletek, może w istotny sposób wpłynąć na profil uwalniania z nich substancji leczniczej. Z tego względu tabletkowanie peletek to bardzo zaawansowany proces

technologiczny. Przede wszystkim sprasowane peletki powinny w środowisku żołądka bardzo szybko ulegać rozpadowi do pojedynczych zbiorników. Profil uwalniania substancji leczniczej z tabletek powinien być zbliżony do peletek przed kompresją. Dlatego podczas tabletkowania peletek bardzo istotne jest zachowanie nieuszkodzonej otoczki. Otoczka



Rycina 3. Interpretacja deformacji ziaren masy tabletkowej w zależności od przyłożonej siły kompresji stempli [8]

w pewnym zakresie może ulec deformacji, ale niedopuszczalne jest jej pęknięcie. Ma ona zachować odpowiednią elastyczność, zaś rdzenie peletek właściwy stopień plastyczności, co pozwoli im na deformację i niewielką zmianę kształtu podczas tłoczenia [5].

Czynniki wpływające na proces kompaktacji peletek

Do czynników wpływających na kompaktację peletek zalicza się skład ich rdzeni, stopień porowatości i metody ich suszenia, a także sposób ich powlekania.

Skład rdzeni peletek

Rdzenie peletek są otrzymywane najczęściej metodą ekstruzji i sferonizacji [9]. Sporządzane są głównie na bazie celulozy mikrokrystalicznej (MCC), laktozy i bezwodnego fosforanu wapnia [10]. MCC wykazuje odpowiednie właściwości plastyczne, bezwodny fosforan wapnia ulega głównie rozdrobnieniu – fragmentacji, a laktoza wykazuje właściwości plastyczne i również ulega rozdrobnieniu. Rdzenie peletek można otrzymać wyłącznie na bazie MCC, a do peletek z udziałem laktozy lub bezwodnego fosforanu wapnia należy dodać ok. 20% MCC [5, 10].

MCC w postaci proszku łatwo ulega kompresji przy niedużej sile prasowania i tworzy tabletki o dużej wytrzymałości mechanicznej. Rdzenie peletek otrzymane z MCC nie wykazują już tak dobrych do kompresji właściwości, jak proszek, a sporządzone z nich tabletki mają stosunkowo małą wytrzymałość mechaniczną. Jest to spowodowane przede wszystkim utworzeniem względnie niedużej ilości wiązań pomiędzy peletkami [10, 11]. Lepszą zdolność do ulegania kompresji mają rdzenie peletek sporządzone z MCC i laktozy. Jednocześnie są one bardziej podatne na uszkodzenie podczas tabletkowania w porównaniu z rdzeniami składającymi się wyłącznie z MCC [10].

Stopień porowatości peletek

Istotnym czynnikiem wpływającym na proces tabletkowania peletek jest stopień ich porowatości. Bardziej porowate peletki można osiągnąć np. przez zwiększenie zawartości etanolu w lepiszczu aglomerującym, jak również przez zwiększenie zawartości substancji leczniczej w mieszaninie proszków przeznaczonych do sferonizacji [12].

W procesie otrzymywania peletek na bazie MCC powszechnie stosowanym lepiszczem jest wodny lub etanolowy roztwór hydrofilowych substancji wielkocząsteczkowych, np. hypromelozy czy powidonu. Wzrost ilości wody w mieszaninie z etanolem

przyczynia się do otrzymania peletek twardszych, o mniejszej porowatości i szybkości uwalniania substancji leczniczej. Jednak peletki otrzymane w ten sposób charakteryzują się gorszą podatnością na kompresję. Przy zastosowaniu 95% etanolowego roztworu lepiszcza otrzymane peletki cechuje natomiast znacznie większa porowatość i bardzo dobra podatność na kompresję [13].

Deformacja peletek wiąże się z przemieszczaniem się ziaren proszku wewnątrz kulistego granulatu. Proces ten jest uwarunkowany całkowitą objętością powietrza otaczającego rdzenie peletek. W peletkach o małym stopniu porowatości ziarna proszku mają zbyt mało wolnej przestrzeni wewnątrz granulatu do przemieszczania się pod wpływem kompresji i ulegają w znacznym stopniu deformacji. Natomiast w peletkach o dużym stopniu porowatości ziarna zmieniają swoje miejsce stosunkowo łatwo. Powstałe w ten sposób zniekształcenie peletek jest zależne od zastosowanej siły nacisku, [12].

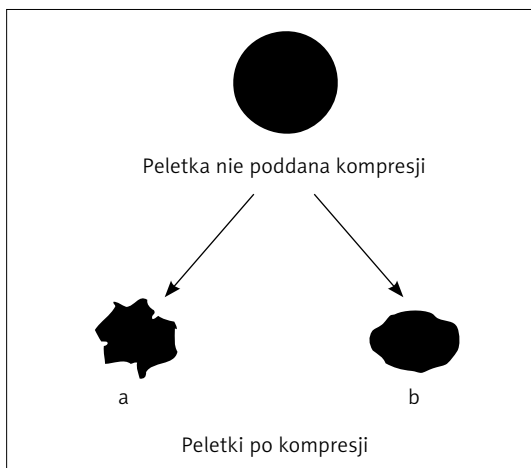
Występują dwa rodzaje deformacji, którym ulegają peletki. Pierwszy jest charakterystyczny dla peletek o podobnej wielkości i wytrzymałości. Polega on na miejscowym zniekształceniu powierzchni w wyniku zastosowania niedużej siły kompresji. Drugi typ deformacji występuje w wyniku zastosowania większej siły kompresji i polega głównie na zmianie wielkości peletek z równoległe występującą ich densyfikacją [14].

Jedną z metod tabletkowania peletek z substancją leczniczą jest zastosowanie w składzie masy tabletkowej, jako czynnika amortyzującego siłę kompresji, peletek placebo. Wówczas na zmianę kształtu i powierzchni peletek z lekiem wpływa również stopień porowatości peletek placebo wchodzących w skład masy tabletkowej.

Na **rycynie 4** przedstawiono schemat deformacji peletek z substancją leczniczą w zależności od porowatości peletek placebo, wchodzących w skład masy tabletkowej. Pod wpływem przyłożonej siły na powierzchni badanych peletek obserwuje się znaczne wgniecenia (a) albo jedynie spłaszczenie powierzchni (b). Wgłębienia i rozerwanie otoczki występują w wyniku zastosowania w masie tabletkowej, peletek placebo o mniejszej porowatości, a deformacje w formie spłaszczenia powierzchni są obserwowane w obecności peletek placebo o dużej porowatości [14].

Stwierdzono, że ogólny wpływ porowatości peletek placebo na deformację i koncentrację badanych peletek jest niezależny od rozmieszczenia badanego granulatu z substancją leczniczą w masie tabletkowej. Wyjątek stanowią peletki, które znajdują się w bezpośrednim kontakcie z matrycą i stemplami. Większa deformacja takich peletek wynika bardziej z oddziaływania ze ścianą matrycy i stemplami, niż z otaczającymi peletkami [15].

W badaniach dostępności farmaceutycznej peletki zapewniają wysoką powtarzalność szybkości uwalniania substancji leczniczej. W badaniach dostępności biologicznej obserwuje się natomiast mniejsze międzyosobnicze różnice między probantami.



Rycina 4. Schemat deformacji peletek z substancją leczniczą w zależności od porowatości peletek placebo wchodzących w skład masy tabletkowej: a) kształt zdeformowany z pęknięciem otoczki w kontakcie z peletkami placebo o małej porowatości; b) kształt spłaszczony bez uszkodzenia otoczki w kontakcie z peletkami placebo o dużej porowatości [14]

Zależność między siłą kompresji stempli a objętością masy tabletkowej z peletkami została zinterpretowana równaniami matematycznymi [8]. Miało to na celu określenie mechanizmu i wpływu porowatości rdzeni peletek na procesy kompresji i konsolidacji zachodzące podczas kompresji. Przykładem jest współczynnik ściśliwości masy tabletkowej. Jest to stopień zmniejszenia objętości masy ziaren proszku lub granulatu w stosunku do zastosowanej siły kompresji. Jednym ze sposobów określenia tego współczynnika jest pomiar zmian porowatości podczas kompresji. Do określenia stopnia porowatości może mieć zastosowanie równanie [8]:

$$\epsilon = 100 \cdot \left(1 - \frac{V_t}{V_c}\right)$$

gdzie: ϵ – stopień porowatości [%],

V_t – rzeczywista objętość masy tabletkowej [cm^3],

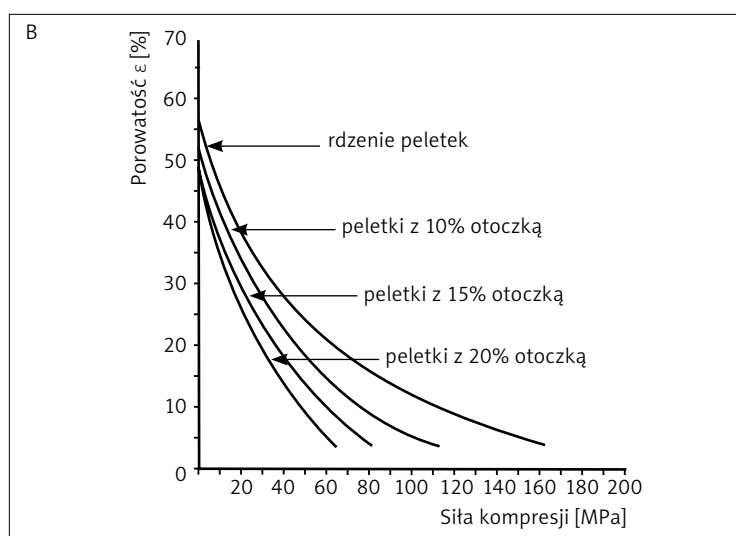
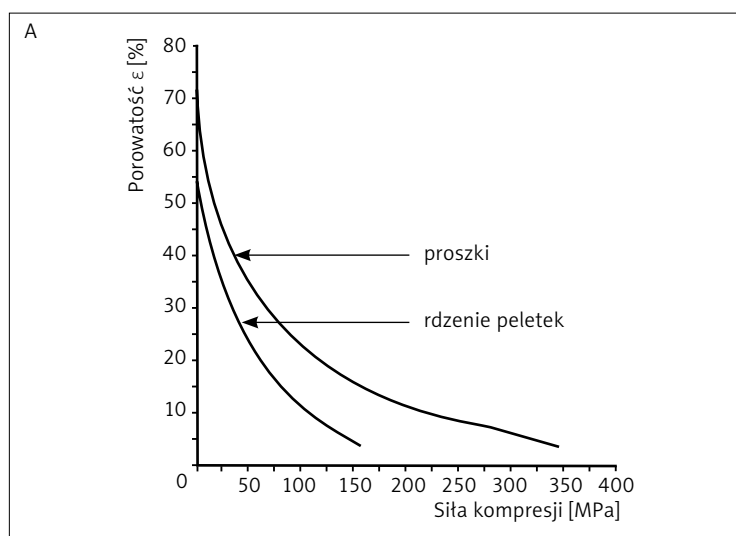
V_c – objętość tabletki przy zastosowanej sile kompresji [cm^3].

Przykładem oceny wpływu stopnia porowatości są badania nad tabletkami otrzymanymi z mieszaniny rdzeni peletek z otoczką z etylocelulozy na bazie Surelease oraz jako czynnika amortyzującego proszku MCC [7, 16].

Z **ryciny 5 A** wynika, że proszek MCC w tabletkę wykazuje większą zmianę porowatości przy zastosowanej niskiej sile kompresji, niż rdzenie peletek. Jest to związane z większą początkową porowatością ziaren proszku o średniej geometrycznej średnicy 50 μm , która wymaga zastosowania mniejszej siły nacisku, by proszek mógł zmienić miejsce położenia. Wykazano natomiast, że dla peletek o średnicy 650 μm etap zmiany miejsca położenia trwa

krócej i szybciej podlegają one kolejnym etapom kompresji. W celu uzyskania tabletek o podobnej porowatości, podczas kompresji peletek należy zastosować niższą siłę kompresji w porównaniu z proszkami. Proszki, w wyniku większej zdolności do kompresji, tworzą tabletki o lepszych parametrach wytrzymałościowych niż tabletkowane peletki [16].

Na **rycynie 5 B** porównano stopień porowatości tabletek utworzonych z rdzeni peletek: MCC 80%, chlorowoderek propranololu 10%, fosforan wapnia 10% w porównaniu z tabletkowanymi peletkami powlekanymi wodną dyspersją etylocelulozy (Surelease). Stwierdzono, że przy tłoczeniu rdzeni peletek otrzymano tabletki o takim samym stopniu porowatości, jak tabletki z peletkami powleczonymi. Jednak wymaga to użycia znacznie większej siły kompresji.



Rycina 5. Stopień porowatości ϵ [%] tabletek w zależności od zastosowanej siły kompresji [MPa]: A – mieszaniny rdzeni peletek i proszków; B – mieszaniny rdzeni peletek i peletek powleczonych otoczką z etylocelulozy (Surelease) o grubości (10, 15 i 20%) [17]

Natomiast wzrost grubości otoczki z etylocelulozy (10, 15, 20%) wymaga przy tabletkowaniu peletek użycia mniejszej siły kompresji. Na tej podstawie wykazano, że łatwiej ulegają kompresji peletki o grubszej otoczce [17].

Wpływ metody suszenia rdzeni peletek

Peletki, które mają zostać poddane tabletkowaniu, muszą charakteryzować się odpowiednimi właściwościami fizycznymi. Na właściwości peletek istotny wpływ wywiera między innymi sposób suszenia. Stosując różne techniki suszenia otrzymuje się peletki o różnej strukturze i odmiennych właściwościach mechanicznych. Do najistotniejszych również zalicza się omówiony wcześniej stopień porowatości peletek. Jest on uzależniony od zmniejszania się powierzchni peletek na skutek różnych technik suszenia. Szybkie wyparowanie wody, w wyniku suszenia w warstwie fluidalnej, jak również suszenie z wykorzystaniem liofilizacji, znacznie ogranicza proces zmniejszania objętości peletek. Otrzymany w ten sposób kulisty granulat charakteryzuje się większą średnicą i dużą porowatością [14]. Z kolei powolny sposób suszenia w podwyższonej temperaturze, właściwy dla suszenia w suszarce owiewowej i nad żelem krzemionkowym, przyczynia się do największego zmniejszania objętości i małej porowatości peletek.

Największą zdolnością do odkształceń i najmniejszą elastycznością charakteryzują się peletki wysuszone liofilizacyjnie. Wytrzymałość peletek suszonych liofilizacyjnie jest dużo mniejsza niż suszonych

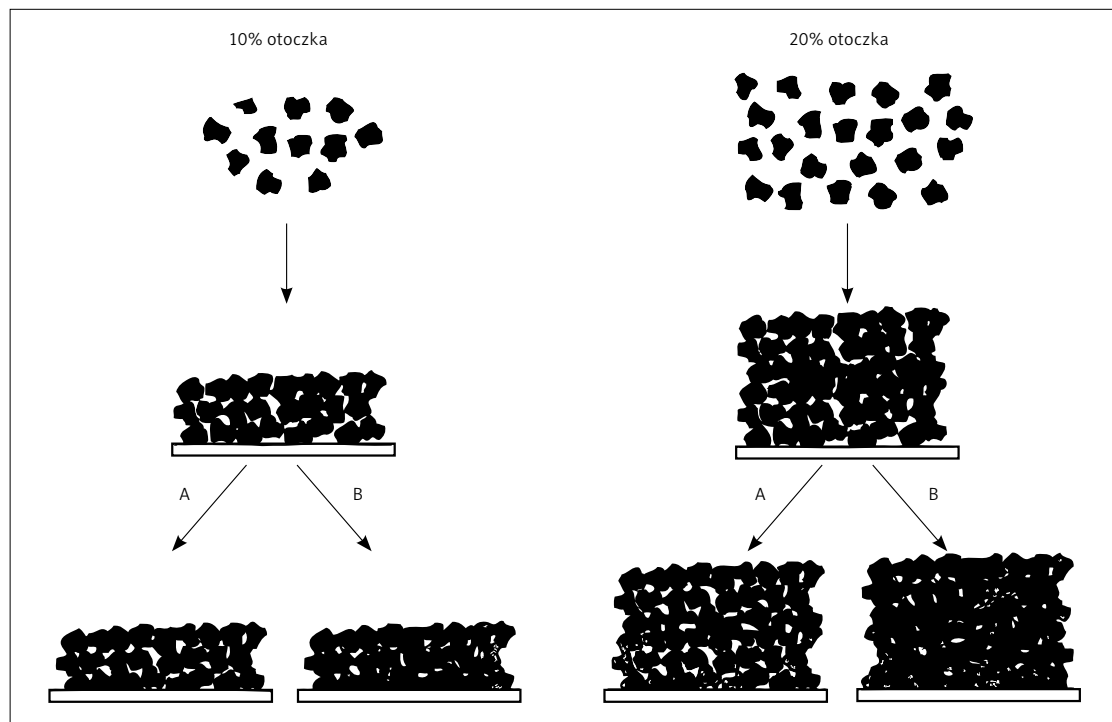
w warstwie fluidalnej czy nad żelem krzemionkowym [14].

Sposób powlekania a wytrzymałość mechaniczna otoczki peletek

Kluczową sprawą związaną z tabletkowaniem peletek jest, aby proces kompresji nie wpływał na zmianę szybkości uwalniania substancji leczniczej. Dlatego tak bardzo ważna jest otoczka o odpowiednim składzie i grubości, która w trakcie tabletkowania powinna zachować swoją ciągłość. Polymer tworzący otoczkę musi być zgodny ze składnikami rdzenia i masy tabletkowej. Otrzymany film ma zapewniać gładką, jednolitą powierzchnię, dobrą wytrzymałość mechaniczną oraz odpowiednie właściwości dyfuzyjne.

Czynnikiem kontrolującym szybkość dyfuzji substancji leczniczej jest również rodzaj i ilość wprowadzonych plastyfikatorów. Dodatek plastyfikatora ma zwiększyć elastyczność polimeru, zmniejszyć jego wewnętrzną dyfuzję oraz zapewnić równomierne nakładanie i lepsze przyleganie otoczki do rdzenia. Dodatek zbyt dużej ilości plastyfikatora spowoduje, że otoczka będzie miała właściwości adhezyjne, co z kolei może przyczynić się do aglomeracji rdzeni podczas powlekania i przyczepiania do stempli podczas tabletkowania [18].

Stwierdzono, że spośród najczęściej stosowanych plastyfikatorów, dla otoczki o tej samej grubości, w największym stopniu dyfuzję substancji czynnej spowalniają cytrynian trietylu i sebacynian dibutyli [19].



Rycina 6. Modelowa interpretacja struktury dyfuzyjnej otoczki peletek z octanobursztynianu hydroksypropylometylcelulozy w zależności od grubości (10, 20%) i warunków przechowywania, [20]

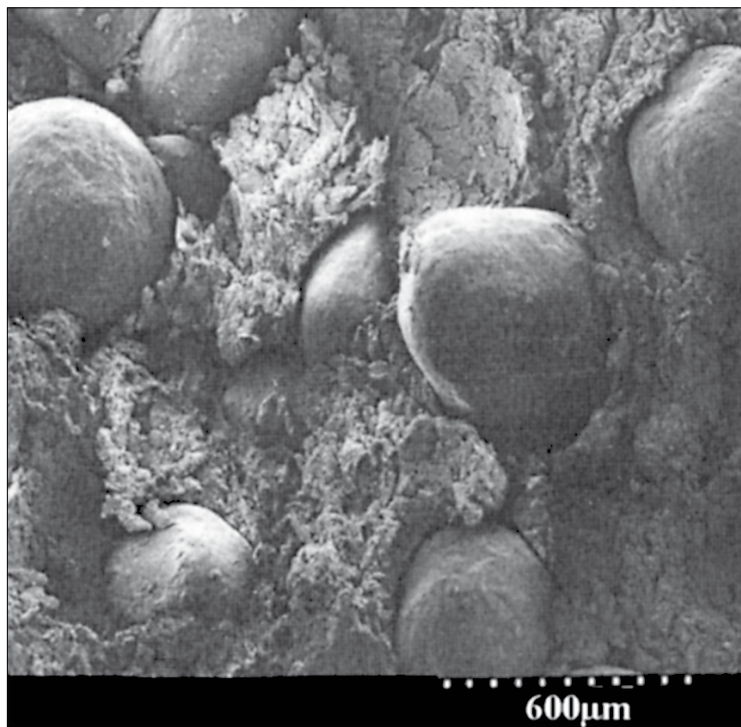
Znaczący wpływ na dostępność farmaceutyczną substancji leczniczej z peletek ma etap ich stabilizacji, a w szczególności temperatura i wilgotność powietrza. Na **rycynie 6** przedstawiono model struktury dyfuzyjnej otoczki peletek z octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy w zależności od grubości (10, 20%) i warunków przechowywania [20]. Peletki przechowywane przez 24 h w podwyższonej temperaturze (40°C) i względnie normalnej wilgotności powietrza (A) lub w temperaturze pokojowej przy względnej wilgotności powietrza 75% (B) nie zmieniały w sposób znaczący struktury otoczki bez względu na jej grubość. W związku z tym zaobserwowano tylko niewielkie zmniejszenie szybkości uwalniania substancji leczniczej. Natomiast w peletkach przechowywanych w czasie 24 h w warunkach podwyższonej temperatury (60°C) i 75% wilgotności powietrza (B) zaobserwowano znaczącą koalescencję polimeru, a przez to znaczne spowolnienie dyfuzji substancji leczniczej przez otoczkę.

Istotny wpływ na proces tabletkowania, jak też na szybkość uwalniania substancji leczniczej z tabletkowanych peletek, ma również średnica rdzeni. Podczas kompresji peletki o większej średnicy są bardziej narażone na deformację, podczas gdy mniejsze rdzenie wykazują większą wytrzymałość i zdolność przemieszczania się w pustych przestrzeniach masy tabletkowej [21]. Ponadto peletki mniejsze mają większą powierzchnię całkowitą, która ma zostać poddana powlekanii i wymaga to użycia większej ilości mieszaniny powlekającej celem uzyskania takiego samego profilu uwalniania, jaki występuje przy powlekanii peletek o większych rozmiarach [5].

Skład masy tabletkowej, a dostępność farmaceutyczna substancji leczniczej

W skład masy tabletkowej, oprócz peletek z substancją czynną, musi wchodzić wiele innych substancji pomocniczych niezbędnych do otrzymania tabletek spełniających wymagania farmakopealne. Zalicza się do nich przede wszystkim substancje wypełniające, wiążące, rozsadzające, smarujące czy poślizgowe.

Substancje wypełniające powinny chronić przed bezpośrednim kontaktem kulistych ziaren granulatu, stanowiąc przy tym swego rodzaju osłonę przed zetknięciem się otoczek podczas kompresji. Powinny spełniać rolę tzw. amortyzującej „poduszki”. Zastosowane substancje przy odpowiedniej sile kompresji mają zapewniać otrzymanie tabletek o dobrej wytrzymałości mechanicznej i krótkim czasie rozpadu [5]. W tym celu często mają zastosowanie proszki takie, jak np. MCC (Avicel PH 200), jednowodna laktoza (Flow-lac), laktoza modyfikowana (Ludipress, Tablettose 80). W skład masy tabletkowej z peletkami jako substancje wypełniające wchodzi również często m.in. mannitol, sorbitol, makrogol 6000, krzemionka koloidalna, glina biała, modyfikowana skrobia i polisacharydy soi.



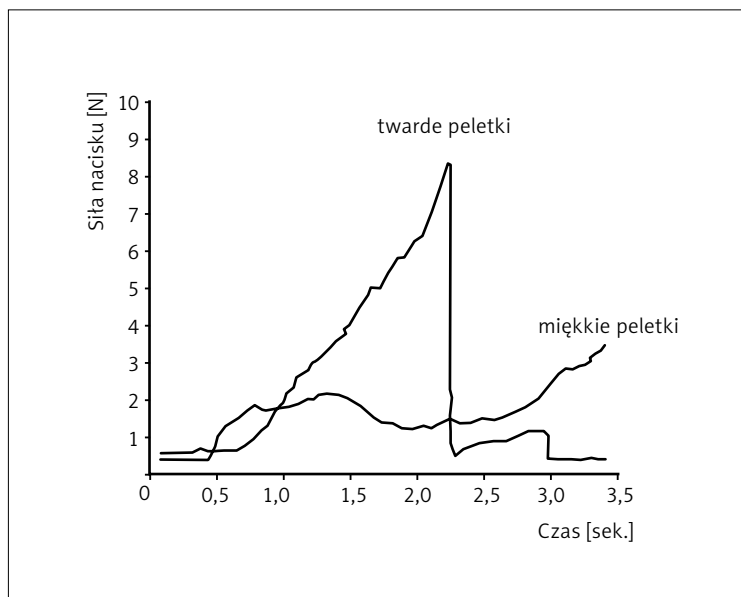
Rycina 7. Powierzchnia podzielonej tabletki z peletkami z chlorowodorkiem propranololu z otoczką Kollicoat SR z 10% dodatkiem cytrynianu trietylu w masie tabletkowej składającej się z celulozy mikrokrystalicznej (Avicel PH 200), [22]

Na **rycynie 7** przedstawiono zdjęcie mikroskopii elektronowej powierzchni podzielonej tabletki z peletkami z chlorowodorkiem propranololu. Peletki zostały powleczone otoczką Kollicoat SR z 10% zawartością cytrynianu trietylu jako plastyfikatora. Jako substancję wypełniającą zastosowano MCC (Avicel PH 200). W pracy uzyskano profil uwalniania chlorowodorku propranololu z tabletkowanych peletek bardzo zbliżony do profilu uwalniania peletek niepoddanych kompresji [22].

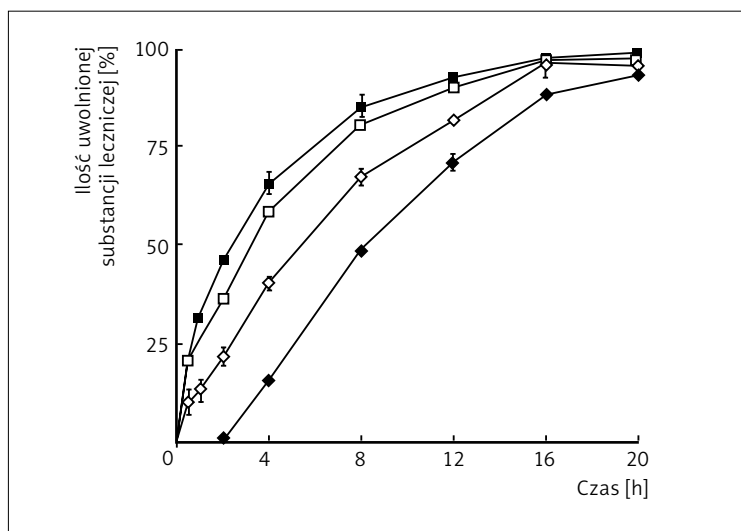
Substancje wchodzące w skład masy tabletkowej powinny wykazywać zdolność do jednolitego wymieszania z peletkami, zapobiegając segregacji peletek, a przez to niejednolitej zawartości substancji leczniczej w tabletkach.

Bardzo przydatne jako substancje wypełniające i amortyzujące siłę kompresji mogą być np. peletki placebo [23]. Wykazano, że mogą one zmniejszać niepożądany efekt deformacji i fragmentacji w stosunku do peletek z substancją leczniczą, w wyniku czego profil uwalniania uzyskany po tabletkowaniu jest zbliżony do profilu przed kompresją [24].

Peletki placebo nie tylko wypełniają wolne przestrzenie między peletkami z lekiem, ale także zapewniają większą powierzchnię kontaktu między składnikami masy tabletkowej. W czasie kompresji pożądane jest, by peletki placebo pękały i rozpadały się do ziaren proszku, umożliwiając utworzenie maksymalnej liczby wiązań między składnikami masy tabletkowej. Przykładowo, peletki placebo mogą być



Rycina 8. Wpływ siły nacisku na czas deformacji i fragmentacji miękkich i twardych peletek z bisakodylem [23]



Rycina 9. Uwalnianie [%] chlorowodoru propranololu z tabletkowanych peletek z otoczką z etylocelulozy (Aquacoat ECD) z 25% zawartością cytrynianu trietylu w zależności od siły nacisku stempli: 25 kN (■), 15 kN (□), 5 kN (◇) w odniesieniu do peletek niepoddanych kompresji (◆) [22]

otrzymane metodą ekstruzji i sferonizacji z Avicelu PH 101 i laktozy DT (1:1) [25].

Innym rozwiązaniem jest dodatek tzw. peletki placebo określanych jako „miękkie” [26]. Takie peletki miękkie mogą np. składać się z: siarczanu baru 50%, MCC 20% i monostearynianu glicerolu 30%, który można zastąpić behenianem glicerolu, palmitynostearynianem glicerolu lub makrogolem [15, 26]. Przyjmuje się, że peletki miękkie będą spełniały funkcję amortyzującej „poduszki” przy ok. 40% zawartości w masie tabletkowej. Co ciekawe zastosowanie większej liczby peletek miękkich może przyczynić się do zniszczenia otoczki peletek z substancją leczniczą. Jest to

spowodowane znaczną deformacją miękkiego granulatu i wzrastającą w ten sposób powierzchnią kontaktu między peletkami z lekiem. Stwierdzono, że peletki składające się z MCC i makrogolu łatwiej ulegają kompresji, niż peletki otrzymane wyłącznie z MCC [15].

Podobny efekt ochraniający peletki przed deformacją i wzrostem szybkości uwalniania zapewniają tzw. peletki na bazie matrycy z wosku parafinowego, w których skład wchodzi np. wosk (Paracera P) i Kollidon CL [27].

Przykładem tabletkowanych peletek są peletki dojelitowe z bisakodylem. W doświadczeniu zastosowano dwa rodzaje rdzeni z substancją leczniczą, tj. peletki miękkie otrzymane metodą powlekania kryształów sacharozy z Laktozą D80, Aerosilem 200 i Kollidone 25. Drugi rodzaj rdzeni stanowiły peletki twarde otrzymane metodą ekstruzji i sferonizacji, składające się głównie z sacharozy. Oba rodzaje rdzeni w bębnie drażerskim zostały powleczone bisakodylem w ilości 4% masy peletek. W celu uzyskania spowolnionej szybkości uwalniania bisakodylu, peletki dodatkowo powleczone otoczką z mieszaniny Eudragitu NE i Eudragitu L. Peletki obu rodzajów poddano tabletkowaniu przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki uderzeniowej typu Korsch EK o. W składzie masy tabletkowej był również przyspieszający rozpad tabletek Kollidon CL 4%, substancje wypełniające – glikol polietylenowy, Cellaktoza, Avicel PH 200 lub Bekapress D2 oraz substancja smarująca stearynian magnezu 0,25% [23].

Wykazano wpływ zastosowanej siły nacisku na deformację i fragmentację miękkich i twardych peletek. Twarde peletki ulegają odkształceniom wraz z prostoliniowym wzrostem siły nacisku do momentu, kiedy zostaje osiągnięte maksimum przyłożonej siły, 6–8 N (rycina 8). Obserwowano wówczas gwałtowne pęknięcie peletek. Natomiast w peletkach miękkich przyłożona siła nacisku w zakresie 2–6 N przyczynia się do stopniowej ich deformacji [23].

Inną koncepcją było użycie peletek miękkich składających się z mieszaniny Paracera P i maltodekstryny woskowej (1:1). Peletki otrzymano na drodze peletyzacji poprzez stapianie [27]. Stwierdzono, że zastosowanie peletek miękkich z matrycą woskową, w ilości 50% masy tabletkowej, podczas kompresji chroni otoczkę peletek z chlorowodorkiem diltiazemu przed pęknięciem.

W naszej Katedrze Farmacji Stosowanej AM w Gdańsku od paru lat prowadzimy badania nad tabletkowaniem peletek. W skład tych eksperymentów wchodzi między innymi szczegółowa ocena właściwości mechanicznych otoczek stosowanych w procesie powlekania (np. Eudragitu NE, szelaku czy etylocelulozy), przy użyciu analizatora tekstury. Z powodzeniem opracowano technologię tabletkowania peletek flotacyjnych z chlorowodorkiem werapamilu [19, 28]. Oceniono również możliwość jej przeniesienia na skalę produkcyjną

w warunkach Z.F. Polpharma w Stargardzie Gdańskim. Opracowano też innowacyjną koncepcję tabletkowania na ciepło peletek z chlorowodorkiem tramadolu. Metoda ta umożliwia zastosowanie małych sił kompresji wystarczających do otrzymania tabletek o prawidłowych właściwościach wytrzymałościowych.

W badaniach tabletkowania peletek szybkość uwalniania substancji leczniczej również w dużym stopniu jest zależna od wielkości przyłożonej siły nacisku stempli. **Rycina 9** przedstawia uwalnianie chlorowodorku propranololu z peletek przed kompresją powleczonych otoczką z etylocelulozy (Aquacoat ECD) z 25% zawartością cytrynianu trietylu jako plastyfikatora, a także po tabletkowaniu w zależności od wartości przyłożonej siły nacisku. W składzie masy tabletkowej poza peletkami (50%) znajdował się Avicel PH 200. Otoczką stanowiła 20% masy peletek [24].

Dostępność farmaceutyczna chlorowodorku propranololu z tabletkowanych peletek jest znacznie większa w porównaniu z peletkami przed kompresją i wzrasta wraz ze zwiększającą się siłą nacisku. Wskazuje to na coraz większe zniszczenie otoczki z etylocelulozy, będące konsekwencją słabych właściwości mechanicznych. Otoczki etylocelulozowe charakteryzują się znaczną kruchością i większą podatnością na pęknięcie już przy niskiej sile nacisku [22].

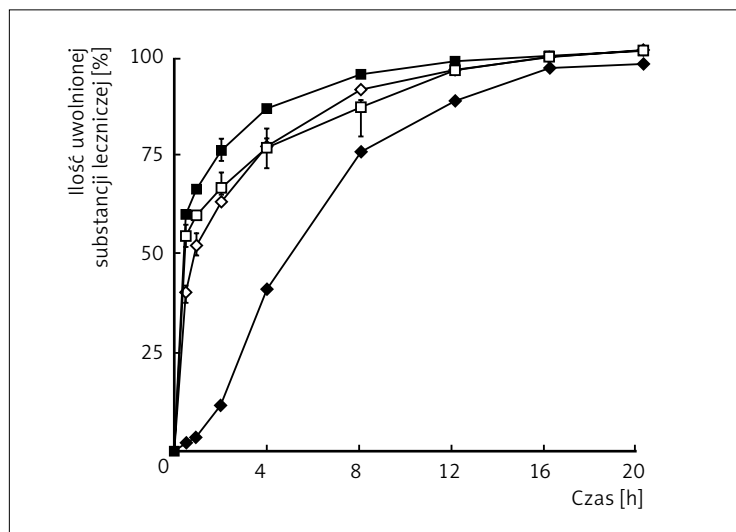
Wykazano też, że powleczenie tych samych rdzeni otoczką Kollicoat SR bez dodatku plastyfikatora jeszcze w większym stopniu przyspiesza uwalnianie substancji leczniczej z tabletek (**rycina 10**). W takich peletkach również nastąpiło pęknięcie otoczki spowodowane znaczną kruchością i łamliwością polimeru Kollicoat SR [22].

Znaczną poprawę elastyczności tej otoczki zaobserwowano natomiast przy 10% dodatku plastyfikatora cytrynianu trietylu. Uwalnianie chlorowodorku propranololu z takich tabletkowanych peletek było już w znacznym stopniu zbliżone do peletek przed kompresją (**rycina 11**) [22].

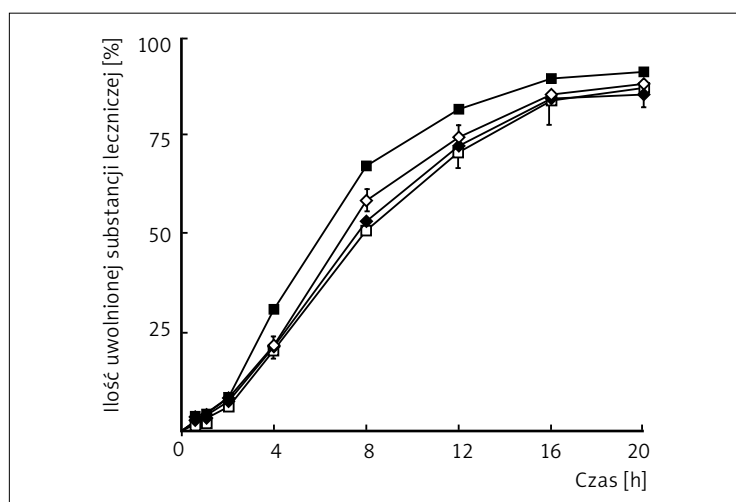
W badaniach El-Mahdi'ego i wsp. [25] przedstawiono wpływ ilości mieszaniny proszków w składzie masy tabletkowej na ochronę peletek z ketoprofenem powleczonych otoczką z Eudragitu NE z gumą guar (4:1) przed siłą kompresji stempli 10 kN. W skład masy poza peletkami z substancją leczniczą wchodziła mieszanina proszków Avicelu PH 101, laktozy DT i stearynianu magnezu w ilości odpowiednio 50, 60 i 70% [25].

Na **rycynie 12** przedstawiono profile spowolnionej szybkości uwalniania ketoprofenu z poszczególnych formuacji tabletkowanych peletek w porównaniu z peletkami niepoddanymi kompresji.

Stwierdzono, że proszki w ilości 50 i 60% nie zapewniały właściwej ochrony peletek, co przyczyniło się do ich deformacji i zniszczenia. Potwierdza to wyraźny wzrost szybkości uwalniania ketoprofenu. Proszki w ilości 70% masy tabletkowej przyczyniły się natomiast do zmniejszenia deformacji peletek.



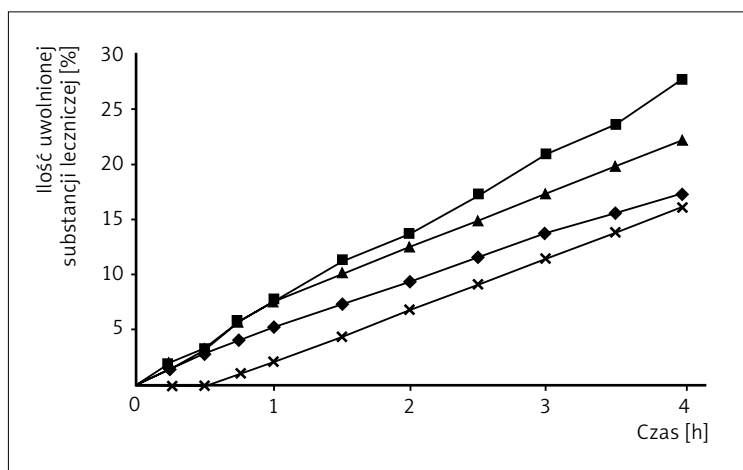
Rycina 10. Uwalnianie [%] chlorowodorku propranololu z tabletkowanych peletek z otoczką z Kollicoat SR bez plastyfikatora w zależności od siły nacisku stempli: 5 kN (□), 15 kN (■), 25 kN (◇) w odniesieniu do peletek niepoddanych kompresji (◆) [22]



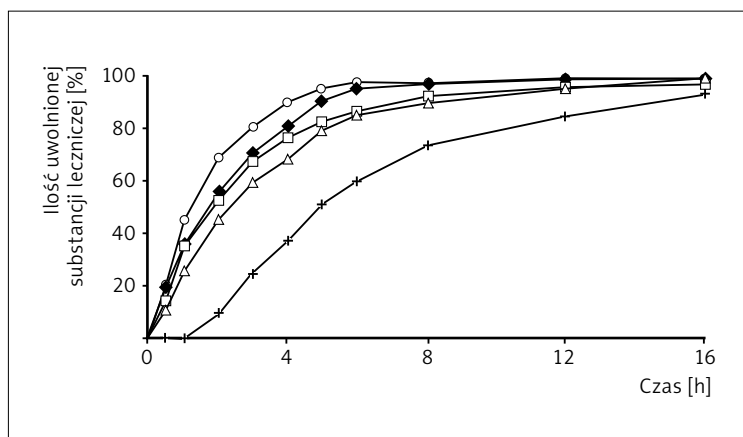
Rycina 11. Uwalnianie [%] chlorowodorku propranololu z tabletkowanych peletek z otoczką z Kollicoat SR z 10% zawartością cytrynianu trietylu w zależności od siły nacisku stempli: 5 kN (◇), 15 kN (◆), 25 kN (□) w odniesieniu do peletek niepoddanych kompresji (■) [22]

Dlatego nie zaobserwowano wzrostu szybkości uwalniania substancji leczniczej, a nawet jej nieznaczny spadek. Jednocześnie wydłużeniu uległ też czas rozpadu tabletek [25].

W technologii tabletkowania peletek nie zawsze korzystniejsze jest zastosowanie mniejszej siły nacisku stempli. W trakcie tabletkowania z siłą 1 i 3 kN peletek z chlorowodorkiem diltiazemu powleczonych dyspersją Eudragitu NE 30D nastąpił np. wzrost szybkości uwalniania w porównaniu z nietabletkowanymi peletkami. Jednakże w innych formuacjach zwiększenie siły nacisku do 5 kN i 10 kN przyczyniło się do zmniejszenia szybkości uwalniania diltiazemu w porównaniu do kompresji 1 i 3 kN (**rycina 13**) [27]



Rycina 12. Uwalnianie [%] ketoprofenu z peletek niepoddanych kompresji (♦) oraz z peletek tabletkowanych z substancjami wypełniającymi w postaci proszku: Avicel PH 101, laktoza DT i stearynian magnezu w ilości 50% (■), 60% (▲), 70% (×) [25]



Rycina 13. Wpływ siły kompresji 1 kN (□), 3 kN (○), 5 kN (♦), 10 kN (Δ) na szybkość uwalniania chlorowodoru diltiazemu z peletek powleczonych Eudragitem NE 30D w porównaniu do peletek niepoddanych tabletkowaniu (+) [27]

Wzrost szybkości uwalniania chlorowodoru diltiazemu po kompresji 1 i 3 kN należy tłumaczyć deformacją i zniszczeniem rdzeni i otoczki peletek. Natomiast zmniejszenie szybkości uwalniania substancji przy sile nacisku 5 i 10 kN jest efektem zwiększonej aglomeracji peletek. W konsekwencji następuje zmniejszona powierzchnia penetracji wody do rdzeni i spowolniona dyfuzja substancji leczniczej do płynu akceptorowego [27].

Celem przyspieszenia czasu rozpadu tabletek zamiast WMD zastosowano mieszaninę skrobi kukurydzianej (DDCS) i sodowego glikolanu skrobiowego

(Explotab). Czas rozpadu tabletek o takiej formulacji wyniósł 32 min., a profil uwalniania substancji leczniczej po tabletkowaniu był zbliżony do profilu sprzed tabletkowania. Stwierdzono, że zastosowanie miękkiej masy woskowej razem z DDCS i Explotab skutecznie chroni rdzeń i otoczkę peletek przed pęknięciem w wyniku swoistego „zatapia” peletek z chlorowodorkiem diltiazemu w masie woskowej [6].

Istotnym aspektem osiągnięcia zbliżonego profilu uwalniania jest optymalna ilość masy woskowej w tabletkach. Ograniczenie jej do 40% przyczynia się do wzrostu szybkości uwalniania substancji leczniczej, co wskazuje na fragmentację części otoczek peletek. Natomiast przy 60% zawartości masy woskowej w masie tabletkowej dyfuzja jest zmniejszona. Wynika to z większej zawartości hydrofobowego wosku, który ogranicza dyfuzję płynu akceptorowego do rdzeni peletek. Ponadto wykazano, że większa zawartość masy woskowej ułatwia osiągnięcie deformacji plastycznej, co z kolei przyczynia się do zwiększonego stopnia ochrony rdzenia i otoczki [27].

Piśmiennictwo

1. Farmakopea Polska VII, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa, 12. 2006.
2. Janicki S. i wsp.: Farmacja Stosowana, podręcznik dla studentów farmacji, PZWL, Warszawa, 2002.
3. Wagner K i wsp.: Eur. J. Pharm. Biopharm., 50, 285, 2000.
4. Tunon A. i wsp.: Eur. J. Pharm. Sci., 20, 469, 2003.
5. Bodmeier R., Eur. J. Pharm. Biopharm., 43, 1, 1997.
6. Wagner K. G. i wsp.: Eur. J. Pharm. Biopharm., 47, 79, 1999.
7. Hu L. i wsp.: Eur. J. Pharm. Biopharm., 64, 185, 2006.
8. Celik M.: Compaction of multiparticulate oral dosage forms [w] Ghebre-Sellassie I (red.), „Multiparticulate oral drug delivery”, Marcel Dekker, New York, 1994.
9. Song B. i wsp.: Int. J. Pharm., 332, 38, 2007.
10. Schwartz J. i wsp.: Drug Dev. Ind. Pharm., 20, 3105, 1994.
11. Wang C. i wsp.: Drug Dev. Ind. Pharm., 21, 753, 1995.
12. Johannson B. i wsp.: Int. J. Pharm., 117, 57, 1995.
13. Millili G., Schwartz B.: Drug Dev. Ind. Pharm., 16, 1411, 1990.
14. Tunon A., Alderborn G.: Int. J. Pharm., 222, 65, 2001.
15. Nicklasson F i wsp.: Eur. J. Pharm. Sci., 7, 221, 1999.
16. Wang C. i wsp.: Drug Dev. Ind. Pharm., 21, 753, 1995.
17. Maganti L., Celik M.: Int. J. Pharm., 103, 55, 1994.
18. Campbell G.: Film coating [w] Avis K. i wsp.: Pharmaceutical Unit Operations Coating, USA 1999.
19. Sawicki W., Lunio R.: Eur. J. Pharm. Sci., 25S1, 1, 2005.
20. Siepmann F., i wsp.: Eur. J. Pharm. Biopharm., 63, 262, 2006.
21. Nicklasson F i wsp.: Eur. J. Pharm. Sci., 8, 11 1999.
22. Dashevsky A. i wsp.: Int. J. Pharm., 279, 19, 2004.
23. Beckert T.E. i wsp.: Int. J. Pharm., 143, 13, 1996.
24. Haslam J.L. i wsp.: Int. J. Pharm., 173, 233, 1998.
25. El-Mahdi M. i wsp.: J. Microencapsulation, 17, 133, 2000.
26. Lundqvist Å. i wsp.: Int. J. Pharm., 147, 95, 1997.
27. Vergote G.J. i wsp.: Eur. J. Pharm. Sci., 17, 145, 2002.
28. Sawicki W. i wsp.: Pharm. Develop. and Technol., w druku.