

Tabletiranje snovi, občutljivih na povišan tlak

Tabletting of Pressure-Sensitive Materials

Tatjana Joksimović, Saša Baumgartner

Povzetek: Vse več je snovi, ki so občutljive na visoke tlake med tabletiranjem. Sem sodijo različni biološko aktivni proteini, probiotične snovi, polimorfne zdravilne učinkovine in nekatere pomožne snovi. Zato tabletiranje teh snovi izvajamo pri relativno nizkih tlakih. Tradicionalna polnila, kot so mikrokristalna celuloza, hidroksipropilmetilceluloza in dikalcijev fosfat dihidrat pri nizkih tlakih pogosto ne omogočajo izdelave stabilnih in robustnih tablet. Za t. i. mehko tabletiranje (angl. *soft tableting*) so tako primernejše snovi, ki imajo bolj elastične lastnosti. Mehanske lastnosti snovi med tabletiranjem in po njem teoretično najbolje opisuje parameter splošne plastičnosti (angl. *general plasticity*, GP). Slednji vključuje parametre, ki opisujejo lastnosti materialov v smislu njihove časovno odvisne plastičnosti; plastičnosti, ki je odvisna od tlaka; elastičnosti materiala in indeks elastične relaksacije. Nižja kot je GP, bolj primerna je snov za tabletiranje pri nizkih tlakih. Ugotovljena je bila direktna korelacija med GP in stabilnostjo snovi, občutljivih na povišan tlak. Pomožne snovi z nizko GP lahko zmanjšajo obseg prehajanja med polimorfnimi modifikacijami učinkovin med tabletiranjem, zagotavljajo ohranjanje aktivnosti vgrajenih encimov in preprečujejo poškodbe funkcionalne obloge pelet med tabletiranjem. Kot najprimernejše pomožne snovi za mehko tabletiranje se po literarnih podatkih kažejo karagenani.

Ključne besede: tabletiranje, pomožna snov, indeks elastične relaksacije, splošna plastičnost, karagenani

Abstract: There are more and more materials that are sensitive to high pressure during tableting process. These materials include biologically active proteins, probiotics, polymorphic drugs and some excipients. Therefore tableting of these materials is performed at low pressures. Traditional excipients like microcrystalline cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose and dicalcium phosphate dihydrate are often unable to form stable and robust tablets at low pressure. Excipients with greater elastic deformation are more suitable for soft tableting. From a theoretical point of view, mechanical properties of materials are best described by parameter of general plasticity (GP). This parameter includes parameters describing materials time plasticity, pressure plasticity, elastic decompression and elastic recovery. The lower the GP of material, more suitable it is for tableting at low pressure. The correlation between GP and stability of pressure-sensitive material was found out. Excipients with low GP can reduce the transformation among different drug polymorphic forms due to tableting, they are able to prevent inactivation of incorporated enzymes, and can prevent damages of functionally coated pellets during tableting. According to literature data the most suitable excipients for soft tableting are the carrageenans.

Key words: tableting, excipients, elastic recovery, general plasticity, carrageenans

1 Uvod

Vse več je snovi, ki so občutljive na visoke tlake med tabletiranjem. Sem sodijo različni biološko aktivni proteini, probiotične snovi, polimorfne zdravilne učinkovine in še bi lahko naštevali. Med tabletiranjem se namreč ne deformirajo samo pomožne snovi, pač pa se lahko spremenijo tudi učinkovine oz. vse snovi, ki so občutljive na povišan tlak. Tako lahko povzročimo popolno ali delno poškodovanje substanc in izgubo njihovih, s funkcionalnostjo povezanih lastnosti. Tabletiranje snovi, ki so občutljive na tlak, moramo zato izvajati pri nizkih tlakih. Nekateri tovrstno tabletiranje imenujejo tudi mehko tabletiranje (angl. *soft tableting*).

Tabletiranje pri nizkih tlakih povzroča najmanjše možne poškodbe snovi, občutljivih na povišan tlak. Za mehko tabletiranje potrebujemo pomožne snovi z dodatnimi zahtevami. Teoretično so za takšno tabletiranje bolj primerne pomožne snovi, ki se med tabletiranjem deformirajo bolj elastično. Še vedno pa morajo omogočati oblikovanje stabilnih in robustnih tablet, ki imajo zadostno trdnost in nizko krušljivost (1, 2).

Za potrditev hipoteze, da so snovi, ki imajo bolj elastične lastnosti, primernejše za mehko tabletiranje, je potrebno primerjati mehanske lastnosti tradicionalnih s potencialno uporabljenimi elastičnimi pomožnimi snovmi in ugotoviti njihovo primernost za tabletiranje pri nizkih tlakih.

2 Snovi, občutljive na povišan tlak pri tabletiranju

Biološko aktivni proteini

Danes je vse več bioaktivnih učinkovin, med njimi je veliko proteinov. Proteini so občutljivi na povišan tlak, saj se med tabletiranjem lahko spremeni njihova terciarna ali kvarтерна struktura, spremenijo se lahko aktivna mesta na proteinu, ki so odgovorna za njihovo učinkovitost. Proteini so občutljivi tudi na povišano temperaturo, ki se lahko pojavi na pečatih med tabletiranjem (3-6).

Polimorfne in pseudopolimorfne učinkovine

Veliko učinkovin je v različnih polimorfnih ali psevdopolimorfnih oblikah. Zato se lahko različno hitro raztapljajo, kar vodi v različno biološko uporabnost različnih polimorfnih oblik. Polimorfna oblika učinkovine, ki jo želimo vgraditi v tableto, pa vedno ni tudi fizikalno najstabilnejša. Med tabletiranjem zato lahko učinkovina zaradi povišanega tlaka prehaja iz ene v drugo polimorfno obliko in tako končni izdelek ne vsebuje več prvotno vključene polimorfne oblike učinkovine.

Do prehoda med polimorfnimi oblikami lahko pride zaradi različnih farmacevtsko tehnoloških, operacij, kot so: mletje, granuliranje, tabletiranje. Vsaka farmacevtsko tehnološka operacija (tehnološki proces) pomeni vnos določenega stresa v sistem. Stres je na ta način vsaka fizikalna sprememba, ki sistem prestavi v smer iz ravnotežja ali proti njemu. Stres je lahko mehanski, termični, ali pa je rezultat interakcije s katerim drugim faktorjem (solubilizacija, vlaga). Stres lahko sistem premakne do točke, v kateri je nova oblika najbolj stabilna in se v metastabilno obliko pretvori, ko je stres odstranjen (npr. po tabletiranju). Drug vidik pa je s stresom povzročen nastanek metastabilne oblike, ki ni pri nobenih pogojih najbolj termodinamsko stabilna (npr. tvorba metastabilne polimorfne modifikacije v monotropnem sistemu iz taline ali hidrata, ki nastane pri valžnem granuliraju in sušenju, ki sledi) (7, 8). V literaturi je opisanih veliko primerov spremembe polimorfne ali psevdopolimorfne oblike učinkovine med tabletiranjem: sulfatazol, sulfanilamid, cefaleksin, karbamezepin, piroksikam, klorpropamid (7-13).

Pelete s funkcionalno oblogo

Pelete so lahko obložene s funkcionalno oblogo z namenom doseganja prirejenega sproščanja. Glavni razlog, da so tako obožene pelete najpogosteje polnjene v kapsulah je, da je obloga občutljiva na povišan tlak, ki bi mu bile pelete izpostavljene, če bi iz njih želeli izdelati tablete. V literaturi opisane možne rešitve za tabletiranje pelet s funkcionalno oblogo so: izdelava bolj elastične obloge, debelejša obloge, manjše pelete, uporaba pomožnih snovi z majhno velikostjo delcev (14-18).

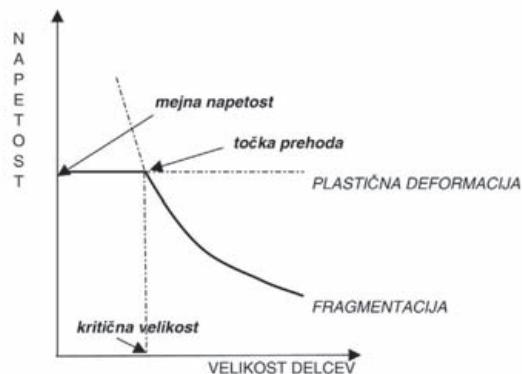
3 Mehanske lastnosti pomožnih snovi za tabletiranje

Pomožne snovi za tabletiranje so lahko krhke, ali raztezne. Krhke se med tabletiranjem konsolidirajo oziroma urejajo s pomočjo drobljenja oz. fragmentacije (MgCO_3 , CaCO_3 , dolomit), raztezne pa se urejajo s pomočjo plastične deformacije (mikrokristalna celuloza). Nekatere snovi pa se urejajo po obeh mehanizmi (laktoza) (1). Pri nizkem tlaku

stiskanja se delci najprej preuredijo in so pri določeni relativni gostoti bolj ali manj fiksno urejeni. Z naraščajočim tlakom stiskanja pa se znotraj delcev pojavi napetost, ki je posledica upora materiala proti deformaciji. Če s stiskanjem prenehamo prej, preden je presežena kritična meja deformacije, se delci deformirajo elastično – deformacija je reverzibilna. Delci znotraj praška se vrnejo v prvotno obliko. Do te kritične vrednosti je napetost premo sorazmerna z deformacijo in jo opisuje t.i. elastični oz. Youngov modul. Z nadaljnjim stiskanjem snovi pa se le-te deformirajo po dveh mehanizmi:

- nad določeno mejno napetostjo se lahko zdrobijo v manjše delce in govorimo o krhkih materialih.
- nad določeno mejno napetostjo se delci lahko preoblikujejo plastično, kar vodi v ireverzibilno oziroma trajno spremembo oblike delca. Te snovi opišemo kot raztezne oziroma plastične (19)

Kako se delci obnašajo med tabletiranjem, bodisi raztezno bodisi krhko, je odvisno od posamezne snovi in njenih fizikalnih lastnosti. Roberts in Rowe sta ugotovila, da je za posamezne snovi značilna kritična velikost delcev, pri kateri z zmanjševanjem velikosti delcev deformacija snovi pride iz krhke v raztezno (Slika 1). Napetost, ki je potrebna, da pride do drobljenja delcev, narašča z zmanjševanjem velikosti delcev, medtem ko je napetost, ki povzroči plastično deformacijo snovi, neodvisna od velikosti delcev. Za vsako snov lahko definiramo kritično velikost delcev, pod katero se le-ta preoblikujejo plastično, medtem ko pri večji velikosti delcev prihaja do njihovega drobljenja oz. fragmentacije. Nekatere snovi tako lahko opredelimo kot krhke ali raztezne le zaradi njihove velikosti oziroma kritične velikosti (1, 19).



Slika 1: Shematski prikaz vpliva velikosti delcev idealne snovi na napetost v delcu, ki se pojavi kot odgovor snovi proti deformaciji (1).

Figure 1: Graph representing the influence of particle size of ideal material on stress inside the particles, which occurs due to the resistance of a material against deformation (1).

Drug pomemben dejavnik, ki vpliva na urejanje snovi, je hitrost tabletiranja. Teoretično pri zelo visoki hitrosti tabletiranja prevladuje fragmentacija, saj je plastična deformacija časovno odvisna. Pri nizki hitrosti tabletiranja pa je zato dominantna plastična deformacija (20).

Če želimo narediti stabilno tableto, morajo biti snovi stisljive (angl. *compressible*) in kompaktilne (angl. *compactible*). Gre za dve različni lastnosti snovi. Kompaktilnost pomeni sposobnost materiala,

da omogoča tvorbo tablete. Stisljivost materiala pa opisuje njegovo sposobnost spreminjanja volumna – zmanjševanje volumna.

Kompaktibilnost snovi opišemo s koeficientom kompaktibilnosti **C_p**, ki ga lahko izračunamo po enačbi 1. *Sonnergaard* (21) je namreč ugotovil, da obstaja enostavno linearno razmerje med trdnostjo tablet in uporabljenim tlakom stiskanja. Trdnost tablete je izrazil kot specifično trdnost (angl. *specific crushing strenght*): **SCS**. Gre za trdnost tablete v odvisnosti od njenih dimenzij in tlaka stiskanja. Iz enačbe 1 lahko ocenimo naklon regresijske premice, ki ga predstavlja koeficient kompaktibilnosti **C_p**.

$$SCS = C_p \times P + b \quad / \text{enačba 1/}$$

P - maksimalni tlak pri tabletiranju (Pa)

Linearno povezanost med **SCS** in **P** so potrdili za enajst različnih pomožnih snovi (preglednica 1). Model, opisan z enačbo 1, pa hkrati omogoča dobro razlikovanje med njimi (slika 2) (21).

Druga pomembna lastnost snovi za tvorbo tablet je njihova stisljivost, ki jo opisuje parameter stisljivosti oz. *Walkerjev* koeficient (**w'**). Izračunamo ga po enačbi 2:

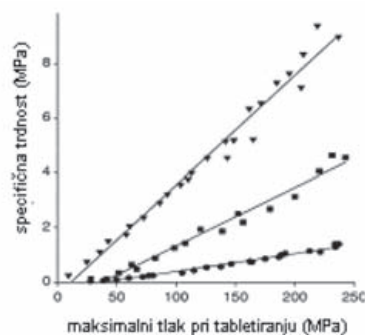
$$V' = w' \times \log(P) = V_{sp} \quad / \text{enačba 2/}$$

V' - specifični volumen oz. volumen, ki ga zasede 1 g snovi (ml/g)

w' - *Walkerjev* koeficient oz. parameter stisljivosti, ki izraža zmanjšanje volumna v odvisnosti od logaritemske vrednosti uporabljenega tlaka stiskanja

P - tlak pri tabletiranju (Pa)

V_{sp} - specifični volumen pri tlaku stiskanja 1MPa



Slika 2: Profili kompaktibilnosti za Na_2CO_3 (▼), NaCl (■) in NaHCO_3 (●) (21)

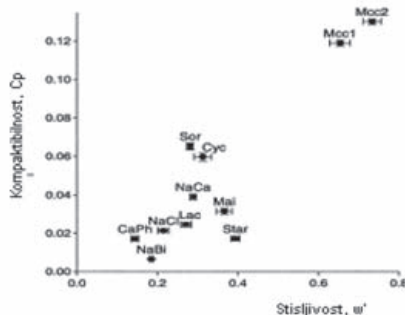
Figure 2: Compactibility profiles for Na_2CO_3 (▼), NaCl (■) in NaHCO_3 (●) (21)

Pozitivna medsebojna korelacija med koeficientom kompaktibilnosti (**C_p**) in parametrom stisljivosti (**w'**) za različne snovi je predstavljena na sliki 3. Na sliki lahko vidimo, da ima mikrokristalna celuloza (MCC), ki je znana po svojih dobrih lastnostih pri tabletiranju, zelo visoke vrednosti obeh parametrov. Slednje lahko razložimo sledeče. Pri materialu, ki ima visoko tendenco deformacij in posledično visoko vrednost parametra stisljivosti, se lahko tvori veliko število novih stičnih točk in s tem tudi nove čvrste vezi. Torej, so snovi, ki imajo visok koeficient kompaktibilnosti, dobro stisljive. Na sliki 3 lahko opazimo, da od tega trenda nekoliko odstopajo vrednosti za koruzni (Mai) in pšenični (Star) škrob. Razlog je najverjetneje v elastični deformaciji obeh materialov med tabletiranjem (21).

Preglednica 1: Koeficienti kompaktibilnosti (C_p) za različne pomožne snovi v naraščajočem vrstnem redu z relativnimi standardnimi deviacijami (RSD). Navidezna spodnja meja tlaka, ocenjena iz preseka z x osjo, in zgornja meja tlaka označujeta odklon od linearnosti. n - število podatkovnih točk, vključenih v regresijo (21).*

Table 1: List of compactibility coefficients (C_p) for different excipients in increasing order with the relative standard deviation (RSD), the apparent lower pressure limit estimated as the intercept with the x-axis and the upper pressure limit for deviation from linearity. n is the number of data-points included in the regression (21).

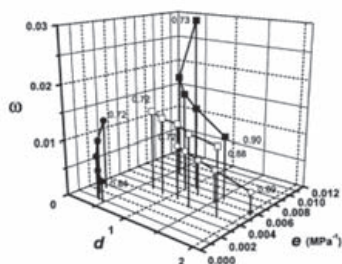
Material /oznaka	Kompaktibilnost C _p (×10 ³)	RSD (%)	Tlak (MPa)		n*
			Spodnja meja	Zgornja meja	
NaHCO_3 / NaBi	6.55	3.0	41	>240	23
CaHPO_4 / CaPh	17.1	7.1	26	>240	19
Preželatiran škrob / Star	17.2	6.6	28	145	16
NaCl	21.4	4.1	40	>240	17
Laktoza / Lac	24.5	4.6	22	>240	18
Koruzni škrob / Mai	31.5	4.9	41	140	12
Na_2CO_3 / NaCa	39.0	3.2	12	>240	24
β- ciklodekstrin / Cyc	59.6	3.4	7	145	14
Sorbitol / Sor	65.2	2.8	9	220	19
Avicel PH-101 / Mcc1	119.0	1.3	7	145	15
Avicel PH-102 / Mcc2	130.2	1.1	8	135	25



Slika 3: Razmerje med koeficientom kompaktibilnosti C_p in parametrom stisljivosti w' za 11 različnih pomožnih snovi. Oznake za posamezno snov so podane v preglednici 1 (21).
Figure 3: Relationship between the compactibility coefficient C_p and the compressibility parameter w' for 11 different excipients. Signs for each material are given in table 1 (21).

4 Primernost pomožnih snovi za tabletiranje glede na njihove mehanske lastnosti

Na osnovi mehanskih lastnosti pomožnih snovi lahko sklepamo o njihovi primernosti za tabletiranje pri nizkih tlakih. Podatke o mehanskih lastnostih pomožnih snovi dobimo na osnovi obdelave parametrov, izmerjenih med tabletiranjem. Proces tabletiranja lahko opišemo s pomočjo 3D modela, kjer parametre: sila, čas in odmik, izmerjene med tabletiranjem, izrazimo kot tlak, čas in relativno gostoto oz. poroznost. Nato podatke v 3D podatkovnem grafu prilagajamo in predstavimo bodisi v obliki enostavne površine (angl. *simple plane*) bodisi v obliki zvite površine (angl. *twisted plane*, slika 4) s koordinatami d , e , ω (2, 22, 23).



Slika 4: 3D podatkovni graf za hidroksipropilmetilcelulozo (■), mikrokristalno celulozo (□), celulozni acetate (○) in dikalcijev fosfat dihidrat (●) pri različni maksimalni relativni gostoti $\rho_{rel, max}$. Pomen koordinat: d - časovno odvisna plastičnost, e - plastičnost, odvisna od tlaka, ω - kot deformacije oz. merilo elastičnosti (2).

Figure 4: 3D parameter plot for hydroxypropylmethylcellulose (■), microcrystalline cellulose (□), cellulose acetate (○) and dicalcium phosphate dihydrate (●) at different maximum relative density $\rho_{rel, max}$. The meaning of the coordinates: d - time plasticity, e - pressure plasticity, ω - twisting angle (2).

Parameter d opisuje časovno odvisno plastičnost oz. plastično deformacijo v odvisnosti od časa. Porast parametra d kaže na hitro deformacijo med tabletiranjem. Merimo jo kot spremembo relativne gostote snovi med tabletiranjem v odvisnosti od časa. Parameter e podaja plastičnost odvisno od tlaka. Opisuje razmerje med gostoto snovi, ki jo tabletiramo in apliciranim tlakom. Porast parametra e kaže na večjo deformacijo pri nizkem tlaku. Tretji parameter ω opisuje kot deformacije oz. merilo elastičnosti. Je indikator hitre elastične relaksacije. S porastom parametra ω elastičnost pada (2, 24, 25).

Parametre e , d in ω najpogosteje uporabljamo za opis mehanskih lastnosti pomožnih snovi (slika 4). Snovi, ki se deformirajo hitro, imajo visoko d vrednost. Snovi, ki se deformirajo že pri nizkem tlaku, imajo visoko e vrednost, medtem ko je za snovi, ki se v znatni meri relaksirajo in so visokoelastične, značilna nizka ω vrednost (2, 24, 25).

Parametri d , e in ω so odvisni tudi od relativne gostote tablet in se spreminjajo s porastom maksimalne relativne gostote, ki jo lahko definiramo z enačbo 3:

$$\rho_{rel, max} = \frac{\rho_{max}}{\rho_{rel}} \quad \text{/enačba 3/}$$

ρ_{max} – gostota pri minimalni debelini tablete

ρ_{true} – dejanska gostota

Za večino snovi velja, da s porastom maksimalne relativne gostote raste d vrednost, medtem ko vrednosti e in ω padata.

Za nastanek tablet je zelo pomemben tudi indeks elastične relaksacije ER (angl. *elastic recovery*). Slednji nam pove, za koliko se bo debelina tablete spremenila po 10-ih dnevih mirovanja zaradi elastične relaksacije materiala (enačba 4) (2, 24, 25).

$$ER (\%) = 100 \frac{H_1 - H_0}{H_0} \quad \text{/enačba 4/}$$

H_1 – debelina tablet 10 dni po tabletiranju

H_0 – minimalna debelina tablet

V nadaljevanju navajamo želene vrednosti parametrov d , e in ω za različne vrste pomožnih snovi:

- pomožne snovi, ki se deformirajo idealno plastično, imajo:
 - visoke vrednosti parametra d (časovno odvisna plastičnost),
 - visoke vrednosti parametra e (od tlaka odvisna plastičnost), ki se zelo malo spreminja s porastom gostote tablete,
 - visoke vrednosti parametra ω (kot deformacije) oz. nizko "hitro elastično dekompresijo", ki se zelo malo spreminja s porastom gostote tablete;
- pomožne snovi, ki omogočijo tvorbo stabilnih in robustnih tablet, imajo:
 - visoke vrednosti parametrov d , e in ω ,
 - nizke vrednosti parametra ER;
- pomožne snovi, primerne za tabletiranje učinkovin, občutljivih na povišan tlak, imajo:
 - srednje vrednosti parametra d ,
 - srednje do nizke vrednosti parametra e , ki se zelo malo spreminja s porastom gostote tablete,
 - nizke vrednosti parametra ω oz. visoko "hitro elastično relaksacijo", ki se zelo malo spreminja s porastom gostote,
 - visoke vrednosti parametra ER.

4.1 Primerjava pomožnih snovi glede na njihove mehanske lastnosti

Poškodbe snovi, občutljivih na povišan tlak, so minimalne takrat, ko se manj energije pretvori v plastično deformacijo. Zato lahko primerjamo primernost pomožnih snovi za tabletiranje pri nizkih tlakih na osnovi njihovih mehanskih lastnosti.

Primerjali so mikrokristalno celulozo (MCC) z dobrimi stisljivostnimi in kompaktilnimi lastnostmi z naslednjimi vrstami karagenanov:

ι - karagenanom: Gelcarin® GP-379 NF (Gel 379),

κ - karagenani: Gelcarin® GP-812 NF (Gel 812) in Gelcarin® GP-911 NF (Gel 911) ter

λ - karagenani: Viscarin® GP-109 NF (Vis 109) in Viscarin® GP-209 NF (Vis 209).

Proučevali so tudi fizikalno tehnološke značilnosti različnih vrst hitosana, ki so se med seboj razlikovali v stopnji deacetilacije: Chitosan FG 80® (Chit 80), Chitosan FG 85® (Chit 85) in Chitosan FG 90® (Chit 90). Med polietilenoksidi (PEO) pa so glede na fizikalno tehnološke parametre, pomembne za izbor pomožnih snovi za tabletiranje, proučevali naslednje: Polyox® WSR-N-3000 (P3000), Polyox® WSR-1105 (P1105), Polyox® WSR-N-60K (P60K), Polyox® WSR-301 (P301) in Polyox® WSR-303 (P303).

Pastičnost (P) snovi med tabletiranjem je definirana z vrednostmi parametrov **d**, **e** in ω . Večja ko je plastičnost, manj primerna je snov za tabletiranje pri nizkih tlakih. To pomeni, da se takšna snov močno deformira že pri nizkih tlakih in lahko poškoduje vgrajene substance, občutljive na povišan tlak. Po opravljenih meritvah so razvrstili pomožne snovi glede na plastičnost v sledečem vrstnem redu:

P (karagenani) < **P** (hitosani) < **P** (MCC) < **P** (HPMC) < **P** (PEO).

Po drugi strani pa večji **indeks elastične relaksacije (ER)** opisuje snov, ki je bolj primerna za tabletiranje pri nizkih tlakih:

ER (karagenani) > **ER** (PEO) > **ER** (hitosani) > **ER** (HPMC) > **ER** (MCC)

Na osnovi parametrov plastičnosti (**d**, **e** in ω) in vrednosti **ER** lahko izračunamo tudi **splošno plastičnost (angl. general plasticity) GP** (enačba 5):

$$GP = d + e + \omega - ER \quad \text{/enačba 5)}$$

GP vključuje vse parametre, ki opisujejo obnašanje snovi med tabletiranjem in po njem. Nižja kot je GP, bolj primerna je snov za tabletiranje pri nizkih tlakih. To pomeni, da pomožna snov z nizkim **GP** minimalno poškoduje učinkovino, občutljivo na povišan tlak, hkrati pa je deformabilnost pomožne snovi tolikšna, da se lahko tvorijo vezi, ki držijo tableto skupaj in se ne prekinajo po elastični relaksaciji. Glede na **GP** pomožne snovi za tabletiranje razvrstimo:

GP (karagenani) < **GP** (hitosani) < **GP** (MCC) < **GP** (HPMC) < **GP** (PEO)

Primerjava **GP** vrednosti med pomožnimi snovmi iste vrste pa je pokazala naslednji vrstni red:

- Karagenani:
GP (Vis 209) < GP (Gel 379) < GP (Gel 812) < GP (Gel 911)
< GP (Vis 109)

- Hitosani:
GP (Chit 80) < GP (Chit FG 85) < GP (Chit 90)

- Pelietilenoksidi:
GP (P60K) < GP (P3000) < GP (P1105) < GP (P303) < GP (P301)

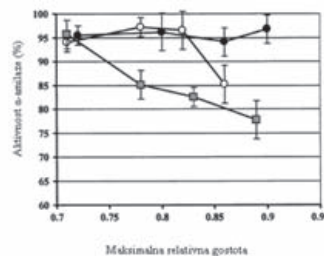
Vse primerjave med temi snovmi so pridobljene direktno s pomočjo 3D modela z upoštevanjem dejstva, da so delci Vis 209 večji. Zaključimo lahko, da so karagenani najprimernejše pomožne snovi za tabletiranje učinkovin, občutljivih na povišan tlak, med njimi pa je najboljši Gelcarin® GP-379 NF (Gel 379) (2, 24, 25).

5 Primeri vpliva tabletiranja na nekatere snovi, občutljive na povišan tlak

5.1 Vpliv tlaka na encimsko aktivnost

V terapevtske namene lahko uporabljamo tudi encime, vgrajene v tablete. Največji vpliv na stabilnost tako vgrajenih encimov ima tlak pri tabletiranju. Opažena je bila tudi do 50-odstotna izguba aktivnosti (4). Ker so encimi proteini, lahko iz opažene občutljivosti encimov na povišan tlak sklepamo tudi na občutljivost ostalih proteinskih učinkovin.

α -amilaza je encim pankreasa, ki ga vgrajujejo tudi v tablete. Encimu se po tabletiranju zmanjša volumen, kar vodi v izgubo aktivnosti. Proučevali so vpliv različnih polnil na aktivnost vgrajenega encima (slika 5). Ugotovili so, da se pri večjem tlaku stiskanja, ko naraste relativna gostota tablet, aktivnost encima zmanjša. Največji upad encimske aktivnosti so dokazali za mikrokristalno celulozo, medtem ko so z uporabo karagenana encimsko aktivnost ohranili (26).



Slika 5: Vpliv različnih pomožnih snovi na preostalo encimsko aktivnost tablet, ki vsebujejo α -amilazo. κ - karagenan (●), dikalcijev fosfat dihidrat (○) in mikrokristalna celuloza (□) (26).

Figure 5: Influence of different excipients on the remaining enzymatic activity of tablets made of mixtures with α -Amylase. κ - carrageenan (●), dicalcium phosphate dehydrate (○) and microcrystalline cellulose (□) (26).

Plastična deformacija mikrokristalne celuloze ima večji vpliv na aktivnost encima kot fragmentacija krhkega dikalcijevega fosfata dihidrata. Vendar pri večjih tlakih (maksimalna relativna gostota > 0,83) dikalcijev fosfat dihidrat povzroča 5-odstotno dodatno izgubo aktivnosti v primerjavi s κ -karagenanom. Kombinacija nizkega tlaka in visokega indeksa elastične relaksacije κ -karagenana (preglednica 2)

Preglednica 2: Tlaki stiskanja in indeks elastične relaksacije tablet, izdelanih z različnimi pomožnimi snovmi (n=3, povprečje in SD) (26)
Table 2: Pressure and elastic recovery of the tablets made from different excipients (n=3, mean and SD) (26)

Pomožne snovi	$p_{rel,max}$ *	Tlak (MPa)	Indeks elastične relaksacije (%)
dikalijev fosfat dihidrat	0,71	79,7 (2,3)	5,24 (0,41)
	0,78	166,7 (3,6)	3,59 (0,55)
	0,82	277,4 (8,9)	5,32 (0,55)
	0,86	410,0 (4,9)	6,87 (0,22)
κ - karagenan	0,72	54,5 (4,4)	12,48 (0,61)
	0,80	100,1 (1,5)	10,79 (0,13)
	0,86	184,9 (0,4)	10,69 (0,24)
	0,90	315,4 (2,0)	12,70 (0,06)
mikrokristalna celuloza	0,71	100,6 (0,4)	5,28 (0,16)
	0,78	167,1 (2,2)	4,77 (0,06)
	0,83	258,0 (2,4)	7,14 (0,85)
	0,89	335,8 (7,6)	9,27 (0,31)

omogoča tabletiranje encima: tlak potreben za tabletiranje je najnižji, elastičnost pa največja v primerjavi z drugima dvema pomožnima snovema. Uporaba karagenana preprečuje inaktivacijo encima, encim je umeščen oziroma vgrajen v mehki notranji strukturi tablete (2, 26).

5.2 Vpliv tlaka na rekristalizacijo amornega indometacina

Proučevali so rekristalizacijo amornega indometacina po tabletiranju. Zmesi, sestavljene iz 20 % amornega indometacina in 80 % pomožnih snovi, so tabletirali tako, da so bile največje relativne gostote tablet različne. Analizirali so rekristalizacijo amornega indometacina tako v zmesi kot v tableti. Ugotovili so, da se rekristalizacija povečuje zaradi tabletiranja, vendar niso opazili vpliva maksimalne relativne gostote ($p_{rel,max}$). Rekristalizacija (RC) indometacina je bila zanemarljiva v primeru njegove vgradnje v polietilen oksid (PEO), kjer je prišlo do kemijskih interakcij med učinkovino in PEO. Zato so PEO izključili iz nadaljnjega razvrščanja. Stopnja RC za ostale pomožne snovi pa je bila sledeča (slika 6): RC (karagenani) < RC (hitosani) < RC (HPMC) < RC (MCC) < RC (DCPD) (2).

Vrstni red RC je koreliral z izračunanim GP vrednostmi za pomožne snovi. Nižje kot so vrednosti GP za pomožne snovi, manjša je stopnja rekristalizacije indometacina med tabletiranjem (2).

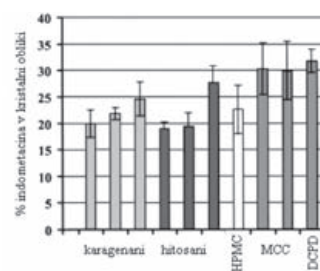
5.2 Vpliv tlaka na dehidracijo teofilin monohidrata

V iste pomožne snovi kot prej so namesto amornega indometacina vgradili 20 % teofilin monohidrata. Tabletirali so do vrednosti maksimalne relativne gostote 0,90. Med tabletiranjem je prišlo do dehidracije učinkovine. Primerjavo stopnje dehidracije (DH) učinkovine med različnimi pomožnimi snovmi so izvedli 1 dan po tabletiranju (slika 7) in dobili sledeč vrstni red:

DH (karagenani) < DH (hitosani) < DH (HPMC) < DH (MCC) < DH (PEO)

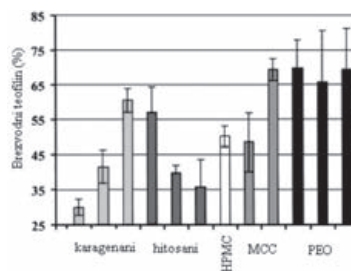
Opazili so najmanjšo dehidracijo ob vgraditvi učinkovine v karagenane, ki imajo najnižjo splošno plastičnost. Zaradi ustreznega

preoblikovanja (najnižja GP) in visoke vrednosti ER lahko pri tabletiranju z nizkimi tlaki karagenani preprečijo dehidracijo učinkovine (2).



Slika 6: Rekristalizacija amornega indometacina 28 dni po tabletiranju (2).

Figure 6: Recrystallization of amorphous indomethacin 28 days after tableting (2).



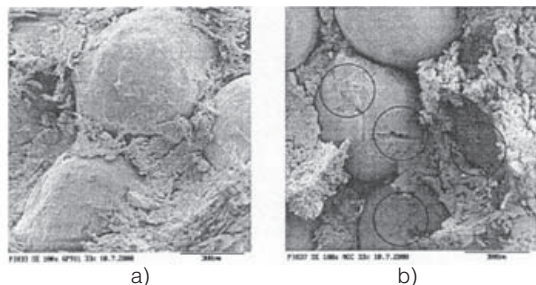
Slika 7: Dehidracija teofilin monohidrata 1 dan po tabletiranju (2).

Figure 7: Dehydration of theophylline monohydrate 1 day after tableting (2)

5.3 Vpliv tlaka na ohranjanje lastnosti funkcionalne obloge pelet

Vpliv polnil na stiskanje pelet z oblogo je raziskovala Katharina Picker (2). V tablete z različnimi karagenani in MCC je vgradila 40 % gastrozistentnih pelet. Naveden delež pelet je bil še dovolj nizek, da

pelete niso prihajale v medsebojni kontakt. Karagenani so omogočili počasnejše sproščanje učinkovine iz tablet po 2,5h v 0,1HCl in se izkazali za bolj primerno polnilo za mehko tabletiranje kot MCC. Manjše poškodbe pelet v tabletah iz karagenana so dokazali tudi s SEM posnetki (slika 8). Poškodovanost pelet, vgrajenih v različne tipe karagenanov, je v skladu z izračunanimi parametri plastičnosti **GP**.



Slika 8: SEM posnetki notranjosti tablet. (a) Tablete narejene s karagenanom Gel 379 in (b) z mikrokristalno celulozo Avi 101. Krogi na sliki b kažejo na razpoke v oblogi pelet (2).

Figure 8: Scanning electron micrographs inside of tablets at the inner surface. Tablets made of carrageenan Gel 379 (a), and Microcrystalline cellulose Avi 101 (b). Circles in the figure b show breakage on pellet coating. (2).

6 Zaključek

Osnovni pogoj za tabletiranje pri nizkem tlaku je dobra stisljivost in kompaktilnost pomožnih snovi, ki omogoča tvorbo tablet primerne trdnosti. Rezultati preskušanja potrjujejo hipotezo, da so pomožne snovi, ki se deformirajo predvsem elastično, najbolj primerne za tovrstno tabletiranje. Mehanske lastnosti materialov teoretično najboljše opisuje parameter splošne plastičnosti (**GP**), ki direktno korelira s stabilnostjo snovi, občutljivih na povišan tlak. Čim manjša je vrednost parametra splošne plastičnosti (**GP**), bolj se snov elastično deformira, manjši je prehod med polimorfnimi modifikacijami med tabletiranjem, bolj je ohranjena aktivnost encimov in večja je možnost, da se med tabletiranjem ne bodo poškodovale funkcionalne obloge pelet. Glede na literaturne podatke lahko zaključimo, da se kot najprimernejša pomožna snov za tabletiranje pri nizkih tlakih kažejo karagenani.

7 Literatura

1. Roberts RJ, Rowe RC. Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting. *Int J Pharm.* 1989; 54: 131-141.
2. Picker KM. Soft tableting: A new concept to tablet pressure sensitive drugs. *Pharm. Dev. Technol.* 2004; 9(1): 107-121.
3. Fibry A, Mielck JB. Wölbungsabhängige Druckverteilung von im Exzenter hergestellten Tabletten am Beispiel des relativen Aktivitäts-verlustes von Chymotrypsin. *Acta Pharm. Technol.* 1985; 31: 146-147.
4. Groves MJ, Teng CD. The effect of compaction and moisture on some physical and biological properties of proteins. In: Ahern TJ, Manning MC. *Stability of protein pharmaceuticals*; Plenum Press, New York, 1992: 311-359.
5. Teng CD, Groves MJ. The effect of compactional pressure on urease activity. *Pharm.Res.* 1988; 5: 776-780.
6. Nuernberg E, Hamperl W. Decomposition kinetics of alpha amylase in pancreatin under thermal and mechanical stress. *Acta Pharm.Technol.* 1986; 32: 182-187.
7. Vrbinc M, Vrečer F. Pseudopolimorfizem v razvoju farmacevtskih oblik. *Farm Vestn* 2002; 53: 103-116.
8. Morris KR, Griesser UJ, Eckhardt CJ, Stowell JG. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes. *Adv Drug Deliver Rev* 2001; 48: 91 -114.
9. Kala H, Traue J, Haack U, Moldenhauer H, Kedvessy G, Selmeczi B. Zur Zeitabhängigkeit der Modifikationsumwandlung des Sulfanilamids bei der Tablettenkompression. *Pharmazie* 1982; 37: 674-675.
10. Mutsumoto T, Keneniwa N, Higuchi S, Otsuka M. Effects of temperature and pressure during compression on polymorphic transformation and crushing strength of chlorpropamide tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1991; 43: 74-78.
11. Otsuka M. Effects of environmental temperature and compression energy on polymorphic transformation during tableting. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993; 19: 2241-2269.
12. Kaneniwa N, Imagawa K, Otsuka M. Effect of tableting on degree of crystallinity and on the dehydration and decomposition points of cephalexin crystalline powder. *Chem Pharm.Bull.* 1985; 33: 802-809.
13. Ghan GA, Lalla JK. Effects of compressional forces on piroxicam polymorphs. *J. Pharm. Pharmacol.* 1993; 44: 678-681.
14. Haslam JL, Forbes AE, Rork GS, Pipkin TL, Slade DA, Khossravi D. Tableting of controlled release multiparticulates, the effect of millisphere size and protective overcoating. *Int J Pharm.* 1998; 173: 233-242.
15. Kuhl P. Tabltieren von Pellets: Komprimierbarkeit, Kompaktierbarkeit und Integrität in Kombination mit mikrokristalliner Cellulose und polyethylenglycol. Dissertation: Universität Hamburg, 1999.
16. Wagner KG, Krumme M, Schmidt PC. Investigation of the pellet-distribution in single tablets via image analysis. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1999; 47: 79-85.
17. Beckert TE, Lehmann K, Schmidt PC. Compression of enteric coated pellets to disintegrating tablets: uniformity of dosage units. *Powder Technol.* 1998; 96: 248-254.
18. Beckert TE, Lehmann K, Schmidt PC. Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets. *Int. J. Pharm.* 1996; 143: 13-23.
19. Bert van Veen. Compaction of Powder Blends: effect of pores, particles and percolation on tablet strength. Doktorska disertacija. University of Groningen, 2003.
20. Picker KM. The 3D model: Does time plasticity represent the influence of tableting speed?. *AAPS PharmSciTech.* 2003; 4(4): article 66.
21. Sonnergaard JM. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 63: 270-277.
22. Picker KM. The 3D model: Comparison of parameters Obtained from and by Simulating Different Tableting Machines. *AAPS PharmSciTech* 2003; 4(3): article 35.
23. Heckel RW. Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans. Metall. Soc. AIME* 1961; 221: 671-675.
24. Picker KM. Carrageenans: analysis of tablet formation and properties (Part II). *Pharm. Technol. Eur.* 2005; 17(9): 32-44.
25. Picker KM. Carrageenans: analysis of tablet formation and properties (Part I). *Pharm. Technol. Eur.* 2005; 17(8): 37-44.
26. Picker KM. Influence of tableting on the enzymatic activity of different - amylases using various excipients. *Eur J Pharm Biopharm* 2002; 53 (2): 181-185.