

REOLOGICKÉ VLASTNOSTI PRÁŠKOVÝCH SMĚSÍ JAKO JEDEN Z FAKTORŮ PLNĚNÍ TVRDÝCH ŽELATINOVÝCH TOBOLEK

PAVLÍNA KOMÍNOVÁ a PETR ZÁMOSTNÝ

Ústav organické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
pavlina.kominova@vscht.cz

Došlo 23.10.19, přijato 23.1.20.

Klíčová slova: tvrdé želatinové tobolky, prášky, tokové vlastnosti, přímé plnění, dávkovací disk, dávkovací trubice

Obsah

1. Úvod
2. Zařízení pro plnění tvrdých želatinových tobolek
3. Význam tokových vlastností plněných práškových směsí
4. Vliv reologických vlastností práškových směsí na proces plnění tvrdých želatinových tobolek
 - 4.1. Reologické aspekty plnění v různých typech zařízení
 - 4.1.1. Zařízení založená na principu přímého plnění
 - 4.1.2. Zařízení založená na principu dávkovací trubice
 - 4.1.3. Zařízení založená na principu dávkovacího disku
 - 4.2. Efekt použití lubrikantů a kluzných látek
5. Závěr

1. Úvod

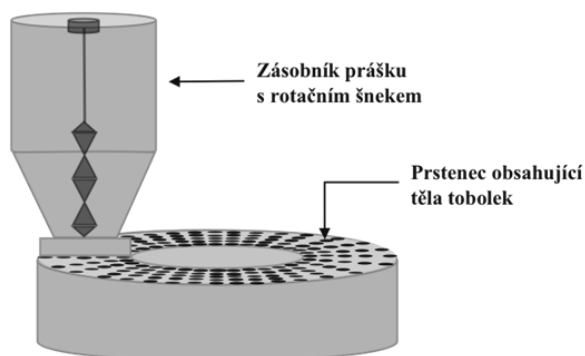
Tvrdé želatinové tobolky patří mezi hojně využívané pevné lékové formy, které zaujímají druhé místo v četnosti použití hned za tabletami. Jejich značnou výhodou oproti tabletám bývá udávaná lepší spolupráce pacienta v průběhu léčby nebo skutečnost, že technologie výroby nabízí oproti tabletám určité komparativní výhody. Jedná se například o nižší množství excipientů potřebné pro dosažení požadovaného kinetického profilu, vyloučení výrobního kroku obalování nebo lepší biologickou dostupnost díky vyšší porositě plněného obsahu. Na základě prostých zkušeností s ručním plněním se může zdát, že plnění tvrdých želatinových tobolek je jednoduchým úkolem i v případě strojního plnění. Požadavky na plněné formulace mohou být však poměrně komplexní a společně s potřebnými znalostmi o synergii mezi vlastnostmi partikulární směsí (prášku, granulátu) a parametry stroje nastavenými pro zajištění požadované kvality finálního produktu, se mohou stát značnou výzvou^{1–3}. Cílem tohoto přehledu je shrnout základní poznatky o vlivu charakteru partikulárních směsí na proces plnění tvrdých želatinových tobolek, zejména s ohledem na jejich reologické vlastnosti označované v kontextu s prášky či granuláty jako vlastnosti sypné či tokové.

venými pro zajištění požadované kvality finálního produktu, se mohou stát značnou výzvou^{1–3}. Cílem tohoto přehledu je shrnout základní poznatky o vlivu charakteru partikulárních směsí na proces plnění tvrdých želatinových tobolek, zejména s ohledem na jejich reologické vlastnosti označované v kontextu s prášky či granuláty jako vlastnosti sypné či tokové.

2. Zařízení pro plnění tvrdých želatinových tobolek

Pro plnění tvrdých želatinových tobolek lze použít řadu plnicích (kapslovacích) strojů, každý s charakteristickým způsobem činnosti a režimem provozu (poloautomatické či plně automatické). Ve farmaceutickém průmyslu patří k nejvyužívanějším typům stroje fungující buď na principu přímého plnění, které se řadí mezi poloautomatické, nebo na principu nepřímého plnění prostřednictvím dávkovacího disku či dávkovací trubice, jež jsou plně automatické.

První zmiňovaný typ je používán zejména pro přípravu maloobjemových komerčně dostupných výrobků. Jak už z názvu vyplývá, do těla tobolky je prášek plněn přímo a nedochází, jako je tomu v dalších dvou případech, k předchozí tvorbě kompaktu, který je do těla tobolky vpraven až následně. Existují dva nejčastěji používané principy přímého plnění – plnění pomocí zásobníku s rotačním šnekem nebo vibrační plnění. U uspořádání se zásobníkem (obr. 1) obsahujícího vestavěný rotační šnek je proces plnění zahájen orientací těl tobolek do prstence z nerezové oceli, který má v sobě otvory dimenzované pro uložení těl tobolek. Následně je prstenec umístěn na rotující stůl plnicího zařízení pod zásobník s práškem. Konstantním pohybem šneku uvnitř zásobníku dochází k objemovému plnění těl tobolek, kdy finální množství



Obr. 1. Přímé plnění na principu zásobníku s rotačním šnekem

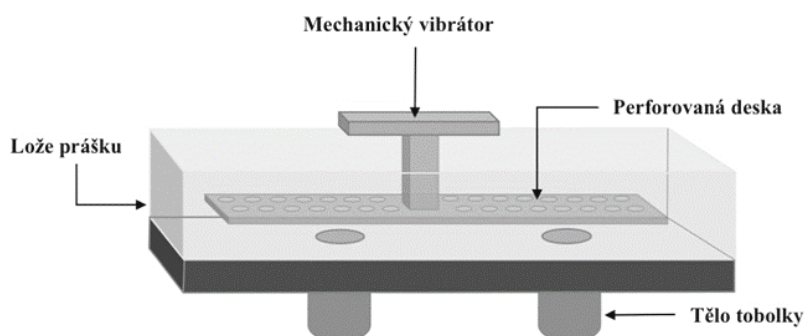
naplněného prášku je dáno rychlostí otáčení stolu s prstencem pod zásobníkem. Naplněná těla tobolek jsou poté uzavřena víčkem^{4,5}. U vibračního plnění (obr. 2) prochází tělo tobolky pod přívodním (vodícím) rámem plnicího zařízení. V loži prášku je umístěna perforovaná pryskyřičná deska, která je připojena k vibrátoru. Vibrací desky je práškové lože načechráváno, což napomáhá prášku téci do těl tobolek otvory v pryskyřičné desce⁴.

U přístrojů s dávkovacím diskem (obr. 3), je možné spatřovat jistou analogii s tabletovacím lisem. Obecně se skládají z otočného dávkovacího disku a série pěchovacích trnů (jejich počet závisí na výrobci). V disku jsou válcové otvory o stanoveném průměru a výšce, které tvoří formu (matici), v níž vzniká kompak určený k následnému přenesení do těla tobolky. V průběhu plnění prášek nateče do otvoru v disku a je stlačen prvním pěchovacím trnem. Během otočení disku a posunutí otvoru na druhou pozici dochází k jeho doplnění dalším množstvím prášku, které je následně stlačeno druhým trnem. Fáze naplnění/stlačení je opakována až do poslední pozice s trnem, kdy je kompak vzniklý tímto sledem kroků vytlačeno do těla tobolky a uzavřeno víčkem^{3,6}. Tento kompak si může uvnitř tobolky udržet svou soudržnost, nebo se může ihned po vtlačení do těla tobolky zcela či částečně rozpadnout.

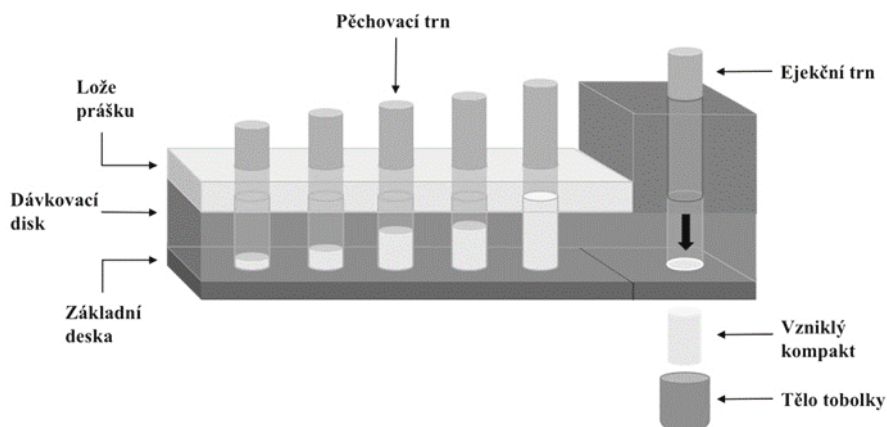
V případě přístrojů využívajících dávkovač – dosator (obr. 4), je hlavní částí dutá dávkovací trubice. V této trubici je umístěn pohyblivý píst (jehla), kdy jeho počáteční poloha a průměr trubice určují možný plněný objem uvnitř dávkovací trubice. Během ponoření do vrstvy partikulární směsi v zásobníku se dávkovací trubice naplní práškem. Poté postupným pohybem dávkovací trubice hlouběji do vrstvy směsi dochází k dodatečnému naplnění a ke konsolidaci prášku obsaženého uvnitř trubice působícím normálovým napětím (tlakem) a k tvorbě požadovaného kompaktu. Ten je poté přenesen a vsunut do těla tobolky a opět uzavřen víčkem³.

3. Význam reologických vlastností plněných práškových směsí

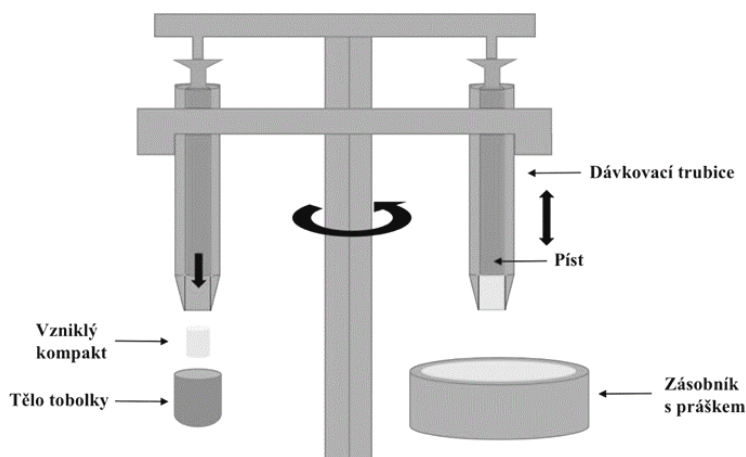
Ze stručného popisu fungování výše popsaných zařízení pro plnění tobolek lze odvodit základní podstatu požadavků kladených na použité práškové směsi. U směsí plněných na principu přímého plnění jsou kritickým parametrem jejich sypané vlastnosti, tedy reologické vlastnosti vztahující se k partikulární směsi, která není zhutněna výrazně větším tlakem, než který vzniká přirozeně



Obr. 2. Přímé plnění na vibračním principu



Obr. 3. Plnění pomocí dávkovacího disku

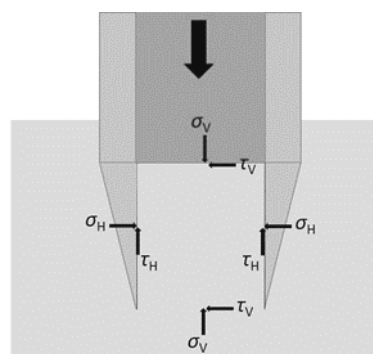


Obr. 4. Plnění pomocí dávkovací trubice

v důsledku tíhy této vrstvy. Je nutné, aby byl zajištěn rovnoměrný, nepřerušovaný tok směsi do těla tobolky a nedocházelo ke tvorbě stabilních kohezních můstků a v jejich důsledku k zablokování výtokové části zásobníku, případně ke tvorbě kavit v práškové náplni. I v případě plnění pomocí dávkovacího disku či dávkovací trubice musí použité směsi vykazovat také určité sypné vlastnosti, aby došlo k naplnění otvoru disku, případně dávkovací trubice. Musí však vykazovat i vhodnou stlačitelnost (míra objemové redukce s působícím tlakem) a kompakovatelnost (míra zpevňování kompaktu s aplikovaným tlakem), aby došlo k vytlačení do tobolky. V případě jeho předčasného rozpadu dochází ke kontaminaci vnějšího pláště tobolky a problémům při jejím uzavírání kvůli zvýšenému tření mezi tobolkou a víčkem. U plnění dávkovačem je jistá soudržnost potřebná i pro udržení kompaktu uvnitř trubice v průběhu přenosu ze zásobníku nad tělo tobolky. Je tedy nutné, aby působením primárního vertikálního napětí (tlaku pístu, σ_V) a indukovaného horizontálního napětí (σ_H) docházelo mezi práškem a stěnou dávkovací trubice ke vzniku tření dostatečného k přenosu kompaktu (obr. 5). Toto tření lze kvantifikovat smykovým napětím na stěně dávkovací trubice (τ_H) a na ploše pístu (τ_V). V průběhu těchto dvou principů plnění je směs podrobena podmínkám odpovídajícím různému aplikovanému zatížení – od nulového až v řádech stovek newtonů.

V případě plnění tvrdých želatinových tobolek, jakož i v jiných farmaceutických procesech, jsou výsledné reologické vlastnosti směsi dány nejen samotnými chemicko-fyzikálními vlastnostmi prášku, ale i podmínkami nastavení zařízení při jeho použití. Reologické vlastnosti směsi jsou tudíž značně komplexní a nelze je hodnotit jedním parametrem, nýbrž je potřeba vycházet z jejich vhodné kombinace⁷.

Pokud se zaměříme na příspěvek daný chemicko-fyzikálními vlastnostmi, můžeme mluvit o vlivu velikosti



Obr. 5. Mechanická napětí působící na kompaktný prášek při plnění pomocí dávkovací trubice

a distribuce částic, tvaru částic či chemického složení. Většina v dnešní době používaných excipientů jsou prášky s velikostí částic v řádech stovek mikrometrů a menší, vyznačující se širokou distribucí. Obecně platí, že s klesající velikostí částic dochází k růstu mezipovrchových přitažlivých sil (úměrných druhé mocnině velikosti částice), což negativně ovlivňuje reologické vlastnosti prášku. V určitém okamžiku při hraniční velikosti dojde k převládnutí působení těchto sil nad silou gravitační a setrvačnými silami, které naopak tok prášku podporují, a prášek se stává kohezním. Špatné reologické vlastnosti mohou být způsobeny také částicemi s vysokým tvarovým faktorem (nízkou sféricitou), jenž vede k jejich většímu specifickému povrchu a tedy i většímu vlivu mezičásticového tření^{8–10}.

4. Vliv reologických vlastností práškových směsí na proces plnění tvrdých želatinových tobolek

4.1. Reologické aspekty plnění v různých typech zařízení

Při navrhování formulace tvrdých želatinových tobolek jsou hlavními studovanými parametry maximální možná plněná hmotnost a její co nejnižší proměnlivost (nejvyšší stejnoměrnost). Plněná hmotnost vychází z velikosti použité tobolky a také z vlastností směsi, zejména její hustoty a kompresibility. Proměnlivost je běžně hodnocena relativní směrodatnou odchylkou, v problematice tvrdých želatinových tobolek nazývanou koeficientem hmotnostní proměnlivosti (*CV*, variační koeficient). Nejvyšší přípustná hodnota *CV* se může v jednotlivých lékopisech lišit, např. na základě velikosti použité tobolky a obsahu aktivní farmaceutické substance (API). Průmyslové standardy však běžně používají jako horní limit hodnotu 3 % (cit.¹¹). Dále je v případě dávkovacího disku a dávkovací trubice pozornost věnována i pevnosti vzniklého kompaktu.

Ve většině dostupné literatury je proto zkoumán zejména vliv reologických vlastností na tyto parametry. Pro interpretaci vlivu reologických vlastností je používána řada parametrů a metod. Obecně je lze rozdělit podle toho, zda definují statické (Hausnerův poměr setřesné a sypné hustoty, Carrův kompresibilitní index (též index stlačitelnosti) určující procentuální redukci objemu partikulární látky mezi stavy odpovídajícími sypné a setřesné hustotě, sypný úhel), nebo dynamické (rychlost výtoku nálevkou) sypné vlastnosti. Mezi novější způsoby charakterizace lze zmínit práškový reometr, který umožňuje stanovení obou typů vlastností a může měřit i za hodnot vyššího tlaku, než který odpovídá působení vlastní tíhy prášku. Jedná se tedy o komplexní reologické vlastnosti v širším smyslu.

4.1.1. Zařízení založená na principu přímého plnění

Sedmdesátá léta 20. století byla obdobím, kdy docházelo k výrazným pokrokům v konstrukci plnicích zařízení, a dala základ pro zařízení, která se používají v současnosti. V této době však byly znalosti o reologickém chování prášků značně omezené, manipulace s nimi nebyla tolik efektivní a ke studiu sypných vlastností se využívaly jednoduché empirické metody. S nedostatkem znalostí souvisel i omezený počet dostupných literárních zdrojů, směřovaných na studium vlastností používaných formulací. Jako jednu z ranějších studií zabývající se vlivem tokových vlastností v případě využití přímého plnění lze zmínit práci kolektivu Ita¹². Na základě svého výzkumu zjistili, že po přidání koloidního oxidu křemičitého (Aerosil[®]) k laktose s velikostí částic 10–50 μm nebo kukuřičnému škrobu o velikosti částic 6–20 μm dochází při plnění principem zásobníku s rotačním šnekem k poklesu hmotnostní proměnlivosti. Jako optimální množství Aerosilu[®] v uvedených formulacích tito autoři stanovili obsah 0,1 až 2 hm.%. Velmi podobnou studii provedli Reier a spol.¹³ v případě masku (talku) na směsích obsahujících 1 %

mazadla (lubrikantu) a různá zastoupení mikrokryalické celulosy, dihydrátu fosforečnanu vápenatého a laktosy. Použili vícenásobnou regresní analýzu získaných dat, na jejímž základě zjistili, že průměrná hmotnost náplně v tobolce je ovlivněna sypnou hustotou plněné práškové směsi. Hmotnostní proměnlivost se kromě sypné hustoty ukázala být také funkcí přítomnosti kluzné látky a sypných vlastností směsi, kvantifikovaných autory pomocí obsahu podstavy kuželu prášku vzniklého jeho sypáním z nálevky s výtakovým otvorem o průměru 2,58 mm a výškou 2,40 cm nad rovinou podložky, který byl změřen v okamžiku, kdy vrchol kuželu prášku dosáhl výtakového otvoru nálevky (tedy metoda analogická k měření sypného úhlu).

4.1.2. Zařízení založená na principu dávkovací trubice

Irwin a spol.¹⁴ zkoumali vztah mezi rychlostí toku a proměnlivostí plněné hmotnosti při plnění tobolek pomocí dávkovací trubice. Pro zkoumané směsi složené z API, plniv (mleté laktosy, sprejově sušené laktosy, fosforečnanu vápenatého, škrobu) a přídavku klouzadla, mazadla a smáčedla zjistili mezi výše uvedenými parametry lineární závislost. Vyšší proměnlivost pro směsi s nižší rychlostí toku (horšími tokovými vlastnostmi) přisoudili nižší míře zachování stejnoměrnosti výšky lože prášku, což při opakovaném zavádění dávkovací trubice do prášku vedlo k rozdílnosti v přenášeném objemu náplně. Průměrná plněná hmotnost jednotlivých směsí závisela podobně jako u předchozí studie na jejich sypné hustotě, ale bylo možné pozorovat i trend, kdy plněná hmotnost klesala se snižující se rychlostí toku.

Pozornost autorů při jejich výzkumu byla rovněž věnována pochopení silového působení při kompaktaci materiálu v průběhu plnění. Zde má značný vliv úhel stěnového tření, jenž je definován směrnici závislosti mezi smykovou pevností přilnutí partikulární směsi na stěnu zařízení a tlakem působícím na směs při plnění, který odpovídá vyvinuté kompresní síle. Touto problematikou se zabývali např. Jolliffe a spol.^{15,16}, kteří studovali faktory ovlivňující vznik a pevnost kompaktu. Na základě teoretické predikce zjistili, že existuje optimální hodnota úhlu stěnového tření, při které je aplikována minimální kompresní síla potřebná pro vznik stabilního kompaktu. Při následné empirické studii na různých frakcích monohydrátu laktosy (s ekvivalentním objemovým průměrem částic od 15 do 155 μm) pozorovali vliv velikosti částic, kdy s rostoucí velikostí částic až do průměru 40 μm potřebná kompresní síla rostla, a poté vykazovala konstantní hodnotu.

Dalším významným faktorem pro predikci plnění tobolek se ukázal být i úhel vnitřního toku definující poměr mezi třecími a adhezními silami částic. Jeho vliv např. zkoumal Newton a Bader¹⁷ na směsích obsahujících rozdílné frakce laktosy a kyseliny acetylsalicylové v různém procentuálním zastoupení (20, 40, 60 a 80 hm.%). V případě samotné laktosy se u všech použitých frakcí naměřila velmi podobná hodnota úhlu vnitřního toku. Oproti tomu, u kyseliny acetylsalicylové byl pozorován pokles tohoto úhlu s rostoucí velikostí částic. Naměřené hodnoty úhlu vnitřního toku pro připravené směsi pak byly

dány procentuálním zastoupením a kombinací použitých velikostních frakcí obou složek. Obecně, s klesající hodnotou úhlu vnitřního toku, a tedy vyšší sypnou hustotou směsi, rostla plněná hmotnost.

Studiem problematiky plnění tobolek pomocí dávkovací trubice se v mnoha svých publikacích věnoval i Tan a spol.^{18–21}. Svůj výzkum provedli na 5 běžně používaných plnivech, a to mikrokrytalické celulóse, laktose, kukuřičném škrobu, předželatinovaném škrobu a uhličitanu vápenatém s velikostí částic do 45 μm . V úvahu brali řadu parametrů. Zjistili, že existuje korelace mezi hmotnostní proměnlivostí a parametry jako Carrův kompresibilitní index, Hausnerův poměr (poměr setřesné a sypné hustoty), Kawakitova konstanta a (z Kawakitovy rovnice komprese partikulární látky), koeficient tokové funkce či sypný úhel. S detekcí horších tokových vlastností rostla i hmotnostní proměnlivost. Všechny zmíněné parametry mohou být podle autorů použity pro její predikci, nebyla však nalezena žádná závislost mezi hmotnostní proměnlivostí a úhlem vnitřního toku nebo efektivním úhlem tření. V navazujících studiích se také zabývali problematikou silového působení během vzniku kompaktu. Zjistili, že velké a dobře tekoucí částice potřebují vyšší kompaktační tlak pro vznik kompaktu. Oproti tomu, jsou malé částice z tohoto pohledu méně náročné díky jejich kohezi a vyššímu úhlu stěnového tření, jež vznik kompaktu ulehčují, což je v souladu s pozorováním skupiny Jolliffe a spol.^{15,16}. V posledních pracích se zaměřili na kompresní poměr a jeho vliv na hustotu kompaktu a plněnou hmotnost. Konstatovali, že výsledná hustota kompaktu je závislá na velikosti částic. U všech studovaných excipientů, až na mikrokrytalickou celulosu, byla pozorována vyšší hustota kompaktních ziskáných z hrubších frakcí díky jejich nižší porozitě a lepší ochotě primárních částic k přeuspořádání. V případě celulosy vykazovala tyto parametry naopak jemnější frakce. Měření plněné hmotnosti bylo ve vzájemně shodě s měřením hustoty a vyšší hustota vedla k vyšší plněné hmotnosti. Množství prášku ulpěného na stěně trubice se zvyšovalo se snižující se velikostí částic. Na základě toho rostla i hmotnostní proměnlivost. Nejmenší velikostní frakce laktosy a kukuřičného škrobu vyžadovaly určité stlačení pomocí pístu v dávkovací trubici, aby v ní byla hmota vůbec zadržena, v ostatních případech byl spíše prokázán negativní vliv dodatečné komprese vlivem pístu na hmotnostní stejnoměrnost tobolek.

S rozvojem přístrojového vybavení docházelo i k rozšíření možností studia reologických vlastností. Faulhammerová a spol.²² využili za tímto účelem práškový reometr FT4. Společně s tradičními metodami, jako je měření sypného úhlu či Carrova kompresibilitního indexu, využili práškový reometr pro studium souvislosti mezi plněním tobolek a reologickými vlastnostmi 6 typů mikrokrytalické celulosy s ekvivalentním objemovým průměrem částic v rozmezí 95–255 μm . Obecně pozorovali, že čím menší je plněná hmotnost díky klesajícímu objemu komory uvnitř dávkovací trubice, tím více faktory je ovlivňována. Na základě určené korelační matice pro studované parametry došli k závěru, že nejvýraznější vliv má velikost částic, permeabilita a kompresibilita. Dále také setřesná

hustota, úhel stěnového tření či základní energie toku. V případě plnění malých hmotností je podle autorů plněná hmotnost ovlivněna navíc koeficientem tokové funkce, tvarovým faktorem a úhlem vnitřního tření. Nejvyšší plněnou hmotnost dosahovala celulósa s malou velikostí částic, se značnou kohezivitou a schopností objemové redukce – snadností snižovat svůj objem při aplikaci tlaku. V širší míře tyto poznatky korelovaly s Carrovým kompresibilitním indexem. Pro hmotnostní proměnlivost nebyla pozorována žádná výrazná závislost na jakémkoliv ze studovaných parametrů.

Někteří autoři svůj výzkum prováděli i pomocí matematických simulací. Loidolt a spol.¹ např. studovali proces plnění tobolek pomocí simulace modelem diskretních prvků (DEM). V rámci vytvořeného modelu bylo popis koheze využito Bondovo číslo, které vyjadřuje význam gravitačních sil působících na částice ve srovnání s mezipovrchovými silami. Provedená simulace korelovala s experimentálními výsledky a potvrdila efekt výšky lože partikulární směsi při plnění tobolek kohezními prášky. V souvislosti s tím bylo také poukázáno na důležitost vzdálenosti mezi špičkou dávkovací trubice a dnem zásobníku pro dosažení maximálního tlaku, který působí na prášek uvnitř trubice a vede ke tvorbě kompaktu. Pokud je navíc mezera menší než velikost částic, jsou také částice více zadržovány uvnitř dávkovací trubice, což má vliv na plněnou hmotnost. Kromě toho, v případě extrémně kohezních prášků (velmi nízké Bondovo číslo) simulace naznačovala možnost neúplného naplnění dávkovací trubice a tvorbu klenby.

Vlivem mezery mezi dávkovací trubicí a dnem zásobníku se experimentálně také zabývala Stranzingerová a spol.²³ v případě nízkohmotnostního plnění 3 typů laktosy (s ekvivalentním objemovým průměrem částic 155, 79 a 13 μm) běžně používaných jako nosiče pro inhalační podání. Nejvíce znatelné rozdíly byly v případě velmi jemné laktosy, která vykazovala největší kompresibilitu (podle Hausnerova poměru), nikoliv však nejvyšší hodnoty sypného úhlu. Se zmenšováním mezery u ní docházelo k růstu plněné hmotnosti. V případě větších frakcí laktosy nebyl při zmenšování mezery patrný významný trend v plněné hmotnosti. Pouze u největší studované mezery však byl pozorován v plněné hmotnosti znatelný pokles. To je podle názoru autorů dáno spíše chováním prášků s větší velikostí částic při konci plnění, kdy díky menšímu vznikajícímu tlaku a lepšímu sypným vlastnostem náplně mohou částice uniknout z konce dávkovací trubice. Nejvyšší hmotnostní variabilitu vykazovala velmi jemná laktosa.

4.1.3. Zařízení založená na principu dávkovacího disku

Mezi jednu z dřívějších studií zabývajících se použitím dávkovacího disku patří studie skupiny Kurihara a spol.²⁴. Ta definovala sypné vlastnosti pomocí sypného úhlu u směsí krystalické celulosy, bramborového škrobu a monohydrátu laktosy, buď v krystalické nebo práškové formě. Nezaznamenali však lineární závislost hmotnostní proměnlivosti, ale zjistili vysoké hodnoty i pro velmi dobře tekoucí látky. V případě směsí s malým sypným úhlem (dobrymi sypnými vlastnostmi) docházelo při otáčení dis-

ku k opětovné expanzi prášku obsaženého v otvoru disku a úniku části jeho vrstvy, což autoři přičítají vzniklé akcelerační síle. Pro efektivní plnění tobolek pomocí dávkovacího disku tak doporučují optimální hodnotu sypného úhlu v rozmezí 38–44°.

Za účelem studia reologických vlastností při plnění pomocí dávkovacího disku využili práškový reometr FT4 také Freeman a spol.² Směsi různých frakcí laktosy, s průměrnou velikostí částic od 100 do 150 μm, kombinovaných s paracetamolem (obsah 10 a 40 hm.%) nejprve analyzovali pomocí práškového reometru a poté plnili do tobolek. Na základě výsledků měřených parametrů jako specifická energie toku, kompresibilita, koheze a poměr aerace konstatovali rostoucí kohezivitu se zvyšující se koncentrací paracetamolu. Při zvyšující se koncentraci paracetamolu také pozorovali rostoucí ejekční sílu, potřebnou na vysunutí kompaktu z disku do těla tobolky. Jelikož nebyl mezi směsmi patrný rozdíl v úhlu stěnového tření, definovali tak kohezivitu jako hlavní faktor ovlivňující snadnost ejekce. Tobolky připravené z těchto směsí také vykazovaly vyšší hmotnostní proměnlivost oproti těm, připraveným z čistých frakcí laktosy a směs s 10 % paracetamolu vykazovala vyšší proměnlivost hmotnosti tobolek oproti 40% směsi. To je podle autorů dáno komplexními rozdíly v reologickém chování směsí během obou kroků plnění, tedy gravitačního plnění při otáčení disku a stlačování pěchovacím trnem. Směsi s přiměřenými kohezními vlastnostmi pro plnění dávkovací trubici nevykazují dobré reologické vlastnosti z hlediska ani jednoho z uvedených kroků plnění dávkovacím diskem, což dokládá rozdílnost požadavků obou technologií na použitém partikulární směs.

Plnění pomocí dávkovací trubice i pomocí dávkovacího disku při svých pracích studovala a porovnávala i řada dalších autorů. Značně rozsáhlý výzkum provedla Podczecková a spol.^{11,25,26}. Ti v rámci svého výzkumu použili mikrojemnou celulosu, několik typů mikrokrytalické celulosy, monohydrát laktosy, dihydrát fosforečnanu vápenatého, předželatinovaný škrob, kukuřičný škrob a uhličitan hořečnatý. Pro všechny tyto excipienty analyzovali distribuci velikosti částic a jejich tvar, kdy na základě velikosti rozdělili tyto excipienty do 3 skupin. Jemné prášky s velikostí částic menší než 50 μm, prášky se střední velikostí částic 50–100 μm a hrubé prášky s velikostí částic větší než 100 μm. Ze svého výzkumu zjistili, že rozsah prášků, které mohou být naplněny na stroji s dávkovacím diskem, je širší než v případě dávkovací trubice. To zejména platí pro partikulární látky s velmi dobrou sypností, které nemohou být použity v případě dávkovací trubice díky tvorbě nedostatečně pevného až nekonzistentního kompaktu a vysoké hmotnostní proměnlivosti. Bylo zjištěno, že u stroje s dávkovacím diskem lze plnicí problémy snížit či odstranit zvýšením výšky lože prášku, kdy se tento efekt uplatňuje hlavně u špatně tekoucích excipientů. Ty se vyznačovaly nehomogenitou výšky lože prášku a akumulací hmoty u posledních pěchovacích trnů. Důsledkem toho první a druhý pěchovací trn i při jejich nejbližší pozici k disku nebyly ponořeny ve vrstvě prášku, a tak naplnění otvoru nebylo efektivní. Avšak lze

ho také využít i v případě velmi dobře tekoucích prášků, kdy vyšší množství způsobilo potlačení pohybu vrchní vrstvy díky lehkému zvýšení hustoty způsobené vahou prášku. Obecně se z provedených měření ukázalo a bylo potvrzeno, že chování prášku během plnění je ovlivněno řadou parametrů, např. úhlem vnitřního toku, Carrovým kompresibilitním indexem, Kawakitovou konstantou *a* nebo velikostí a tvarem částic. V případě úhlu vnitřního toku pozorovali jeho patrný příspěvek ke hmotnostní proměnlivosti a hustotě kompaktu, kdy s rostoucím úhlem vykazovaly směsi tendenci ke zvýšení hmotnostní proměnlivosti a poklesu hustoty kompaktu. Na základě naměřených výsledků také autoři stanovili optimální hodnotu kompresibilitního indexu v rozmezí 15–30 %. Je známo, že velikost a tvar částic má vliv na stlačování a zhutňování prášku. Kombinací jemných a hrubých částic by bylo možné navrhnout prášky o optimální hustotě a plněné hmotnosti. V dokonale bimodálním systému se předpokládá, že jemné částice vyplní prostor mezi většími a tvar primárních částic ovlivní strukturu kompaktu. Podczecková a spol. se tímto zabývali v případě mikrokrytalické celulosy a excipientů s různým tvarem částic. V případě jemné mikrokrytalické celulosy postupně přidání sférických a jehličkovitých částic vedlo k poklesu schopnosti objemové redukce. Pro střední a hrubou mikrokrytalickou celulosu objemová redukce vykazovala lokální maximum, kdy nejprve rostla a poté klesala. V případě přidání angulárních částic pozorovali zvýšení zhutňování bez ohledu na použitou frakci mikrokrytalické celulosy. V navazující studii se zabývali plněním tobolek pomocí granulátů oběma typy plnicích zařízení. Při studiu použili granulovaný sorbitol o frakcích 150–355 μm, 355–500 μm, 500–710 μm a 710–1400 μm. I při této studii u obou přístrojů pozorovali vliv úhlu vnitřního toku. Ten se s velikostí granulátu zvyšoval a s ním vykazovala i rostoucí trend hmotnostní proměnlivosti. Tato studie znovu poukázala na fakt, že aplikace dávkovacího disku je vhodnější pro částice o větší velikosti. Porovnáním absolutní hodnoty hmotnostní proměnlivosti bylo totiž patrné jejich přesnější plnění pomocí dávkovacího disku. Naopak menší granuláty byly plněny s nižší proměnlivostí aplikací dávkovací trubice.

Na přelomu tisíciletí se stanovením požadavků na práškové směsi také zabíral Heda a spol.²⁷. Při svém výzkumu použili pro plnění tobolek pomocí dávkovacího disku i dávkovací trubice 3 různé typy mikrokrytalické celulosy lišící se průměrnou velikostí částic (50, 100 a 180 μm) a tedy Carrovým kompresibilitním indexem. Měření probíhalo při dvou kompresních silách (100 a 200 N). Z výsledků vyplynulo, že při použití dávkovací trubice u obou aplikovaných zatížení větší částice mající menší kompresibilitní index, tedy lepší tokové vlastnosti, vykazují vyšší hmotnostní proměnlivost. Jejich nižší kohezivita vede k horší kompaktovatelnosti a schopnosti udržení kompaktu uvnitř dávkovací trubice během přenosu nad tělo tobolky. Potvrdili tak poznatky získané skupinou Podczeckové. V případě aplikace dávkovacího disku a nižšího zatížení byl pozorován stejný trend jako u dávkovací trubice. Pro vyšší zatížení byl zjištěn opačný trend. Autoři však uvádějí, že není jasné, zda se jedná o anomálii

Tabulka I
Optimální hodnoty Carrova kompresibilitního indexu a sypného úhlu udávané různými autory

Parametr	Optimální hodnota	Zařízení	Lit.
Carrův kompresibilitní index	15–30 %	dávkovací disk	25
	20–30 %	dávkovací disk/trubice	27
	18–30 %	dávkovací disk	28
	25–35 %	dávkovací trubice	28
Sypný úhel	38–44°	dávkovací disk	24

nebo spíše o vliv provozu stroje. Hmotnostní proměnlivost pro dvě větší frakce byly totiž shodné. Dále také zkoumali vliv přidavku kyseliny askorbové k největší frakci mikrokrystalické celulosy. S rostoucím přídatkem pozorovali u směsi pokles hodnot kompresibilitního indexu. S tím korelovaly i výsledky mírně rostoucí hmotnostní variability v případě dávkovací trubice. Obecně u směsi pozorované nízké hodnoty proměnlivosti okomentovali dobrou kompaktovatelností mikrokrystalické celulosy a potvrdili tak důležitost tohoto parametru při použití dávkovací trubice. U dávkovacího disku byla naopak nejnižší hmotnostní variabilita pozorována pro směs obsahující stejné zastoupení obou složek. Z těchto všech pozorování konstatovali, že pro úspěšné plnění je potřeba optimální hodnoty sypných vlastností a stanovili odpovídající rozmezí Carrova kompresibilitního indexu. Došli tak k podobným závěrům o vhodnosti „optimálního chování“ směsi jako Podczecková a Carr²⁸ nebo Kurihara v případě sypného úhlu (tab. I).

Dále byla také publikována literatura zmiňující, že dobré tokové vlastnosti nejsou kritickým parametrem pro efektivnost procesu²⁹. Jiné opět potvrzují vliv kombinace kompresibility a toku prášku na finální hodnotu plněné hmotnosti a hmotnostní proměnlivosti³⁰.

4.2. Efekt použití kluzných látek

Je obecně známo, že tokové vlastnosti prášků mohou být značně ovlivněny přidavkem tzv. kluzných látek a lubrikantů. Existují tedy studie, které se zaměřují na efekt použití těchto pomocných látek při procesu plnění tvrdých želatinových tobolek. Bylo prokázáno, že v malé koncentraci přítomnost lubrikantu ve směsi vede ke zvýšení plněné hmotnosti a pevnosti získaných kompaktních. Shah a spol.³¹ nárůst plněné hmotnosti v případě přidání zjištěného optimálního množství 0,1 % stearátu hořčnatého k mikrokrystalické celuloze, bezvodé laktose a dihydrátu fosforečnanu vápenatého okomentovali zlepšením toku směsi, jež vedla k vyšší sypné hustotě. Druhý zmíněný jev vysvětlili kombinací jak zvýšeného zhutnění, tak i snížením tření mezi povrchem stěn otvoru disku a kompaktem, kdy dochází k lepšímu přenosu působících sil mezi povrchy postupně vzniklých částí kompaktní, což vede k jejich zvýšené pevnosti. Avšak při vyšším obsahu lubri-

kantu dochází naopak k poklesu pevnosti kompaktní díky jeho převládajícímu „měkkčícímu“ efektu a snížení počtu interakcí mezi částicemi. Také ale zjistili, že naopak rostoucí obsah je výhodný z pohledu zachování integrity kompaktní, jelikož je usnadněna jeho ejekce.

V rámci svého výzkumu se touto problematikou zabývala i skupina Podczeckové³². Zkoumali vliv stearátu hořčnatého na proces plnění tobolek granulované mikrokrystalické celulosy. Z naměřených hodnot Carrova kompresibilitního indexu vyplývalo, že při přidavku 0,4 % stearátu dochází k nejlepším tokovým vlastnostem prášku. Následné zvyšování obsahu stearátu už nevykazovalo značelný pokles v naměřených hodnotách. Zato měření na práškovém reometru odhalilo, že po přidání 0,2 % už nedochází k dalšímu oslabení mezičásticového tření. Z toho usoudili, že 0,2 % jsou dostatečné pro pokrytí všech drsností částic a efekt na zlepšení tokovosti prášku je tedy při nižších obsazích stearátu. S rostoucím zastoupením jsou však podle autorů přítomné částice mající dostupný stearát ve svých nerovnostech schopny ho sdílet se stěnami přístroje, což se však odráží ve zlepšení samotného procesu plnění.

Efekt přidavku stearátu hořčnatého na hodnotu ejekční síly pozoroval i Heda a spol. na směsích bezvodé laktosy. S přidáním stearátu byla u obou zařízení usnadněna ejekce vytvořeného kompaktní. Zjistili však, že hodnoty ejekční síly pro stejné směsi jsou v případě použití dávkovací trubice vyšší oproti dávkovacímu disku. Tento jev okomentovali trendem, který byl už pozorovaný skupinou Ullaha³³. Jelikož je v případě použitého přístroje s dávkovacím diskem součástí i míchaný zásobník, dochází v průběhu míchání směsi v zásobníku k lepší distribuci stearátu a při procesu komprese pýchovacím trnem i k vyššímu pokrytí částic laktosy, což usnadňuje ejekci²⁷. Všechny zmíněné práce jsou tedy ve vzájemném shodě.

5. Závěr

Jak už bylo zmíněno, reologické vlastnosti partikulárních látek a směsi nejsou pouze atributem použitého materiálu, ale spíše definují schopnost prášku téci požadovaným způsobem za daných procesních podmínek při použití určitého výrobního zařízení. Pro úspěšné provedení procesu je tedy nezbytná aplikace více metodik hodnocení charakterizace prášku, jejichž výsledky mohou vést k přípravě formulace o požadovaném chování. Multivariační přístup a hodnocení pomocí kombinace typických parametrů (Hausnerův poměr, Carrův kompresibilitní index, sypný úhel, úhel vnitřního tření a další) s novějšími přístupy, jako je prášková reologie a hodnocení energie toku, permeability, poměr aerace či matematické modelování, mohou vést k hlubšímu pochopení chování prášků v procesech, jako je plnění tvrdých želatinových tobolek. U zmínovaných typů plnicích zařízení lze stanovit vhodná specifika pro úspěšné plnění směsí. Při přímém plnění jsou nejdůležitějším faktorem co nejlepší tokové vlastnosti směsi a hodnocení pomocí parametrů definujících chování prášku za podmínek velmi nízkého až nulového zatížení. Oproti tomu,

v případě dávkovacího disku a dávkovací trubice je pro efektivnost procesu plnění v určité míře potřebná i kohezivita umožňující tvorbu alespoň částečně stabilního kompaktu. Tomu také odpovídají vyšší optimální hodnoty Carrova kompresibilitního indexu doporučené pro úspěšné plnění.

Autoři by rádi vyjádřili poděkování doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za konzultaci použití vybrané české terminologie v oblasti farmaceutické technologie.

LITERATURA

- Loidolt P., Madlmeir S., Khinast J. G.: *Int. J. Pharm.* 532, 47 (2017).
- Freeman T., Moolchandani V., Hoag S. W., Fu X., v knize: *Particulate Materials: Synthesis, Characterisation, Processing and Modelling* (Wu J., Ge W., ed.), kap. Capsule Filling Performance of Powdered Formulations in Relation to Flow Characteristics, str. 131. The Royal Society of Chemistry, Londýn 2012.
- Armstrong N. A., v knize: *Tablet and Capsule Machine Instrumentation* (Ridgway Watt P., Armstrong N. A., ed.), kap. 10, str. 207. Pharmaceutical Press, Londýn 2007.
- Augsburger L. L., v knize: *Modern Pharmaceutics* (Banker G. S., Rhodes C. T., ed.), kap. 11, str. 338. Marcel Dekker, New York 2002.
- Al-Achi A., Gupta M. R., Stagner W. C., v knize: *Integrated pharmaceutics: applied preformulation, product design, and regulatory science*, kap. 14, str. 319. J. Wiley, New Jersey 2013.
- Hardy I. J., Fitzpatrick S., Booth S. W.: *J. Pharm. Pharmacol.* 55, 1593 (2003).
- Prescott J. K., Barnum R. A.: *Pharm. Technol.* 24, 60 (2000).
- Seville J. P. K., Willett C. D., Knight P. C.: *Pharm. Technol.* 113, 261 (2000).
- Visser J.: *Powder Technol.* 58, 1 (1989).
- Schubert H.: *Chem. Ing. Tech.* 51, 266 (1979).
- Podczeczek F., Blackwell S., Gold M., Newton J. M.: *Int. J. Pharm.* 188, 59 (1999).
- Ito K., Hitomi M., Kaga S. I., Takeya Y.: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 17, 1138 (1969).
- Reier G., Cohn R., Rock S., Wagenblast F.: *J. Pharm. Sci.* 57, 660 (1968).
- Irwin G. M., Dodson G. J., Ravin L. J.: *J. Pharm. Sci.* 59, 547 (1970).
- Jolliffe I. G., Newton J. M., Walters J. K.: *Powder Technol.* 27, 189 (1980).
- Jolliffe I. G., Newton J. M.: *J. Pharm. Pharmacol.* 34, 293 (1982).
- Newton J. M., Bader F.: *J. Pharm. Pharmacol.* 39, 164 (1987).
- Tan S. B., Newton J. M.: *Int. J. Pharm.* 61, 145 (1990).
- Tan S. B., Newton J. M.: *Int. J. Pharm.* 66, 283 (1990).
- Tan S. B., Newton J. M.: *Int. J. Pharm.* 66, 273 (1990).
- Tan S. B., Newton J. M.: *Int. J. Pharm.* 63, 275 (1990).
- Faulhammer E., Llusa M., Radeke C., Scheibelhofer O., Lawrence S., Biserni S., Calzolari V., Khinast J. G.: *Int. J. Pharm.* 471, 332 (2014).
- Stranzinger S., Faulhammer E., Scheibelhofer O., Calzolari V., Biserni S., Paudel A., Khinast J. G.: *Int. J. Pharm.* 540, 22 (2018).
- Kurihara K., Ichikawa I.: *Chem. Pharm. Bull.* 26, 1250 (1978).
- Podczeczek F., Newton J. M.: *Int. J. Pharm.* 185, 237 (1999).
- Podczeczek F., Sharma M.: *Int. J. Pharm.* 137, 41 (1996).
- Heda P. K., Muteba K., Augsburger L. L.: *AAPS PharmSci* 4, 45 (2002).
- Carr P. K.: *Dissertation*. University of Maryland, Baltimore, Maryland 1998.
- Felton L. A., Garcia D. I., Farmer R.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28, 467 (2002).
- Nair R., Vemuri M., Agrawala P., Kim S.: *AAPS PharmSciTech* 5, 46 (2004).
- Shah K. B., Augsburger L. L., Marshall K.: *J. Pharm. Sci.* 75, 291 (1986).
- Podczeczek F., Newton J. M.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50, 373 (2000).
- Ullah I., Wiley G. J., Agharkar S. N.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18, 895 (1992).

P. Komínová and P. Zámostný (*Department of Organic Technology, University of Chemistry and Technology Prague, Prague*): **Flow Properties of Powder Mixtures as Factors of Hard Gelatin Capsule Filling**

Hard gelatin capsules belong to the most commonly used pharmaceutical solid dosage forms but their filling using capsule filling machines is known to present many problems to their operators. Such problems are caused by relatively complicated requirements on rheological properties of capsule fillings which vary with the filling technique used as those techniques rely on different physical principles. This review provides an overview of automated and semi-automated capsule-filling processes, emphasizing the aspects of processed particulate mixture behavior in the process; this description determines the process requirements on rheological properties of capsule fillings. Rheological properties which can be used to study and optimize the filling process are discussed, as well as methods of improving those properties using the flow additives.

Keywords: hard gelatin capsules, powders, rheological properties, direct filling, tamp filling machine, dosator nozzle