

STUDIUM PŘÍMO LISOVATELNÝCH TABLETOVIN A TABLET S DVĚMA TYPY CARBOPOL® POLYMERU

JITKA MUŽÍKOVÁ a MARIE NEPRAŠOVÁ

*Katedra farmaceutické technologie, Univerzita Karlova
v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Heyrov-
ského 1203, 500 05 Hradec Králové
muzikova@faf.cuni.cz*

Došlo 16.9.13, přijato 10.1.14.

**Rukopis byl zařazen k tisku v rámci placené služby
urychleného publikování.**

Klíčová slova: karbomery, hydrofilní matricové tablety,
energetický profil lisování, pevnost tablet v tahu, řízené
uvolňování

Úvod

Karbomery jsou vysokomolekulární polymery kyseli-
ny akrylové síťované s alkenylethery cukrů nebo polyalko-
holů¹. Tyto látky mají významné místo ve farmaceutické
technologii, kde se používají především v tekutých nebo
polotuhých přípravcích jako pomocné látky zvyšující vis-
kozitu. Další významnou oblastí jejich použití je oblast
výroby tablet, kde se mohou použít jako pojiva a látky
řídící uvolňování léčiva z tablet². V tomto případě vznika-
jí hydrofilní gelové matricové tablety, ve kterých obsažený
polymer začne po styku s vodou hydratovat a vytvářet
gelovou vrstvu na povrchu výlisku. Vzniká tak gelová
bariéra, která řídí uvolňování léčiva. Pevnost gelu a tím
i rychlost uvolňování léčiva závisí na viskozitě, koncentra-
ci a chemické struktuře polymeru³, dále také na rozpust-
nosti a velikosti částic léčiva a plniva, v některých přípa-
dech na lisovacím tlaku⁴. Mechanismy uvolňování léčiva
jsou difuze gelovou vrstvou v případě rozpustných látek
anebo eroze gelovou vrstvou, která je typická pro látky
špatně rozpustné^{4,5}. Karbomery, které se používají jako
látky řídící uvolňování léčiva z tablet, jsou Carbopol®971P
NF polymer a Carbopol®71G NF polymer. Obě látky jsou
chemicky totožné, jejich 0,5% roztok vykazuje viskozitu
ve stejném rozmezí⁶. Carbopol®71G NF polymer je gra-
nulovaná forma látky, která má větší velikost částic, tím
i mnohem lepší synnost a je tak lépe využitelný pro tech-
nologii přímého lisování tablet. Carbopol®971P NF poly-
mer je prášková forma látky s průměrnou velikostí čás-
tic 2–7 µm a ve vyšším zastoupení v tabletovině je vhod-
nější pro vlhkou granulaci. S velikostí částic souvisí také
specifický povrch, který je u granulované formy menší
a tento fakt souvisí i s jeho použitou koncentrací pro řízené
uvolňování léčiva, která musí být v tomto případě vyšší
než při použití práškové formy⁷.

Cílem této práce bylo hodnocení lisovatelnosti a rych-
losti uvolňování modelového léčiva kyseliny salicylové
z hydrofilních matricových tablet, které obsahovaly látky
Carbopol®71G NF polymer a Carbopol®971P NF polymer
v různé koncentraci. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí
energetického profilu lisování a pevnosti tablet v tahu.

Experimentální část

Použité látky

Jako suché pojivo byla použita silicifikovaná mikro-
krystalická celulóza (98 % mikrokrytalické celulósy +
2 % koloidního oxidu křemičitého) Prosolv®SMCC 90
(JRS Pharma, SRN). Jako mazadlo byl použit natrium-
stearyl-fumarát Lubripharm™ SSF (SPI Pharma, Francie).
Studované látky ovlivňující uvolňování léčiva byly kar-
bomery Carbopol®71G NF polymer a Carbopol®971P NF
polymer (Lubrizol Corp., USA). Jako modelová léčivá
látky byla použita kyselina salicylová (JQC(Huayin) Phar-
maceutical Co.,Ltd., Čína).

Příprava tabletovin

Testováno bylo celkem 8 tabletovin následujícího
složení:

- Prosolv SMCC 90 + 5 % Carbopol®71G NF nebo
Carbopol®971P NF + 1 % Lubripharm SSF + 25 %
kyseliny salicylové
- Prosolv SMCC 90 + 10 % Carbopol®71G NF nebo
Carbopol®971P NF + 1 % Lubripharm SSF + 25 %
kyseliny salicylové
- Prosolv SMCC 90 + 15 % Carbopol®71G NF nebo
Carbopol®971P NF + 1 % Lubripharm SSF + 25 %
kyseliny salicylové
- Prosolv SMCC 90 + 20 % Carbopol®71G NF nebo
Carbopol®971P NF + 1 % Lubripharm SSF + 25 %
kyseliny salicylové

Dále se připravily tabletoviny stejného složení bez
kyseliny salicylové, z kterých byly následně lisovány tab-
lety sloužící jen jako slepý vzorek pro zkoušku disoluce.

Látky se mísily v mísici krychli KB 15S o objemu
3,5 dm³ (Erweka GmbH, SRN) v následujícím pořadí.
Nejprve se mísila silicifikovaná mikrokrytalická celulóza
po dobu 5 min s kyselinou salicylovou, následně byl při-
dán příslušný typ Carbopolu na dobu 2,5 min a nakonec
mazadlo natrium-stearyl-fumarát na dalších 2,5 min. Frek-
vence mísení byla 17 otáček za minutu a hmotnost přípra-
vovaných tabletovin 30 g. Směsi bez kyseliny salicylové
se mísily stejně s vynecháním kroku přidavku kyseliny
salicylové, jejich hmotnost byla 10 g.

Příprava tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

Tablety byly lisovány na materiálovém testovacím
zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell (Zwick

GmbH&Co, SRN) pomocí speciální matrice s dolním a horním trnem. Rychlost lisování byla 40 mm min^{-1} , předzatižení bylo 2 N, rychlost předzatižení 2 mm s^{-1} . Tablety měly cylindrický tvar bez fazet, průměr 13 mm, hmotnost $0,5 \pm 0,0010 \text{ g}$. Použité lisovací síly byly 4, 5, a 6 kN, při nichž se lisovalo vždy 10 tablet. Počítačový program testXpert V 9.01 současně zaznamenával energetický proces lisování pomocí záznamu „síla – dráha“ a číselně vyhodnocoval energetickou bilanci lisování, tedy energii na tření E_1 , energii akumulovanou tabletou po vyliisování E_2 , energii uvolněnou během dekomprese E_3 , celkovou energii $E_{\max}$, což je součet všech energií, energii lisování E_{lis} , což je součet E_2 a E_3 a plasticitu⁸. Dále se lisovaly tablety na provedení zkoušky disoluce a to tak, aby měly přibližně stejnou pevnost a to v rozmezí 0,9 až 1 MPa, přičemž použitá lisovací síla pro tabletoviny s Carbopolem 71G NF byla 5 kN a pro tabletoviny s Carbopolem 971P NF 4 kN. Počet tablet lisovaných na disoluci bylo 6.

Měření pevnosti tablet v tahu

Pevnost tablet byla měřena vždy u 10 tablet nejdříve 24 hodin po vyliisování na Schleunigerově přístroji (Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Švýcarsko). Nejprve byly změřeny rozměry tablet, tedy průměr a výška s přesností 0,01 mm a následně destrukční síla v N. Pevnost tablet v tahu byla spočítána podle vzorce (1) (cit.⁹):

$$P = 2.F/(\pi.d.h) \quad (1)$$

kde P je pevnost tablet v tahu v MPa, F je destrukční síla v N, d je průměr tablet v mm, h je výška tablet v mm.

Zkouška disoluce

Uvolňování léčivé látky kyseliny salicylové se testovalo vždy u 6 tablet z každé tabletoviny a tablety byly připraveny tak, aby měly všechny pevnost v tahu v rozmezí 0,9–1 MPa. Zkouška disoluce se prováděla metodou rotujícího košíčku dle Evropského lékopisu 7 (cit.¹⁰) na disoluční jednotce Sotax AT 7 smart (Sotax AG Basel, Švýcarsko). Disoluční medium bylo 900 ml čištěné vody vytemperované na 37°C . Rychlost otáčení košíčku byla 100 otáček za minutu a v hodinových intervalech se odebíraly vzorky v množství 3 ml. Obsah kyseliny salicylové se zjišťoval spektrofotometricky při vlnové délce 270 nm na spektrofotometru Specord 205 (Analytic Jena, SRN) programem WinAspect. Absorbance se měřila oproti slepému vzorku, který byl získán disolucí tablet odpovídajícího složení bez kyseliny salicylové. Měření stejného vzorku bylo opakováno pětikrát a následně zprůměrováno. Množství uvolněného léčiva bylo spočítáno na základě kalibrační křivky kyseliny salicylové.

Statistické zpracování výsledků

Experimentálně získané hodnoty pevnosti tablet v tahu a disoluce byly statisticky zpracovány počítačovými programy Excel a Qcexpert. Hodnoty energií a plasticity statisticky zpracoval počítačový program testXpert V 9.01 přímo při lisování. V případě nejistoty rozdílu v hodnotách byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

Tabulka I

Hodnoty energií a plasticity pro tabletoviny s Carbopolem 971P NF

Koncentrace CP ^a	LS ^b [kN]	$E_{\max}$ ^c [J] (s ^d)	E_1 ^e [J] (s)	E_{lis} ^f [J] (s)	PI ^g [%] (s)
5 %	4	8,57 (0,19)	4,54 (0,19)	4,03 (0,03)	89,93 (0,08)
	5	11,16 (0,30)	6,23 (0,28)	4,93 (0,04)	88,43 (0,10)
	6	13,61 (0,24)	7,82 (0,24)	5,80 (0,03)	86,77 (0,10)
10 %	4	7,78 (0,09)	4,04 (0,08)	3,73 (0,03)	89,24 (0,10)
	5	10,17 (0,17)	5,59 (0,16)	4,58 (0,04)	87,80 (0,12)
	6	12,84 (0,19)	7,37 (0,19)	5,46 (0,06)	86,03 (0,18)
15 %	4	7,33 (0,10)	3,86 (0,09)	3,47 (0,02)	88,52 (0,10)
	5	9,39 (0,12)	5,08 (0,11)	4,32 (0,04)	86,97 (0,18)
	6	11,94 (0,12)	6,76 (0,13)	5,18 (0,03)	85,34 (0,12)
20 %	4	7,18 (0,11)	3,87 (0,12)	3,31 (0,02)	87,90 (0,14)
	5	9,31 (0,08)	5,13 (0,06)	4,18 (0,03)	86,46 (0,13)
	6	11,47 (0,16)	6,46 (0,15)	5,02 (0,03)	84,93 (0,09)

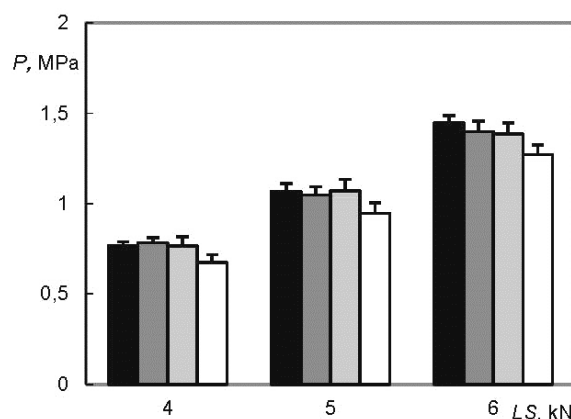
^a Carbopol 971P NF; ^b lisovací síla; ^c celková energie; ^d směrodatná odchylka; ^e energie na tření; ^f energie lisování; ^g plasticita

Výsledky a diskuse

Prvním testovaným parametrem tabletovin s oběma Carbopoly byla lisovatelnost hodnocená pomocí energetického profilu lisování. Výsledky jsou uvedeny v tab. I a II. Celková energie lisování $E_{\max}$ roste v obou případech s lisovací silou a klesá s rostoucí koncentrací Carbopolu, přičemž pokles hodnot je výraznější v případě tabletovin s práškovým Carbopolem. Tento pokles je nejvýznamnější při navýšení koncentrace Carbopolu z 5 na 10 %, dále z 10 na 15 %, mezi hodnotami pro tabletoviny s 15 a 20 % již není v hodnotách výraznější rozdíl. Celková energie lisování je součtem energie na tření E_l a energie lisování E_{lis} . Hodnoty těchto obou energií odpovídají stejné závislosti, která je u celkové energie lisování. Výsledek energetického profilu potvrzuje skutečnost, že Carbopol má dobré pojivové vlastnosti¹¹ a zlepšuje lisovatelnost, neboť jeho rostoucí koncentrace snižuje energii lisování¹², dále i energii na tření. Tabulka uvádí také hodnotu plasticity, která se s rostoucí lisovací silou snižuje díky snižujícímu se počtu pórů¹³. Plasticita v případě tabletovin s oběma Carbopoly klesá s jeho rostoucí koncentrací, což je dáno tím, že rostoucí koncentrace Carbopolu nahrazuje vysoce plastickou silicifikovanou mikrokrystallickou celulosu, která je v tabletách ve funkci plniva¹⁴. Nepatrně vyšší hodnoty plasticity vykazují tabletoviny s granulovaným Carbopolem.

Dalším parametrem, kterým byla hodnocena lisovatelnost, byla pevnost tablet v tahu, výsledky jsou uvedeny na obr. 1 a 2. Rozsah lisovacích sil byl volen tak, aby se pevnost tablet pohybovala v rozmezí optimální pevnosti (0,56–1,11 MPa)¹⁵ nebo lehce nad ní. Pevnost tablet z tabletovin s oběma Carbopoly roste s lisovací silou, ale liší se v rámci použitého Carbopolu. Tablety s práškovým Carbopolem poskytují pevnější tablety než s granulova-

ným Carbopolem při stejné lisovací síle. Vyšší pevnost tablet s práškovým Carbopolem, která roste i s jeho procentuálním zastoupením v tabletě, je dána jeho výrazně menší velikostí částic, tím i větším specifickým povrchem a možností tvorby většího počtu vazeb^{7,16}. Jiný je vliv koncentrace granulovaného Carbopolu, kdy pevnost tablet až do jeho obsahu 15 % není výrazně ovlivněna, ale tablety s jeho nejvyšším obsahem, tedy 20 %, vykazují nejnížší pevnost v případě všech lisovacích sil. Důvodem je zmenšení specifického povrchu tabletoviny a tím i snížení vazebnosti.



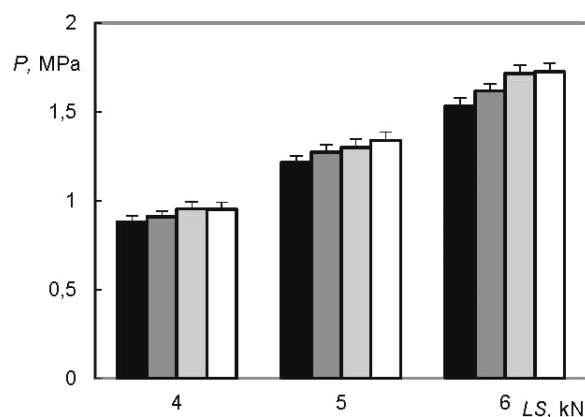
Obr. 1. Pevnost tablet v tahu v závislosti na lisovací síle – tablety s Carbopol® 71G NF; P – pevnost tablet v tahu; LS – lisovací síla; ■ 5 % CG, ■ 10 % CG, ■ 15 % CG, □ 20 % CG

Tabulka II

Hodnoty energií a plasticity pro tabletoviny s Carbopolem 71G NF

Koncentrace CG ^a	LS ^b [kN]	$E_{\max}$ ^c [J] (s ^d)	E_l ^e [J] (s)	E_{lis} ^f [J] (s)	PI ^g [%] (s)
5 %	4	8,84 (0,11)	4,61 (0,10)	4,23 (0,03)	90,27 (0,10)
	5	11,66 (0,20)	6,52 (0,18)	5,14 (0,05)	88,82 (0,06)
	6	14,51 (0,16)	8,46 (0,14)	6,05 (0,05)	87,21 (0,13)
10 %	4	8,64 (0,14)	4,55 (0,12)	4,09 (0,05)	89,91 (0,16)
	5	10,92 (0,16)	5,93 (0,16)	4,99 (0,04)	88,50 (0,12)
	6	13,83 (0,12)	7,90 (0,15)	5,92 (0,05)	87,06 (0,10)
15 %	4	8,35 (0,19)	4,40 (0,17)	3,95 (0,07)	89,65 (0,23)
	5	10,97 (0,15)	6,11 (0,13)	4,86 (0,04)	88,28 (0,08)
	6	13,44 (0,17)	7,71 (0,19)	5,73 (0,04)	86,67 (0,10)
20 %	4	8,11 (0,14)	4,29 (0,15)	3,82 (0,04)	89,12 (0,11)
	5	10,70 (0,16)	6,01 (0,19)	4,69 (0,04)	87,66 (0,08)
	6	13,20 (0,14)	7,58 (0,15)	5,62 (0,03)	86,24 (0,08)

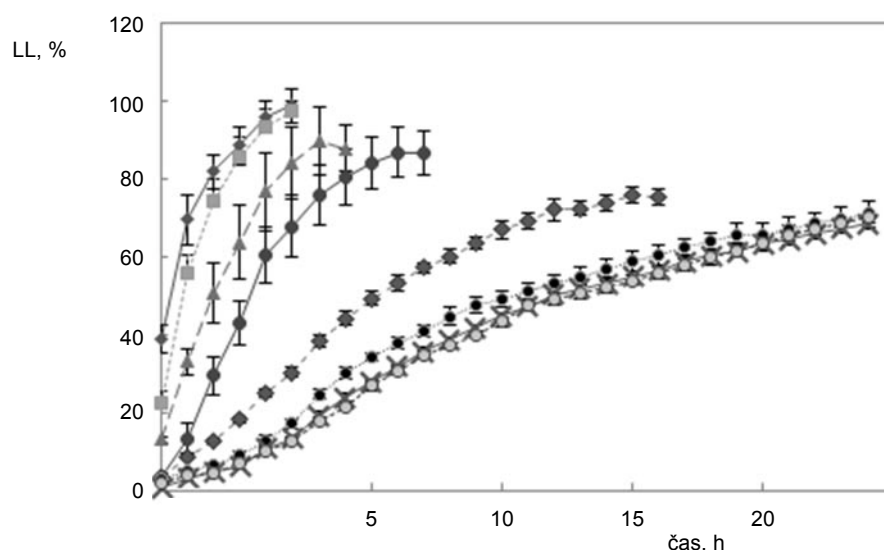
^a Carbopol 71G NF; ^b lisovací síla; ^c celková energie; ^d směrodatná odchylka; ^e energie na tření; ^f energie lisování; ^g plasticita



Obr. 2. Pevnost tablet v tahu v závislosti na lisovací síle – tablety s Carbopol®971P NF; P – pevnost tablet v tahu; LS – lisovací síla; ■ 5 % C P, ■ 10 % C P, ■ 15 % C P, □ 20 % C P

Dalším úkolem práce bylo porovnání rychlosti uvolňování léčiva z hydrofilních matricových tablet s oběma typy Carbopolu v různé koncentraci. Tablety pro zkoušku disoluce byly lisovány tak, aby měly všechny pevnost v rozmezí 0,9–1 MPa, čímž se odstranil případný vliv pevnosti výlisku na uvolnění léčiva, kterým byla ve vodě špatně rozpustná kyselina salicylová. Disoluce tablet se testovala do dosažení úplného uvolnění léčiva nebo do prvního poklesu uvolněného množství anebo maximálně 24 hodin. Jako disoluční medium byla zvolena čistěná voda, ve které

Carbopol plně bobtná díky ionizaci kaboxylových skupin, která začíná probíhat od pH 4,5 (cit.¹⁷). Výsledky zkoušky disoluce jsou uvedeny na obr. 3. Zkouškou disoluce se potvrdil předpoklad rychlejšího uvolňování léčiva z tablet s granulovaným Carbopolem, který má díky větší velikosti částic menší specifický povrch a pro zpomalení uvolňování léčiva jsou tedy potřebné vyšší koncentrace než při použití práškového Carbopolu⁷. Dále se potvrdila skutečnost, že vyšší koncentrace Carbopolu v tabletách vede k pomalejšímu a lineárnějšímu uvolňování léčiva, neboť vytvořená gelová bariéra kolem tablet je silnější¹⁷. V případě obsahu 5 a 10 % granulovaného Carbopolu bylo uvolněno všechno léčivo ve 2. hodině. V případě koncentrace granulovaného Carbopolu 15 a 20 % začalo uvolňování stagnovat ve 3. a 6. hodině, kdy gelovitá struktura polymerní matrice propustila maximálně 90 a 87 % kyseliny salicylové. Stejný efekt nastal u přidavku 5 % práškového Carbopolu, kde bylo z tablet uvolněno maximálně 76 % léčiva, a to v 15. hodině. Navýšení koncentrace práškového Carbopolu v tabletovině vedlo k dalšímu zpomalení uvolňování, přičemž mezi hodnotami uvolněného léčiva z tablet s 15 a 20 % práškového Carbopolu nebyl statisticky významný rozdíl. Množství uvolněného léčiva z tablet s 10, 15 a 20 % práškového Carbopolu bylo ve 24. hodině cca 70 % a mezi hodnotami nebyl statisticky významný rozdíl přesto, že předchozí průběh disoluce tablet s koncentrací 10 % práškového Carbopolu byl rychlejší. Původně bylo předpokládáno, že některá z nižších koncentrací práškového Carbopolu bude mít stejný vliv na disoluci jako některá z vyšších koncentrací granulovaného Carbopolu. Tento předpoklad se ale nepotvrdil, neboť 5% koncentrace práškového Carbopolu zpomalovala uvolňování kyseliny salicylové výrazněji než 20% koncentrace granulovaného



Obr. 3. Disoluce hydrofilních gelových tablet s oběma Carbopoly; LL – uvolněná léčivá látka; —◆— 5 % C G, —■— 10 % C G, —▲— 15 % C G, —●— 20 % C G, —◆— 5 % C P, —●— 10 % C P, —×— 15 % C P, —●— 20 % C P

Carbopolu. K tomuto výsledku je však nutné dodat, že uvolňování léčiva z matricových tablet s Carbopolem záleží také na typu plniva, kdy např. mikrokrytalická celulóza může způsobit rozvolňovací efekt¹⁸ a dále také na rozpustnosti léčiva, přičemž pomaleji se uvolňují léčiva špatně rozpustná ve vodě¹⁷, což byla právě naše modelová látka kyselina salicylová.

Práce vznikla díky firmám JRS Pharma, SPI Pharma a Lubrizol Corp., které poskytly vzorky použitých pomocných látek.

LITERATURA

1. Český lékopis 2009 – Doplněk 2012, Grada Publishing a.s., Praha 2012.
2. Koleng J. J., McGinity J. W., v knize: *Handbook of pharmaceutical excipients* (Kibbe A. H., ed.), 3. vyd., str. 79. American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press, London 2000.
3. Rabišková M.: *Remedia* 17, 188 (2007).
4. Colombo P., Santi P., Siepmann J., Colombo G., Sonvico F., Rossi A., Strusi O. L., v knize: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets* (Augsburger, S. W. Hoag, ed.), 3. vyd., Vol. 2, kap. 14. Informa Healthcare USA, Inc., New York 2008.
5. Dvořáčková K.: *Chem. Listy* 103, 66 (2009).
6. <http://www.lubrizol.com/Pharmaceutical/Products/CarbopolPolymers.html>, staženo 10. června 2013.
7. <http://www.lubrizol.com/Pharmaceutical-Ingredients/Documents/Brochures/Lubrizol-Polymers-for-Controlled-Release-Nutritional-Tablets.pdf>, staženo 10. června 2013.
8. Ragnarsson G., v knize: *Pharmaceutical powder compaction technology* (Alderborn G., Nyström Ch., ed.), kap. 4, Marcel Dekker Inc., New York 1996.
9. Fell J. T., Newton J. M.: *J. Pharm. Sci.* 59, 688 (1970).
10. European Pharmacopoeia. 7. vyd., Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg 2010.
11. <http://www.lubrizol.com/PharmaceuticalIngredients/Documents/Brochures/Guidance-Documents-on-Processing-Carbopol%20AE-Polymers-in-Oral-Solid-Dosage-Forms.pdf>, staženo 10. června 2013.
12. Kása P., Bajdik J., Zsigmond Z., Pintye-Hódi K.: *Chem. Eng. Process.* 48, 859 (2009).
13. Picker-Freyer K. M., v knize: *Pharmaceutical Manufacturing handbook production and processes* (S. C. Gad, ed.), kap. 6.4, J. Wiley, New Jersey 2008.
14. Sherwood B. E., Becker J. W.: *Pharm. Technol.* 22, 78 (1998).
15. Belousov V. A.: *Chim. Farm. Ž.* 10, 105 (1976).
16. Eriksson M., Alderborn G.: *Pharm. Res.* 12, 1031 (1995).
17. <https://www.lubrizol.com/Pharmaceutical-Ingredients/Documents/Bulletins/Bulletin-31---Formulating-Controlled-Release-Tablets-and-Capsules-with-Carbopol-Polymers.pdf>, staženo 1. listopadu 2013.
18. Khan G. M., Zhu J.: *J. Controlled Release* 57, 197 (1999).

J. Mužíková and M. Nepřašová (*Department of Pharmaceutical Technology, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové*): **A Study of Directly Compressible Tableting Materials and Tablets with Two Types of Carbopol® Polymers**

The article evaluates the compressibility and release rate of the active ingredient from hydrophilic-matrix tablets containing Carbopol®71G NF or Carbopol®971P NF polymer in concentrations of 5, 10, 15 and 20 mass %. The compressibility was evaluated by means of the energy profile of compression and tensile strengths of tablets. The total energy of compression decreased with increasing concentrations of both Carbopols, more markedly in the case of powdered Carbopol. Plasticity decreased with the compression force being slightly higher in tableting materials containing granulated Carbopol. Tensile strength of tablets increased with increasing concentration of powdered Carbopol, in the case of a granulated Carbopol the dependence was reversed. The release rate of the active ingredient decreased with increasing concentrations of Carbopols. The powdered Carbopol prolonged the release more than the granulated ones, even at the lowest concentration used.