

REGINA KASPEREK^{1, A–F}, ANDRZEJ POLSKI^{1, B–E}, KAROLINA SOBÓTKA-POLSKA^{2, C–D},
EWA POLESZAK^{1, E–F}

Wpływ rodzaju polimeru na właściwości fizyczne i proces uwalniania chlorowodoru papaweryny z tabletek

Influence of Polymer Type on the Physical Properties and the Release Study of Papaverine Hydrochloride from Tablets

¹ Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

² Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

A – koncepcja i projekt badania; B – gromadzenie i/lub zestawianie danych; C – analiza i interpretacja danych;
D – napisanie artykułu; E – krytyczne zrecenzowanie artykułu; F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu; G – inne

Streszczenie

Wprowadzenie. Polimery naturalne i syntetyczne są szeroko stosowane w technologii postaci leku. Ich wpływ na profil uwalniania substancji leczniczych czy właściwości fizyczne stałych postaci leków jest obiektem zainteresowania badaczy od wielu lat.

Cel pracy. Zbadanie wpływu polimerów zawartych w formulacji, takich jak celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 101, Avicel PH 102), kroscarmeloza sodowa, krospowidon, poliwinylpirolidon na właściwości fizyczne granulatów i tabletek oraz na profil uwalniania chlorowodoru papaweryny z tabletek.

Materiał i metody. Metodą pośrednią, z uprzednią granulacją na mokro, wytworzono sześć serii tabletek niepowlekanych zawierających chlorowodorek papaweryny i różne substancje pomocnicze. Zbadano właściwości fizyczne przygotowanych granulatów i tabletek oraz profil uwalniania chlorowodoru papaweryny z tabletek. Zawartość chlorowodoru papaweryny w tabletkach oraz profil uwalniania chlorowodoru papaweryny z tabletek oznaczono metodą spektrofotometryczną.

Wyniki. Wszystkie tabletki spełniły wymagania farmakopealne odnośnie do badań: czasu rozpadu tabletek, odporności tabletek niepowlekanych na ścieranie, jednolitości masy preparatów jednodawkowych oraz ich wymiarów, odporności tabletek na zginięcie i zawartości substancji leczniczej w tabletkach. Ze wszystkich formulacji tabletek ponad 80% chlorowodoru papaweryny uwolniło się do 15 minut, z czterech nastąpiło to do 2 minut, z jednej do 5 minut, a z ostatniej do 10 minut.

Wnioski. Tabletki zawierające krospowidon miały szybszy czas rozpadu niż tabletki mające w swym składzie kroscarmelożę sodową. Dodatek skrobi żelowanej do składu tabletki powodował wydłużenie czasu rozpadu, zwiększenie twardości oraz opóźnienie uwalniania substancji leczniczej. Granulaty zawierające w składzie poliwinylpirolidon charakteryzowały się dobrą sypkością i nieznacznie przedłużonym czasem rozpadu. Tabletki zawierające te same substancje pomocnicze, ale mające w swoim składzie Avicel PH 102, miały mniejszy ubytek masy podczas badania odporności mechanicznej, lepszą twardość oraz szybszy profil uwalniania papaweryny z tabletek w porównaniu do tabletek zawierających Avicel PH 101 w tej samej ilości (*Polim. Med.* 2014, 44, 1, 5–12).

Słowa kluczowe: polimery, tabletki, uwalnianie, papaweryna.

Abstract

Background. Polymers are widely used in drug manufacturing. Researchers studied their impact on the bioavailability of active substances or on physical properties of tablets for many years.

Objectives. To study the influence of polymer excipients, such as microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, Avicel PH 102), croscarmellose sodium, crospovidone or polyvinylpyrrolidone, on the release profile of papaverine hydrochloride from tablets and on the physical properties of tablets.

Material and Methods. Six series of uncoated tablets were prepared by indirect method, with previous wet granulation. Tablets contained papaverine hydrochloride and various excipients. The physical properties of the prepared granules, tablets

and the release profile of papaverine hydrochloride from tablets were examined. The content of papaverine hydrochloride from the release study were determined spectrophotometrically.

Results. All tablets met the pharmacopoeia requirements during following tests: the disintegration time of tablets, uncoated tablets resistance to abrasion, the weight uniformity and dose formulations, their dimensions, the resistance to crushing of tablets and the drug substance content in the tablet. In four cases more than 80% of papaverine was released up to 2 min, in one formula it was up to 5 min, and in last one up to 10 min.

Conclusions. Tablets containing crospovidone disintegrated faster than tablets with croscarmellose sodium. Adding gelatinized starch to the tablet composition increased the disintegration time, hardness and delayed the release of papaverine. During the wet granulation process, granules containing polyvinylpyrrolidone were characterized by a suitable flow properties and slightly prolonged disintegration time. Tablets containing Avicel PH 102 compared to tablets with Avicel PH 101 had less weight loss during the test of mechanical resistance, improved hardness and faster release profile of papaverine from tablets (*Polim. Med.* 2014, 44, 1, 5–12).

Key words: polymers, tablets, release study, papaverine.

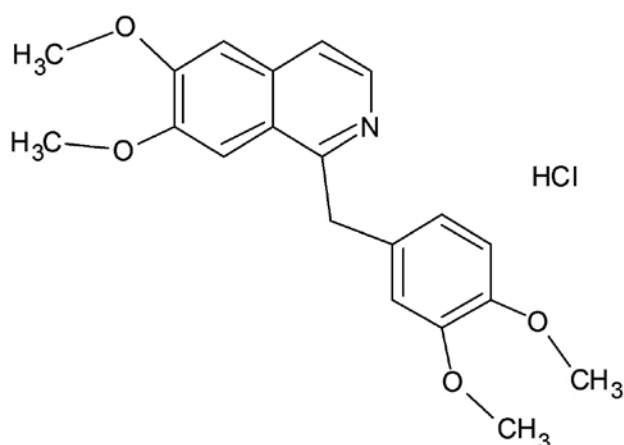
Tabletki jako stała postać leku muszą odpowiadać pod względem jakościowym wymaganiom farmakopealnym i normom przemysłowym. Badanie uwalniania substancji leczniczej jest jednym z podstawowych badań określających dostępność farmaceutyczną, czyli ilość substancji leczniczej uwalniającej się z postaci leku i rozpuszczającej się w otaczającym płynie z określoną szybkością [1]. Zarówno tabletki wykonane metodą tabletkowania bezpośredniego jak również metodą pośrednią przez wcześniejszą granulację mogą mieć różne właściwości fizyczne oraz profile uwalniania substancji leczniczych [2, 3]. Łatwe i wygodne dozowanie, kwestie

ekonomiczne, możliwość podania obok siebie substancji tworzących niezgodności oraz modyfikacji uwalniania substancji leczniczej z tabletek w różnych częściach przewodu pokarmowego spowodowały, że tabletki są obecnie najczęściej stosowaną postacią leku [4].

Chlorowodorek papaweryny (PHCl, ryc. 1) jest proszkiem dość trudno rozpuszczalnym w wodzie i trudno rozpuszczalnym w etanolu [5]. Dzięki zdolności hamowania fosfodiesterazy ma bezpośredni wpływ rozkurczający na mięśnie gładkie, dlatego najczęściej znajduje zastosowanie jako środek przeciwskurczowy w zaburzeniach żołądkowo-jelitowych oraz kaszlu [6]. W Polsce w handlu chlorowodorek papaweryny jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań oraz w preparatach złożonych w postaci czopków doodbytniczych [7]. W niniejszej pracy chlorowodorek papaweryny zawarty w tabletkach pełni rolę substancji modelowej.

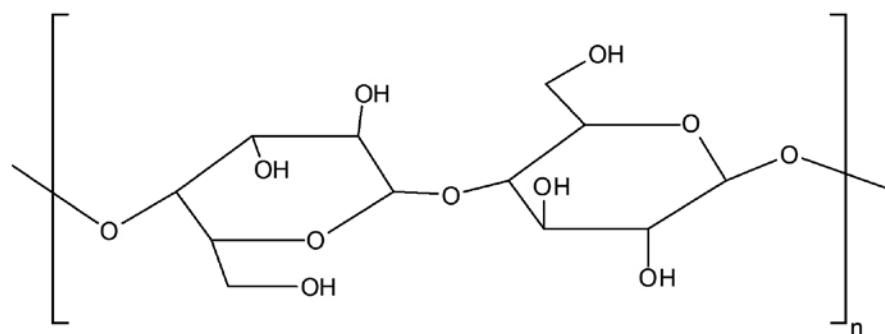
Obecnie w technologii wytwarzania postaci leków stosuje się wiele polimerów zarówno naturalnych, jak i syntetycznych, a należą do nich między innymi: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, kros-powidon oraz poliwinylpirolidon.

Celuloza mikrokrystaliczna (ryc. 2) jest polisacharydem zbudowanym z wielu D-glukoz połączonych ze sobą wiązaniem β -1,4-glikozydowym (nazwy handlowe: Avicel, Emcocel, Fibrocel, Vivacel), ma różne wielkości cząstek, np. Avicel PH 101 (ok. 50 μ m) lub Avicel PH 102 (ok. 100 μ m). Dodawana w ilości do 10% pełni funkcję rozsadzającą, a w większej ilości (nawet



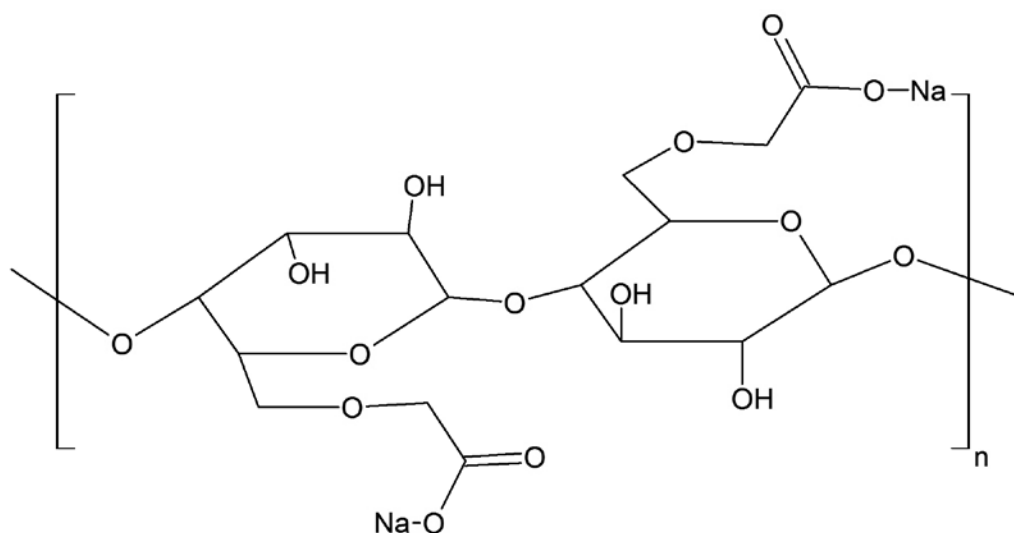
Ryc. 1. Wzór strukturalny chlorowodoru papaweryny

Fig. 1. The structural formula of papaverine hydrochloride



Ryc. 2. Wzór strukturalny celulozy mikrokrystalicznej

Fig. 2. The structural formula of microcrystalline cellulose



Ryc. 3. Wzór strukturalny karboksymetylocelulozy

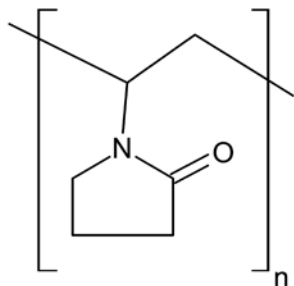
Fig. 3. The structural formula of carboxymethylcellulose

do 50%, ale najczęściej 5–20%) wypełniającą oraz wiążącą [6, 8, 9].

Kroskarmeloza sodowa (poprzecznie usieciowana karboksymetyloceluloza sodowa, ryc. 3) występuje w różnych stopniach polimeryzacji, od 200 do 1000. Jest białym, nierozpuszczalnym w wodzie proszkiem, ale wykazuje właściwości pęczniejące w wodzie, dzięki czemu może znacznie zwiększać swoją objętość. Z tego względu w ilości 2–3% jest stosowana jako środek rozsadzający. W ilości 2–6% ma zastosowanie jako lepiszcze w granulacji na mokro albo jako substancja wiążąca do bezpośredniego tabletkowania [6, 8, 10].

Krospowidon (poprzecznie usieciowany poliwinylpirolidon) jest nierozpuszczalny w wodzie, kwasach i zasadach, zalicza się go do superdezintegrantów, ze względu na bardzo duży wskaźnik pęcznienia. Dodany w ilości 1–3% zwiększa znacząco szybkość rozpadu, ale również twardość tabletek [6, 8, 11].

Poliwinylpirolidon (ryc. 4) zalicza się do syntetycznych polimerów liniowych, jest rozpuszczalny w wodzie, jego masa cząsteczkowa może wahać się od 2500 do nawet 1 000 000. Jest głównie stosowany w granulacji na mokro jako lepiszcze w roztworach wodnych i etanolowych, znacznie zwiększa twardość i wytrzymałość otrzymanych stałych postaci leków [6, 8, 12, 13].



Ryc. 4. Wzór strukturalny poliwinylpirolidonu

Fig. 4. The structural formula of polyvinylpyrrolidone

Celem przeprowadzonych badań była ocena wpływu zastosowanych polimerów jako substancji pomocniczych na profil uwalniania chlorowodoru papaweryny z tabletek sporządzonych metodą pośrednią oraz na właściwości fizyczne otrzymanych tabletek i granulatów.

Materiał i metody

Wykaz substancji i odczynników:

- 1) papaweryny chlorowodorek (PHCl) (FARM-IMPEX SP.J., Polska);
- 2) celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 101) (SIGMA – ALDRICH CHEMMIE GmbH, Niemcy);
- 3) celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 102) (FMC BioPolymer, Belgia);
- 4) celuloza mikrokrystaliczna z krzemionką (CMSi) (JRS PHARMA GMBH & CO KG, Niemcy);
- 5) żelowana skrobia kukurydziana CPharmGel (CPG) (Cargill Benelux BV, Holandia);
- 6) kroskarmeloza sodowa (Ac-di-sol) (FMC BioPolymer, Belgia);
- 7) krospowidon (BASF The Chemical Company, Niemcy);
- 8) β-laktoza (laktoza) (SIGMA – ALDRICH CHEMMIE GmbH, Niemcy);
- 9) mannitol (SIGMA – ALDRICH CHEMMIE GmbH, Niemcy);
- 10) poliwinylpirolidon 10 000 (PVP) (SIGMA – ALDRICH CHEMMIE GmbH, Niemcy);
- 11) PROSOLV EASYTAB SP (Prosolv) (celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna, skrobi glikolan sodu, stearylofumaran sodu) (JRS PHARMA GMBH & CO KG, Niemcy);
- 12) stearynian magnezu (StMg) (PPH POCH SA, Polska);
- 13) woda oczyszczona;

14) etanol 96% (Etylowy alkohol, PPH POCH SA, Polska);

15) 0,1 mol/l kwas solny (HCl) (PPH POCH SA, Polska) – odważka analityczna.

Wykaz aparatury:

1) tabletkarka uderzeniowa, Erweka Type EKO Nr 1.0070.90, Niemcy;

2) aparat łopatkowy do badania uwalniania, Erweka DT 600, Niemcy;

3) aparat do badania czasu rozpadu, Erweka Type ZT 222, Niemcy;

4) elektroniczna waga analityczna, Mettler AT 201, Szwajcaria;

5) frabilator, Typ R1, ZFS AM Lublin, Polska;

6) spektrofotometr, Helios Omega UV – VIS, Anglia;

7) suwmiarka cyfrowa, Digital Caliper 0–150 mm, Polska;

8) twardościomierz, AEG Type AP 56 N2, Niemcy.

Przygotowanie granulatów i tabletek

Składy granulatów (G1–G6) i tabletek (T1–T6) zestawiono w tabeli 1. Odważono substancje stałe i dokładnie wymieszano w moździerzu. Następnie kroplami dodawano ok. 10 ml wcześniej przygotowanego 20% alkoholu etylowego aż do uzyskania odpowiedniej konsystencji masy. Granulaty wykonano ręcznie, przecierając mokrą masę przez sito o średnicy oczek 1,02 mm. Następnie pozostawiono je do wyschnięcia w temperaturze pokojowej na 24 godziny. Po wyschnięciu granulaty ujednolicono, przesiewając go przez sito o wielkości oczek 1,02 mm.

Tabletki (T1, T2, T4, T5, T6) sporządzono przez zmieszanie otrzymanych granulatów G1, G2, G4, G5, G6 ze stearynianem magnezu i tabletkowanie w tabletkarce uderzeniowej. Tabletki T3 wykonano z granulatu G3 bez dodatku stearynianu magnezu.

Badania fizyczne granulatów

Czas rozpadu granulatu wyznaczono przez zmierzenie czasu całkowitego rozpuszczenia się 1 g granulatu w 50 ml wody o temp. $37 \pm 2^\circ\text{C}$ w kolbie miarowej, poj. 100 ml.

Współczynnik Carra wyznaczono, mierząc objętość zajmowaną przez granulat w 100 ml cylindrze przed ubiciem i po jego 50-krotnym ubiciu z wysokości 2,5 cm i obliczono według wzoru 1. Wyniki obu badań zanotowano w tabeli 2.

$$\text{Wzór 1: Carra index} = [(\rho_{\text{po}} - \rho_{\text{przed}}) \times 100] / (\rho_{\text{po}}),$$

gdzie: ρ_{po} – gęstość granulatu po ubiciu, ρ_{przed} – gęstość granulatu przed ubiciem.

Tabela 2. Wyniki badań fizycznych granulatów

Table 2. Results of physical studies of granules

Granulaty	Czas rozpadu	Współczynnik Carra
G1	3 min 20 s	20,599
G2	3 min 30 s	19,762
G3	20 s	32,269
G4	1 min 40 s	31,601
G5	3 min 30 s	25,010
G6	9 min 5 s	15,967

Tabela 1. Zawartość substancji pomocniczych w przygotowanych formuacjach

Table 1. Contents of the excipients in prepared formulations

Substancja (mg)	Tabletki (granulaty)					
	T1 (G1)	T2 (G2)	T3 (G3)	T4 (G4)	T5 (G5)	T6 (G6)
PHCl	40	40	40	40	40	40
PVP	15	15	–	–	10	15
Avicel PH 101	60	–	–	–	–	–
Avicel PH 102	–	60	–	–	40	–
Laktoza	73	73	–	–	58	113
Mannitol	–	–	–	40	40	–
Ac-di-sol	10	10	–	10	–	10
CPG	–	–	–	–	–	20
Krospowidon	–	–	–	–	10	–
Prosolv	–	–	160	–	–	–
CMSi	–	–	–	108	–	–
StMg	2	2	–	2	2	2

Badania fizyczne tabletek

Jednolitość masy preparatów jednodawkowych – zważono 20 losowo wybranych tabletek i obliczono średnią masę oraz odchylenia od średniej dla każdej tabletki.

Wymiary tabletek – zmierzono średnicę i grubość 20 tabletek suwmiarką cyfrową, obliczono średnią średnicę i grubość tabletek oraz odchylenia od średniej.

Wyniki badań jednolitości masy preparatów jednodawkowych oraz wymiarów tabletek przedstawiono w tabeli 3.

Odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie – 20 losowo wybranych tabletek odpylono i zważono. Badanie przeprowadzono we frabilatorze, bęben ustawiono na 25 obr./min przez 4 min. Ścieralność obliczono ze wzoru 2:

$$\text{wzór 2: } S = [(M_0 - M_B) \times 100] / M_0 (\%),$$

gdzie: S – ścieralność (%), M_0 – masa początkowa (g), M_B – masa po badaniu (g).

Odporność tabletek na zgniatanie – badanie przeprowadzono w twardościomierzu dla 6 losowo wybranych tabletek. Zostały zmierzone średnica i grubość tabletki oraz siła potrzebna do zgniecenia tabletki. Współczynnik twardości obliczono ze wzoru 3:

$$\text{wzór 3: } T = P_{\text{maks.}} / 2rh,$$

gdzie: T – współczynnik twardości (kg/mm^2), $P_{\text{maks.}}$ – siła potrzebna do zgniecenia tabletki (kg), h – grubość tabletki (mm), r – promień tabletki (mm).

Czas rozpadu tabletek – badanie przeprowadzono w aparacie do badania czasu rozpadu dla 6 losowo wybranych tabletek. Zostały one obciążone krążkami i zanurzone w 900 ml wody o temp. $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Zanotowano czas rozpadnięcia się ostatniej tabletki.

Wyniki badań odporności tabletek niepowlekanych na ścieranie, odporności tabletek na zgniatanie oraz czasu rozpadu tabletek zostały przedstawione w tabeli 4.

Wykonanie krzywej wzorcowej chlorowodorku papaweryny

Krzywą wzorcową wykonano przez przygotowanie pięciu roztworów PHCl w 0,1 mol/l HCl o stężeniach: 2,5; 5; 10; 15; 20 $\mu\text{g/ml}$ i zmierzono ich absorbancję przy długości fali 251 nm. Maksimum absorbancji wyznaczono przez uprzednie wykonanie widma dla PHCl (10 $\mu\text{g/ml}$) w zakresie 220–360 nm w 0,1 mol/l HCl. Z otrzymanej krzywej wzorcowej otrzymano równanie regresji ($y = 0,1467x + 0,1068$) i współczynnik korelacji ($R^2 = 0,9992$).

Tabela 3. Wartości masy, grubości i średnicy tabletek (n = 20)

Table 3. Values of weight, thickness and diameter of tablets (n = 20)

Tabletki	Masa (g)	Odchylenie od średniej masy (%)	Średnica (mm)	Grubość (mm)	Odchylenie od średniej grubości (%)
T1	0,207	+3,5	9,09	3,15	5,0
T2	0,197	-1,5	9,06	3,07	2,3
T3	0,208	+4,0	9,04	3,22	7,3
T4	0,209	+4,5	9,04	3,10	3,3
T5	0,204	+2,0	9,05	3,08	2,7
T6	0,201	+0,5	9,01	3,00	0,0

Tabela 4. Wyniki czasu rozpadu (n = 6), ścieralności (n = 20) i twardości tabletek (n = 6) oraz zawartości PHCl w tabletkach (n = 10)

Table 4. Disintegration time (n = 6), friability (n = 20) and hardness (n = 6) for tablets and the content of PHCl in tablets (n = 10)

Tabletki	Czas rozpadu	Ścieralność (utrata masy w %)	Współczynnik twardości (kg/mm^2)	Zawartość substancji leczniczej (%)
T1	1 min 10 s	0,9073	0,1112	96,31
T2	1 min 22 s	0,2832	0,1173	91,33
T3	5 s	0,7191	0,1185	107,43
T4	5 s	0,8456	0,1284	93,17
T5	31 s	0,9803	0,1085	98,93
T6	2 min 43 s	0,8778	0,1216	100,23

Oznaczanie zawartości substancji leczniczej w tabletkach

Wybrano losowo 10 tabletek i sproszkowano w moździerzu, po czym odważono 200 mg proszku i wysypano do kolby poj. 100 ml zawierającej 50 ml 0,1 mol/l HCl. Otrzymaną zawiesinę uzupełniono 0,1 mol/l HCl do 100 ml, dokładnie wymieszano i przesączono przez sączek bibułowy. Z przesączu pobrano 2 ml do kolby miarowej o poj. 100 ml i uzupełniono 0,1 mol/l HCl. Absorbancję otrzymanego roztworu oznaczono spektrofotometrycznie przy długości fali 251 nm, a zawartość PHCl obliczono na podstawie równania regresji krzywej wzorcowej. Wyniki zanotowano w tabeli 4.

Badanie uwalniania chlorowodorku papaweryny z tabletek

Badanie uwalniania przeprowadzono w aparacie łopatkowym, stosując jako płyn do uwalniania 0,1 mol/l HCl o temp. $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. W każdej z 6 zlewek aparatu łopatkowego zawierających 900 ml płynu umieszczono po 1 tabletkę i ustawiono obroty łopatki na 75 obrotów na minutę. W odpowiednich odstępach czasu (2, 5, 10, 15, 30 i 45 min) pobierano 2 ml próbki i odpowiednio rozcieńczano 0,1 mol/l HCl. Po pobraniu każdej próbki do zlewki aparatu wlewano 2 ml 0,1 mol/l HCl w celu uzupełnienia objętości. Absorbancję otrzymanych roztworów oznaczano spektrofotometrycznie przy 251 nm wobec odnośnika 0,1 mol/l HCl. Stężenie obliczono z równania regresji krzywej kalibracyjnej, a następnie obliczono procentową ilość uwolnionej substancji leczniczej. Wyniki zanotowano w tabeli 5.

Wyniki

Przygotowane granulaty (tabela 1), które posłużyły do wytworzenia tabletek, spełniły farmakopealne (FP IX) normy czasu rozpadu dla granulatów niepowlekanych (do 10 minut) (tab. 2). Uzyskane wyniki mieści-

ły się w granicach od 20 s dla G3 do 9 min 5 s dla G6. Współczynnik Carra był w granicach 15,967–32,269. Z uzyskanych wyników można wnioskować, że przygotowane z granulatów tabletki nie powinny charakteryzować się opóźnionym czasem rozpadu.

Jak pokazują tabele 3 i 4 średnia masa tabletki wynosiła od 0,197 g dla T2 do 0,209 g dla T4, średnica od 9,01 mm (T6) do 9,09 (T1), a grubość od 3,00 mm (T6) do 3,22 mm (T3). Współczynnik twardości dla wszystkich tabletek był większy od 0,1 kG/mm², ubytek masy w badaniu ścieralności dla żadnej serii nie przekroczył 1%, a czas rozpadu wyniósł od 5 s dla T3 i T4 do 2 min 43 s dla T6. Zawartość chlorowodorku papaweryny w przygotowanych tabletkach wynosiła od 91,33% dla formulacji T2 do 107,43% dla T3. Wszystkie tabletki spełniały wymagania odnośnie do norm jakościowych dla tabletek niepowlekanych zalecanych przez FP IX.

Wszystkie tabletki spełniały farmakopealne wymagane uwolnienie 80% substancji leczniczej (do 45 minut) dla tabletek niepowlekanych. Jak pokazuje tabela 5 w ciągu 2 min z T2 uwolniło się 90,44%, z T3 98,84%, a z T4 96,61 i T5 83,37%, przez kolejne 3 min 104,40% uwolniło się z T1. Najdłużej substancja czynna uwalniała się z T6, dopiero w ciągu 10 min uwolniło się 91,33%.

Omówienie

Dodatek gotowej mieszanki Prosolv zawierającej celulozę mikrokryształiczną, krzemionkę koloidalną, skrobi glikolan sodu i stearylofumarany sodu w formulacji G3 spowodował otrzymanie granulatu o najszybszym czasie rozpadu (20 s). Dodatek mannitolu i kroskarmelozy sodowej również powodował otrzymanie granulatu o krótkim czasie rozpadu (1 min 40 s). Krótkie czasy rozpadu są prawdopodobnie związane z brakiem substancji wiążącej (PVP i CPG). Znacznie dłuższe, porównywalne względem siebie czasy rozpadu, miały G1 (3 min 20 s), G2 (3 min 30 s) i G5 (3 min 30 s). Zdecydowanie najdłuższym czasem rozpadu charakteryzował się G6 (9 min 5 s). Uzyskane wyniki świadczą, że doda-

Tabela 5. Procentowe ilości uwolnionej PHCl z tabletek (n = 6)

Table 5. The percentage of the amount of PHCl released from the tablets (n = 6)

Q (%)	t (min)					
	2	5	10	15	30	45
T1	69,08	104,40	104,01	104,05	103,42	104,20
T2	90,44	99,08	100,42	100,38	100,90	101,68
T3	98,84	103,26	103,30	102,39	102,71	101,77
T4	96,61	100,39	100,59	100,53	100,32	99,39
T5	83,37	98,28	98,64	97,10	97,24	96,24
T6	54,78	75,21	91,33	93,89	94,74	93,23

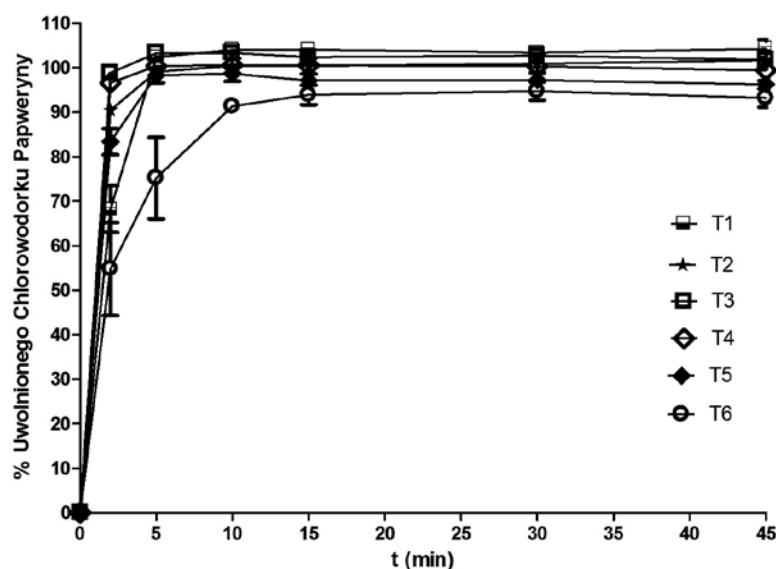
tek PVP w ilości 5,0–7,5% do G1, G2 i G5 spowodował wydłużenie czasu rozpadu o około 2 min, a dodatkowo dodanie CPG w G6 spowodowało wydłużenie czasu rozpadu granulatu o kolejne 6 min.

Najlepsze właściwości płynięcia (współczynnik Carra) wykazał G6 (15,967), nieco gorsze G2 (19,762) i G1 (20,599). Pozostałe granulaty – G5 (25,010), G4 (31,601) i G3 (32,269) miały tendencję do proszkowania, na co wskazywały większe wartości współczynnika Carra. Okazało się, że dodatek dwóch substancji wiążących: CPG (10%) i PVP (7,5%) do G6 oraz dodatek PVP w ilości 7,5% do G1 i G2 spowodował utworzenie odpowiednio spoistych cząstek granulatu, które nie ulegały proszkowaniu. Granulaty bez dodatku CPG i PVP (G3 i G4) miały najslabsze właściwości płynięcia i ulegały bardzo łatwo proszkowaniu. Dodanie PVP w G5 w nieco mniejszej ilości (5%) niż w G1 i G2 powodowało polepszenie współczynnika Carra względem G3 i G4. Badanie to wskazuje na ważną rolę PVP jako lepiszcza w procesie granulacji na mokro. Mohizea et al. [14] oraz Fini i et al. [15] stwierdzili, że wartości współczynnika Carra, które były mniejsze od 12 wskazywały na bardzo dobre właściwości płynięcia granulatu, co sprzyjało ich tabletkowaniu.

Najmniejszy ubytek masy podczas badania ścieralności wykazała formuła T2 (0,2832%), a największy T5 (0,9803%), co sugeruje, że T2 nie ma tendencji do kruszenia się. Porównując formułę T2 (ubytek masy po ścieraniu 0,2832%) i formułę T1 (ubytek masy po ścieraniu 0,9073%), można wnioskować, że Avicel PH 102 obecny w T2 spowodował lepsze właściwości wiążące niż Avicel PH 101 w T1. Przyrządzone tabletki charakteryzowały się współczynnikami twardości od 0,1085 (T5) do 0,1284 (T4) kG/mm², niewielka różnica wskazuje, że substancje pomocnicze nie miały znaczącego wpływu na twardość tabletki.

Jak pokazuje rycina 5 dodatek CPG (10%) i dużej ilości laktozy (56,5%) w formuacji T6 spowodował wydłużenie uwalniania PHCl w porównaniu do pozostałych formuacji (o 3–8 min). Z kolei zastosowanie Avicel PH 102 (30%) w T2 w porównaniu do T1, zawierających Avicel PH 101 (30%), przyspieszyło uwalnianie substancji leczniczej o 21,36% w ciągu pierwszych 2 min badania. Pokazuje to, że Avicel PH 102 nie tylko polepszał twardość i ścieralność tabletek, ale również przyspieszał uwalnianie PHCl. Formuła T5 podobnie jak T2 zawiera Avicel PH 102 (20%), ale od T2 różni się zawartością mannitolu (20%) i krospowidonu (20%), kosztem mniejszej zawartości Avicelu PH 102 i laktozy (29%), a taki skład tabletki spowodował zmniejszenie uwalniania PHCl o 7,07% w ciągu pierwszych 2 min. Celuloza mikrokrystaliczna w postaci Avicelu PH 101, Avicelu PH 102 czy mieszanek z krzemionką koloidalną (CMSi) w ilości co najmniej 30% w preparatach T1, T2 i T4 spowodowała wydłużenie czasu uwalniania substancji leczniczej z tabletek w porównaniu do T5, który zawierał tylko 20% celulozy mikrokrystalicznej (Avicel PH 102). Składy tabletek T2, T3 i T4 mogą być zastosowane jako tabletki szybko rozpadające się (ODT – *oro-dispersible tablets*).

Podsumowując, krospowidon okazał się lepszym dezintegranem niż kroskarmeloza sodowa, a dodatek CPG znacząco wydłużał czas rozpadu tabletek, zwiększał ich twardość oraz przedłużał uwalnianie chlorowodoru papaweryny z tabletek. PVP okazał się dobrym lepiszczem do procesu granulacji na mokro, granulaty zawierające go w składzie charakteryzowały się odpowiednią sypkością i nieznacznie dłuższym czasem rozpadu. Rodzaj zastosowanej celulozy mikrokrystalicznej istotnie wpływał na właściwości fizyczne tabletek i profil uwalniania substancji aktywnej.



Ryc. 5. Średnie wartości uwalniania chlorowodoru papaweryny z przepisów T1–T6 (n = 6) w ciągu 45 minut

Fig. 5. The average amount of papaverine hydrochloride released from formulations T1–T6 (n = 6) within to 45 minutes

Piśmiennictwo

- [1] Badania dostępności i równoważności biologicznej. Organizacja. Metodyka. Jakość. Dokumentacja. Red.: Marzec A. Ośrodek Informacji Naukowej OINPHARMA, Warszawa 2007.
- [2] **Łunio R., Sawicki W., Skoczeń P., Walentynowicz O., Kubasik-Juraniec J.:** Compressibility of gastroretentive pellets coated with Eudragit NE using a single-stroke and a rotary tablet press. *Pharm. Dev. Technol.* 2008, 13, 323–331.
- [3] **Kraciuk R., Sznitowska M.:** Effect of different excipients on the physical characteristics of granules and tablets with carbamazepine prepared with polyethylene glycol 6000 by fluidized hot-melt granulation (FHM). *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2011, 12, 1241–1247.
- [4] **Marczyński Z.:** Technologia tabletkowania suchego wyciągu z zieleń nawłoci pospolitej (*Solidago virgaurea* L.) przy użyciu silifikowanej celulozy mikrokrystalicznej (Prosolv) oraz innych wybranych substancji pomocniczych. *Polim. Med.* 2009, 39, 51–60.
- [5] Farmakopea Polska IX t. II. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, PTF Warszawa. 2011.
- [6] Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press <http://www.medicinescomplete.com> (Accessed 04.11.2013).
- [7] Pharmindex Brevier Podręczny indeks leków. UBM Medica Polska Sp. z o. o. Warszawa 2013.
- [8] **Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M.:** Farmacja stosowana podręcznik dla studentów farmacji. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012.
- [9] **Kiska T.:** Mikrokrystaliczna celuloza i jej zastosowanie. Najczęściej spotykane problemy technologiczne. *Pharmaceutica* 2003, 24, 53–58.
- [10] **Ferrero C., Muñoz N., Velasco M.V., Muñoz-Ruiz A., Jiménez-Castellanos R.:** Disintegrating efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation. *Int. J. Pharm.* 1997, 147, 11–21.
- [11] **Fujii M., Okada H., Shibata Y., Teramachi H., Kondoh M., Watanabe Y.:** Preparation, characterization, and tableting of a solid dispersion of indomethacin with crospovidone. *Int. J. Pharm.* 2005, 293, 145–153.
- [12] **Ahmad A.L., Sarif M., Ismail S.:** Development of an integrally skinned ultrafiltration membrane for wastewater treatment: effect of different formulations of PSf/NMP/PVP on flux and rejection. *Desalination* 2005, 179, 257–263.
- [13] **Zhang P.Y., Wang Y.L., Xu Z.L., Yang H.:** Preparation of poly (vinyl butyral) hollow fiber ultrafiltration membrane via wet-spinning method using PVP as additive. *Desalination* 2011, 278, 186–193.
- [14] **Al-Mohizea A.M., Ahmed M.O., Al-jenoobi F.I., Mahrous G.M., Abdel-Rahman A.A.:** Formulation and evaluation of dried yeast tablets using different techniques. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007, 67, 253–259.
- [15] **Fini A., Berrgamante V., Ceschel G.C., Ronchi C., de Moraes C.A.:** Fast dispersible/slow releasing ibuprofen tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008, 69, 335–341.

Adres do korespondencji:

Regina Kasperek
Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 1
20-093 Lublin
e-mail: regina.kasperek@umlub.pl

Konflikt interesów: nie występuje.

Praca wpłynęła do Redakcji: 8.01.2014 r.

Po recenzji: 25.02.2014 r.

Zaakceptowano do druku: 4.03.2014 r.

Received: 8.01.2014

Revised: 25.02.2014

Accepted: 4.03.2014