

WOJCIECH ANDRZEJ LINKA^{A-F}, EWA GOLENIA^B, MARIAN MIKOŁAJ ZGODA^A,
MICHAŁ KRZYSZTOF KOŁODZIEJCZYK^{C, E-F}

Zastosowanie półsyntetycznych polimerów w formulacji tabletek do ssania i żucia zawierających ekstrakt z szalwii i glukonian cynku

The Use of Semi-Synthetic Polymers in the Formulation of Sucking and Chewable Tablets Containing Sage Extract and Zinc Gluconate

Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, 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

Streszczenie

Wprowadzenie. Halitoza i stany zapalne dziąseł to często występujące schorzenia (15–60% populacji), nieleczone prowadzą do chorób przyzębia i utraty zębów.

Cel pracy. Opracowanie z użyciem polimerów suchego wyciągu z szalwii lekarskiej i glukonianu cynku formulacji tabletek do ssania i do żucia, które mogą mieć zastosowanie w terapii halitozy i stanów zapalnych dziąseł.

Materiał i metody. Suchy wodny ekstrakt z szalwii lekarskiej, glukonian cynku, Pharmagum M, Prosolv SMCC90 i SMCCHD90, Vivapur102, sorbitol, mannitol, ludipress. Tabletkowanie bezpośrednie. Badanie parametrów farmakopealnych i dostępności farmaceutycznej (metodą koszyczkową i tarczy obrotowej) tabletek do ssania i do żucia. Aproksymacja otrzymanych wyników.

Wyniki. Otrzymano tabletki koloru szarzielonego, z gładką i jednolitą powierzchnią, bez plam, odprysków i uszkodzeń. Wyznaczone średnie masy tabletek były zgodne z normami. Badanie ścieralności i wytrzymałości na zginięcie wykazało, że najbardziej wytrzymałe mechanicznie są tabletki z dodatkiem Prosolv SMCCHD90, Vivapur 102 i mannitolu. Tabletki do ssania zawierające te substancje mają wydłużony czas rozpadu i uwalniania. Tabletki do żucia miały twardość na poziomie 124N. Wykazywały ściśliwość, bardzo małą ścieralność i wydłużony czas uwalniania. Profile uwalniania dla tabletek do ssania (wersja 2) i tabletek do żucia otrzymane metodą koszyczkową i tarczy obrotowej są podobne.

Wnioski. Dodatek Prosolv SMCC HD 90, Vivapur 102, mannitolu znacznie zwiększa wytrzymałość mechaniczną (większa twardość, mniejsza ścieralność), wydłuża czas rozpadu i spowalnia uwalnianie substancji czynnej z otrzymanych tabletek do ssania i żucia. Zastosowanie Prosolv SMCC HD 90 w formulacji tabletek do żucia niesie ze sobą ryzyko sorpcji do struktury polimeru składników czynnych. Proces ten zachodzi w początkowej fazie uwalniania. Zastosowanie w badaniach dostępności farmaceutycznej metody obrotowej tarczy daje lepsze rezultaty niż standardowa metoda koszyczkowa. Zaproponowane i przebadane formuły tabletek do ssania i żucia mogą być wykorzystane jako alternatywa w formułach zawierających suche mianowane ekstrakty roślinne o działaniu przeciwdrobnoustrojowym (*Salvia officinalis*) łącznie z substancjami wiążącymi lotne związki siarki (anti-VSC) – glukonianem cynku (**Polim. Med.** 2014, 44, 4, 237–245).

Słowa kluczowe: polimery, szalwia lekarska, glukonian cynku, halitoza, tabletki do ssania i żucia.

Abstract

Background. Halitosis and gingivitis are most common pathologies (15–60% of population) which, if left untreated, lead to periodontal diseases and tooth loss.

Objectives. The aim of this study was to develop, based on polymers of dry sage extract and zinc gluconate, tablets intended for sucking and chewing that can be applied in the treatment of halitosis and gingivitis.

Material and Methods. Dried aqueous sage extract, zinc gluconate, Pharmagum M, Prosolv SMCC90 and SMCCHD90, Vivapur 102, sorbitol, mannitol, ludipress. Direct tableting. Testing pharmacopeial parameters and pharmaceutical availability (using basket and rotating disk methods) of tablets intended for sucking and chewing. Approximation of the obtained results.

Results. Grey and green color tablets were obtained with smooth and uniform surface, without stains, spalls or mechanical damage. The determined average mass (weight) of a tablet complied with the standard. The friability and crushing strength test revealed that tablets containing Prosolv SMCCHD90, Vivapur 102 and mannitol demonstrated the highest mechanical strength. Tablets containing these substances and intended for sucking had prolonged disintegration and release time. Tablets intended for chewing had a hardness at the level of 124 N. They demonstrated compressibility, low friability and prolonged release. The release profiles of tablets intended for sucking (v2) and those for chewing, obtained by basket and rotating disk methods, were similar.

Conclusions. The addition of Prosolv SMCCHD90, Vivapur 102 and mannitol increased significantly the mechanical strength (higher hardness, lower friability), prolonged the disintegration time and slowed the release from the obtained tablets intended for sucking and chewing. The application of Prosolv SMCCHD90 in the formulation of tablets for chewing carries the risk for sorption of active components to the polymer structure. This process takes place in the early stage of the release. Rotating disk method used in pharmaceutical availability testing gives better results while analyzing the phenomenon than the standard basket method. The suggested and tested formulations of tablets intended for sucking and chewing may be used as an alternative to formulations containing dried titrated extracts from plants of antimicrobial activity (sage – *Salvia officinalis*) in combination with substances binding volatile sulfur compounds (zinc gluconate) (**Polim. Med.** 2014, 44, 4, 237–245).

Key words: polymers, sage, zinc gluconate, halitosis, tablets intended for sucking and chewing.

Stany zapalne dziąseł (*gingivitis*) i halitoza (*halitosis*) to choroby występujące u 15–60% populacji [1–4]. Nieleczone prowadzą do zaawansowanych stanów zapalnych przyzębia, a te z kolei do rozchwiania i utraty zębów [5, 6]. W przypadku halitozy przykry zapach z ust (*fetor ex ore*) jest głównie spowodowany przez lotne związki siarki (volatile sulphur compounds – VSC): siarkowodór, merkaptan metylowy, siłfid dimetylowy. Rozpuszczone w ślinie VSC osadzają się w nabłonku dziąsłowym, powodują i nasilają stany chorobowe przyzębia. Wydechane są przyczyną trudności w nawiązywaniu kontaktów interpersonalnych. VSC powstają z rozkładu aminokwasów (metioniny, cysteiny, tryptofanu i lizyny) przez niektóre bakterie zasiedlające jamę ustną. Są to zwłaszcza bakterie Gram-ujemne typowe dla chorób przyzębia: *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas endodontalis*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, a także Gram-dodatnie typowe dla halitozy: *Atopobium parvulum*, *Eubacterium sulci*, *Fusobacterium periodonticum* oraz *Solobacterium Moorei* [7]. W leczeniu halitozy i stanów zapalnych dziąseł oprócz zabiegów stomatologicznych (uzupełnienie ubytków próchnicznych na powierzchniach stycznych, usunięcie złogów nazębnych) duże znaczenie ma miejscowe stosowanie antyseptyków (chlorheksydyny, triklosanu, suchych wyciągów roślinnych, olejków eterycznych) i związków metali (cynku) utleniających grupy tiolowe odpowiedzialne za przykry zapach VSC [8, 9]. Obecnie nie ma na rynku skutecznie działającego, łatwego w użyciu i taniego antyseptycznego preparatu utleniającego VSC. Pożądane więc było opracowanie takiego preparatu w formie tabletek do ssania i żucia, które jako składniki czynne zawierały antyseptyk (*Extractum Salviae officinalis siccum*) i anty-VSC (zincum gluconicum) [10–13].

Celem pracy było opracowanie formuacji tabletek do ssania i żucia z użyciem polimerów i suchego wy-

ciągu z szalwii lekarskiej oraz glukonianu cynku, które mogłyby mieć zastosowanie w leczeniu halitozy i stanów zapalnych dziąseł.

Materiał i metody

Odczynniki, materiały i aparatura

W pracy wykorzystano suchy ekstrakt wodny z szalwii (*Extractum Salviae aq. Siccum*, Phytopharm Kłęka SA, s. 080501) i glukonian cynku (Zinc gluconate USP Powder – Lehmann & Voss & Co., s. 12089) jako substancje biologicznie aktywne oraz następujące substancje pomocnicze:

- laktozę, poliwinylpirolidon 30 i CL (Ludipress LCE – BASF, s. 212550);
- sylikowaną mikrokryształiczną celulozę (Prosolv SMCC, Type 90 – JRS Pharma, s. P9S2038);
- sylikowaną mikrokryształiczną celulozę (Prosolv SMCC, Type HD 90 – JRS Pharma, s. H9S3057);
- mikrokryształiczną celulozę (Vivapur, Type 102 – JRS Pharma, s. 2410294434);
- sorbitol (Karion – Merck, s. M278740322);
- mannitol (Pareteck M-200 – Merck, s. FF018319);
- stearynian magnezu (POCH Gliwice, s. 67286983);
- Pharmagum M (SPI Pharma, s. 08M083, mannitol, izomalt, guma baza – mieszanina polioli) – zwana dalej PM.

Jako rozpuszczalnik zastosowano wodę spełniającą wymagania FP IX.

Do opracowania formuacji tabletek do ssania i żucia użyto niżej wymienionej aparatury:

- spektrofotometru UV-VIS Nicolet Evolution 300 – Thermo Electron Corporation;
- tabletkarki uderzeniowej Korsch typu EKO – Erweka GmbH;

- friabilatora typ uTAR 220 – Erweka GmbH;
- twardościomierza typu TBH 125 – Erweka GmbH;
- aparatu do badania czasu rozpadu tabletek typu ZT 222 – Erweka GmbH;
- aparatu do badania uwalniania substancji czynnych z tabletek typu DT 600 – Erweka GmbH;
- aparatu do badania uwalniania substancji czynnych z obrotową tarczą z uchwytami na tabletki;
- wagi analitycznej typu WPS 60/C – Radwag;
- suwmiarki, model CD-15CP – Mitutoyo.

Metody

Opierając się na informacjach zawartych w dostępnej literaturze [14–16] oraz na własnych doświadczeniach badawczych, zaproponowano 2 formułacje tabletek do ssania i 1 formułację tabletek do żucia (tab. 1). Dzięki zastosowaniu odpowiednich substancji pomocniczych (polimerów) było możliwe wytworzenie tabletek metodą bezpośredniego tabletkowania z pominięciem granulacji. Dotyczyło to zwłaszcza silifikowanej celulozy mikrokrystalicznej, która ma odpowiednie właściwości granulometryczne (zsypanyalność) i właściwości sorpcyjne (silnie rozwinięta powierzchnia) – odpowiednie do formułacji z suchymi wyciągami roślinnymi [17]. Składowe formułacyjne i substancje aktywne wymienione w tabeli 1 zostały odważone na wadze analitycznej w przeliczeniu na 300 tabletek.

Tabletki do ssania otrzymano w następujący sposób: suchy wyciąg z szałwii ze względu na jego właściwości higroskopijne zaadsorbowano na odpowiednim

nośniku, który stanowiła celuloza mikrokrystaliczna Vivapur i/lub silifikowana celuloza mikrokrystaliczna Prosolv. Następnie dodawano stopniowo glukonian cynku i pozostałe substancje pomocnicze do moździerza. Całość dokładnie wymieszano. Tak przygotowaną masę tabletkową poddano tabletkowaniu z użyciem tabletkarki ekscentrycznej (uderzeniowej) firmy Erweka. Zastosowano stemple sferyczne o średnicy 8 mm, z linią podziałową.

Tabletki do żucia otrzymano w podobny sposób. Suchy wyciąg z szałwii i glukonian cynku wymieszano z Prosolvem SMCC HD90 i zaadsorbowano na PM. Tak otrzymaną masę tabletkową poddano tabletkowaniu w takich samych warunkach, jak tabletki do ssania. PM to w tym przypadku najważniejszy składnik podłoża, którego struktura umożliwiła zaadsorbowanie suchego wyciągu wodnego z szałwii i glukonianu cynku oraz skuteczne uwolnienie składników czynnych [18].

Wytworzone produkty lecznicze to stałe postacie leku, które jednocześnie łączą w sobie cechy tabletek do ssania i do żucia. Analizę otrzymanych postaci leku przeprowadzono według zaleceń FP IX – monografia „*Praeparationes buccales* (Preparaty do stosowania w jamie ustnej) – tabletki do ssania”, ze szczególnym uwzględnieniem kryteriów akceptacji zawartych w wytycznych dotyczących metod badania postaci leku – wskazówki dotyczące uwalniania [19].

Otrzymane tabletki oceniono pod względem morfologicznym (wielkość, kształt i kolor) oraz zbadano ich parametry technologiczne, takie jak: jednolitość masy pojedynczych tabletek, odporność mechaniczną na ścieranie i zgniatanie, czas rozpadu [19]. Dane uzyskane dla tych parametrów zostały przeanalizowane statystycznie za pomocą programu Microsoft Office Excel 2007. Na podstawie otrzymanych danych (masa, średnica, grubość, siła potrzebna do zgniecenia tabletki) obliczono: gęstość rzeczywistą ($D_{rzecz.}$) i powierzchnię tabletek (P) (tab. 2).

Gęstość rzeczywistą ($D_{rzecz.}$) obliczono na podstawie wzoru:

$$D_{rzecz.} = \frac{4m_t}{\pi d^2 h},$$

gdzie:

m_t – średnia masa tabletki (g),
 d – średnia średnica tabletki (cm),
 h – średnia grubość tabletki (cm).

Powierzchnię tabletek (P) obliczono na podstawie wzoru:

$$P = \frac{1}{2}\pi d^2 + \pi dh,$$

gdzie:

d – średnia średnica tabletki (mm),
 h – średnia grubość tabletki (mm).

Współczynnik twardości (T) obliczono na podstawie wzoru:

Tabela 1. Skład recepturowy tabletek

Table 1. The formula of tablets

Substancje czynne Substancje pomocnicze (Active substances and excipients)	Tabletki do ssania (Sucking tablets)		Tabletki do żucia (Chewable tablets) mg
	wersja 1 (version 1) mg	wersja 2 (version 2) mg	
Suchy ekstrakt z szałwii (Dried sage extract)	50	50	50
Glukonian cynku (Zinc glukonate)	9	9	9
Ludipress	82	53	
Prosolv SMCC 90	65	35	
Prosolv SMCC HD 90	–	27	33
Vivapur 102	–	35	
Sorbitol	16,5	27	
Mannitol	–	27	
Stearynian magnezu (Magnesium stearate)	4,5	4,5	
PM			265

Tabela 2. Parametry morfologiczne i farmakopealne otrzymanych tabletek (n – liczba tabletek)**Table 2.** Morphological and pharmacopoeia parameters of the tablets obtained (n – number of tablets)

Parametr (Parameter)	Tabletki do ssania (Sucking tablets)		Tabletki do żucia (Chewable tablets)
	wersja 1 (version 1)	wersja 2 (version 2)	
Średnia masa [mg] ± odchylenie standardowe; n = 20 (The average weight [mg] ± standard deviation; n=20)	227,0 ± 4,439	267,3 ± 3,584	356,5 ± 7,375
Odchylenie od średniej masy – % (Deviation from the mean weight – %)	1,30	1,17	1,86
Średnia średnica [mm] ± odchylenie standardowe; n = 20 (Average diameter [mm] ± standard deviation; n = 20)	8,004 ± 0,0052	8,012 ± 0,0042	8,006 ± 0,0052
Średnia grubość [mm] ± odchylenie standardowe; n = 20 (Average thickness [mm] ± standard deviation; n = 20)	3,642 ± 0,0371	3,730 ± 0,0392	5,212 ± 0,0358
Gęstość rzeczywista [g/cm ³] (Actual density [g/cm ³])	1,2559	1,4221	1,3594
Powierzchnia [cm ²] (Area [cm ²])	1,9221	1,9472	2,3177
Ścieralność – % (Abrasion – %)	0,2138	0,1414	0,0716
Średnia twardość (N) ± odchylenie standardowe; n = 20 (The average hardness (N) ± standard deviation; n=20)	157,0 ± 8,6827	> 250	124,1 ± 4,9092
Współczynnik twardości [kg/mm ²] (Hardness factor [kg/mm ²])	0,539	0,837	0,297
Czas rozpadu [min] (Disintegration time [min])	23	48	–

$$T = P_{maks}/2rh,$$

gdzie:

P_{maks} – siła potrzebna do zgniecenia tabletki (kg),

h – średnia grubość tabletki (mm),

r – średni promień tabletki (mm).

Aby ocenić wartość terapeutyczną wytworzonych tabletek, zbadano dostępność farmaceutyczną ich składników czynnych (suchy wodny wyciąg z szalwii lekarskiej i glukonian cynku).

W celu wykonania krzywej wzorcowej dla sumy składników biologicznie czynnych na wadze analitycznej odważono 50 mg suchego wyciągu z szalwii lekarskiej oraz 9 mg glukonianu cynku. Odważki rozpuszczono w wodzie destylowanej w kolbie miarowej o pojemności 100 ml. Następnie pobrano z niej 50 ml roztworu, przeniesiono do kolejnej kolby i uzupełniono wodą do kreski. Tą metodą wykonano łącznie 6 rozcieńczeń. Wykonane roztwory zbadano spektrofotometrycznie w zakresie długości fali 200–400 nm. Otrzymano maksymalne wartości absorbancji przy 2 analitycznych długościach fali $\lambda = 283,00$ nm i $\lambda = 324,00$ nm. Oceniając profile uwalniania, wzięto pod uwagę długość fali $\lambda = 283,00$ nm (nie wykazano istotnych różnic dla długości fali $\lambda = 324,00$ nm). Na podstawie otrzymanych wyników wyznaczono równanie regresji na poziomie ufności $p = 0,05$ i współ-

czynnika korelacji $R^2 = 1$ opisujące zależności między absorbancją (A) a stężeniem rozpuszczonych w wodzie składników czynnych (c):

$$A = 0,043c + 0,005.$$

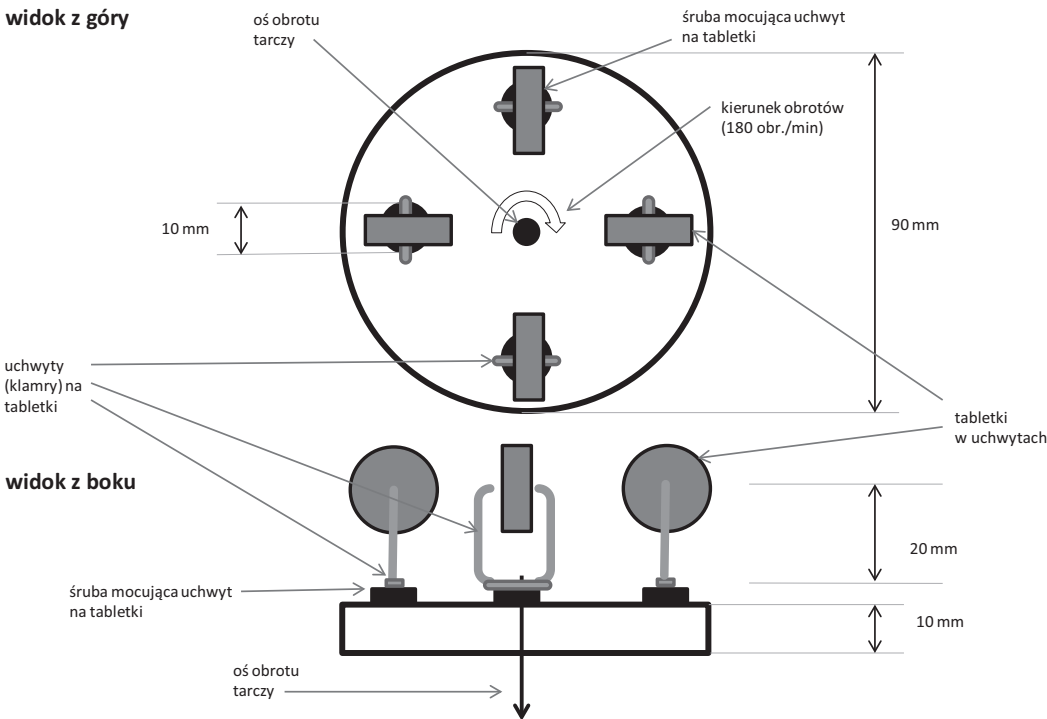
Równanie to stanowiło podstawę do ilościowej oceny przebiegu rozpuszczania i dyfuzji substancji czynnych (Q) z tabletek do płynu biologicznego (woda).

Badanie uwalniania substancji czynnych z tabletek

Badanie dostępności farmaceutycznej przeprowadzono dwiema metodami: metodą koszyczkową i zmodyfikowaną metodą polegającą na wykorzystaniu wirującego dysku, który gwarantował stabilność geometryczną tabletki podczas badania (metoda nieograniczonej dyfuzji).

Metoda koszyczkowa – badanie to przeprowadzono wg FP IX dla wszystkich otrzymanych tabletek. Jako płyn akceptorowy zastosowano wodę o temperaturze $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Koszyczek obracał się 50 razy na minutę. Próbkę pobierano w odpowiednich odstępach czasowych: 5 i 10 minut. Na podstawie pomiarów absorbancji próbek obliczono z równania kalibracyjnego

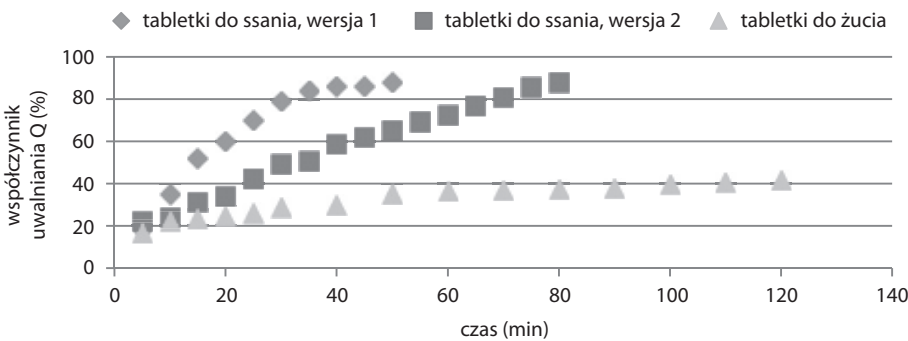
widok z góry



Ryc. 1. Tarcza obrotowa (schemat)

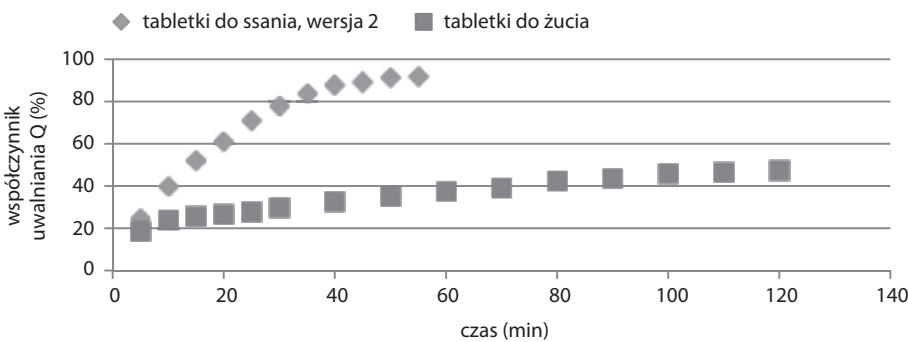
Fig. 1. Rotating disk (scheme)

widok z boku



Ryc. 2. Krzywe uwalniania substancji czynnych z tabletek do ssania i żucia (metoda koszyczkowa)

Fig. 2. The curves release of active substances from sucking and chewable tablets (basket methods)



Ryc. 3. Krzywe uwalniania substancji czynnych z tabletek do ssania (wersja 2) i żucia (metoda tarczy obrotowej)

Fig. 3. The curves release of active substances from sucking and chewable tablets (rotating disk methods)

Tabela 3. Typy równań korelacyjnych dla wersji 1 przy $\lambda = 284 \text{ nm}$ (metoda koszyczkowa)

Table 3. Types of correlation equations for version 1 at $\lambda = 284 \text{ nm}$ (basket methods)

Regresja liniowa (Linear regression)	Regresja wykładnicza (Exponential regression)	Regresja logarytmiczna (Logarithmic regression)	Regresja potęgowa (Power law regression)
$y = 1,502x + 24,47$	$y = 26,67e^{0,029x}$	$y = 32,87\ln(x) - 36,75$	$y = 7,046x^{0,685}$
$R^2 = 0,878$	$R^2 = 0,748$	$R^2 = 0,985$	$R^2 = 0,954$

Tabela 4. Typy równań korelacyjnych dla wersji 2 przy $\lambda = 286$ nm (metoda koszyczkowa)**Table 4.** Types of correlation equations for version 2 at $\lambda = 286$ nm (basket methods)

Regresja liniowa (Linear regression)	Regresja wykładnicza (Exponential regression)	Regresja logarytmiczna (Logarithmic regression)	Regresja potęgowa (Power law regression)
$y = 0,903x + 18,58$	$y = 24,40e^{0,018x}$	$y = 26,10\ln(x) - 35,09$	$y = 7,425x^{0,554}$
$R^2 = 0,989$	$R^2 = 0,930$	$R^2 = 0,908$	$R^2 = 0,97$

Tabela 5. Typy równań korelacyjnych dla tabletek do żucia przy $\lambda = 282$ nm (metoda koszyczkowa)**Table 5.** Types of correlation equations for chewable tablets at $\lambda = 282$ nm (basket methods)

Regresja liniowa (Linear regression)	Regresja wykładnicza (Exponential regression)	Regresja logarytmiczna (Logarithmic regression)	Regresja potęgowa (Power law regression)
$y = 0,193x + 21,04$	$y = 21,46e^{0,006x}$	$y = 8,078\ln(x) + 1,992$	$y = 10,81x^{0,283}$
$R^2 = 0,900$	$R^2 = 0,832$	$R^2 = 0,973$	$R^2 = 0,984$

Tabela 6. Typy równań korelacyjnych dla wersji 2 przy $\lambda = 283$ nm (metoda tarczy obrotowej)**Table 6.** Types of correlation equations for version 2 at $\lambda = 283$ nm (rotating disk methods)

Regresja liniowa (Linear regression)	Regresja wykładnicza (Exponential regression)	Regresja logarytmiczna (Logarithmic regression)	Regresja potęgowa (Power law regression)
$y = 1,307x + 30,80$	$y = 33,36e^{0,022x}$	$y = 30,47\ln(x) - 27,51$	$y = 11,09x^{0,554}$
$R^2 = 0,900$	$R^2 = 0,795$	$R^2 = 0,988$	$R^2 = 0,977$

Tabela 7. Typy równań korelacyjnych dla tabletek do żucia przy $\lambda = 282$ nm (metoda tarczy obrotowej)**Table 7.** Types of correlation equations for chewable tablets at $\lambda = 282$ nm (rotating disk methods)

Regresja liniowa (Linear regression)	Regresja wykładnicza (Exponential regression)	Regresja logarytmiczna (Logarithmic regression)	Regresja potęgowa (Power law regression)
$y = 0,237x + 21,73$	$y = 22,74e^{0,007x}$	$y = 9,423\ln(x) + 0,130$	$y = 11,34x^{0,295}$
$R^2 = 0,967$	$R^2 = 0,912$	$R^2 = 0,948$	$R^2 = 0,984$

stężenie substancji czynnych, a następnie procentową ilość uwolnionych substancji czynnych (współczynnik uwalniania – Q).

Metoda obrotowej tarczy z uchwytami na tabletki (ryc. 1) – koszyczek w aparacie do uwalniania zamieniono na tarczę z 4 drucianymi uchwytami na tabletki. Założono, że metoda ta pozwoli lepiej i pełniej oszacować dyfuzję substancji czynnych z tabletki do żucia. Matryca tabletki nie deformowała się i była w stałym położeniu względem osi tarczy. Tabletka była także omywana przez płyn akceptorowy z większą dynamiką (180 obr./min) niż w metodzie koszyczkowej (50 obr./min). Badanie wykonano dla tabletek do żucia i porównawczo dla tabletek do ssania wersji 2. W czterech uchwytach tarczy, będącej jednocześnie elementem mieszającym aparatu, umieszczono pionowo po jednej tabletkę, a następnie zanurzono w płynie akceptorowym (woda) o temperaturze $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Aparat uruchomiono z ustaloną prędkością mieszania 180 obr./min. Próbkę pobierano w odpowiednich odstępach czasowych: 5 i 10 minut. Na podstawie po-

miarów absorbancji próbek obliczono z równania kalibracyjnego stężenie substancji czynnych, a następnie procentową ilość uwolnionych substancji czynnych (współczynnik uwalniania – Q). Na podstawie otrzymanych wyników wykonano wykresy Q (%) w funkcji czasu (minuty) (ryc. 2–3) i opisano je równaniami korelacyjnymi (tab. 3–7).

Omówienie

Używając polimerów naturalnych, półsyntetycznych, syntetycznych oraz alkoholocukrów, wykonano 2 wersje tabletek do ssania i 1 do żucia. Wszystkie tabletki zawierały taką samą ilość substancji czynnych – 50 mg suchego wyciągu z szafwii i 9 mg glukonianu cynku. Wersje tabletek różniły się od siebie ilościowym i jakościowym udziałem substancji pomocniczych. Wersja 1 jako składowe formuacyjne zawierała Ludipress, Prosolv SMCC90, sorbitol, stearynian magnezu. Wersja 2 jako substancje pomocnicze zawierała: Ludipress, Pro-

solv SMCC90, Prosolv SMCCHD90, Vivapur 102, sorbitol, mannitol, stearynian magnezu. Tabletki do żucia zawierały następujące substancje pomocnicze: Prosolv SMCCHD90 i PM. Znajdujące się w formulacjach alkoholocukry (sorbitol i mannitol) dodatkowo działały kariostatycznie [20, 21].

W każdej z uzyskanych serii tabletki były koloru szarzielonego, miały gładką, jednolitą powierzchnię (z linią podziałową), bez plam, odprysków i uszkodzeń. Różnice w grubości tabletek były niewielkie, co wskazuje, że proces tabletkowania przebiegał prawidłowo ze stałym naciskiem stempla. Analiza statystyczna jednolitości masy tabletek (tab. 2) do ssania wersji 1 (odchylenie od średniej masy poniżej 7,5%), wersji 2 i tabletek do żucia (odchylenie od średniej masy poniżej 5%) wskazuje na dużą dokładność dozowania masy tabletkowej do matrycy tabletkarki. Większa wartość odchylenia od średniej masy (1,86%) dla tabletek do żucia była skutkiem dużego udziału PM (niejednorodna struktura granulometryczna) w masie tabletkowej.

Na podstawie wyników pomiarów średnicy i grubości oraz masy losowo wybranych tabletek każdej z serii obliczono $D_{rzecz.}$ i P (tab. 2). Wartości $D_{rzecz.}$ były w przypadku każdej wersji podobne, co może świadczyć o podobnych właściwościach fizycznych tabletek – niezależnie od udziału i rodzaju substancji pomocniczych. Wartości P w przypadku wersji 1 i 2 były zbliżone, a większa wartość P w przypadku tabletek do żucia wynika z rozprężenia się PM w wypchniętej z matrycy tabletki.

Badanie odporności mechanicznej na ścieranie otrzymanych tabletek dało następujące rezultaty (tab. 2): największą ścieralnością charakteryzowały się tabletki 1 wersji, mniejszą o ok. 40% wykazywały tabletki wersji 2, a tabletki do żucia praktycznie były odporne na ścieranie. Odporność na ścieranie tabletek do żucia powodowała obecność w nich PM, który tworzył plastyczną odporną na ścieranie strukturę tabletki. Wartości ścieralności dla wszystkich tabletek były zgodne z normami farmakopealnymi – poniżej 1%. Badanie odporności tabletek na zgniatanie (twardość) dało następujące wyniki: twardość tabletek wersji 2 była bardzo duża (ponad 250 N) poza zakresem aparatu, wersja 1 twardość rzędu 156 N, tabletki do żucia wykazywały twardość na poziomie 124 N. Obliczone współczynniki twardości (T) były zgodne z normami – powyżej 0,1 kg/mm² (tab. 2). Duża odporność mechaniczna wersji 2 (w porównaniu z wersją 1) wynikała z dodatku Prosolvu SMCCHD90, Vivapuru 102, mannitolu i większego udziału sorbitolu (w porównaniu z wersją 1). W przypadku tabletek do żucia odpowiednią twardość zapewniał także dodatek Prosolvu SMCCHD90, przy zachowaniu plastycznej struktury tabletki zapewnionej przez PM.

Wyniki badania czasu rozpadu tabletek do ssania (tab. 2) wskazywały na to, że obserwowany czas rozpadu był typowy dla tej postaci leku. Tabletki wersji 2

charakteryzowały się znacznie dłuższym czasem rozpadu w porównaniu z wersją 1, co było związane z zastosowaniem innego składu substancji pomocniczych (dodatek Prosolv SMCCHD90, mannitolu, duży udział sorbitolu) warunkującego ich bardzo dużą twardość.

Choć nie było to konieczne, sprawdzono również, jak zachowują się tabletki do żucia w warunkach tego badania. Po godzinie pracy aparatu tabletki stały się miękkie i elastyczne, zachowując pierwotny kształt (nie rozpadły się ani nie rozpuściły). Częściowo się odbarwiły, powodując zielone zabarwienie wody w aparacie (dyfuzja substancji czynnych wyciągu z szalwii).

Brak rozpadu tabletek do żucia oraz długi czas rozpadu (48 min) wersji 2 w porównaniu z wersją 1 (23 min) jest bardzo korzystny terapeutycznie – substancje czynne dłużej mają kontakt ze śluzówką jamy ustnej i dziąseł.

Badanie uwalniania substancji czynnych z tabletek – profile uwalniania $Q = f(t, \text{min})$ (ryc. 2, 3) i opisujące je równania korelacyjne (tab. 3–7) charakteryzujące proces dyfuzji substancji czynnych z tabletek do płynu akceptorowego (wody) były następujące:

Metoda koszyczkowa – tabletki do ssania 1 wersji uwalniały ok. 80% substancji czynnych po ok. 28 minutach. Wersja 2 uwalniała 80% substancji czynnych po ok. 67 minutach. Tabletki do żucia uwolniły po 120 minutach ok. 45% substancji czynnych, zachowując swój pierwotny kształt. Wszystkie formulacje uwalniały substancje czynne w przedłużonym czasie, zapewniając optymalny efekt terapeutyczny.

Profile krzywych uwalniania i opisujące je równania korelacyjne wskazują na dość znaczne zjawisko sorpcji substancji czynnych przez składowe formulacyjne – Prosolv SMCC90 [22], w tabletkach wersji 1. Z tabletek wersji 2 uwalnianie przebiegało prostoliniowo, mimo obecności substancji pomocniczych o właściwościach sorpcyjnych, Prosolv SMCC90, Prosolv SMCC90HD, Vivapur 102. Sorpcja jednak zachodziła, lecz była niewidoczna na wykresie – podczas długiego czasu rozpadu (48 min) w punktach pomiarowych taka sama równowagowa ilość substancji czynnych ulegała jednoczesnej sorpcji przez adsorbenty i desorpcji z adsorbentów do medium pomiarowego. Zjawisku temu sprzyjała obecność alkoholi cukrowych (sorbitolu, mannitolu) (ryc. 2) (tab. 3–4).

W przypadku tabletek do żucia w początkowych 45 minutach uwalniania obserwowano niewielką sorpcję spowodowaną przez Prosolv SMCC90HD i PM, po tym czasie uwalnianie do 120 min przebiegało prostoliniowo – sorpcja była niewidoczna (ryc. 2) (tab. 5).

Metoda obrotowej tarczy z uchwytami na tabletki – badanie wykonano dla tabletek do ssania wersji 2 i tabletek do żucia. Wyniki tego badania były zbieżne z metodą koszyczkową. W przypadku tabletek do ssania wersji 2 większa dynamika procesu uwalniania spowodowała, że już po 35 minutach uwolniło się 80% substancji czynnych. Charakter krzywej uwalniania i opisują-

cych ją równań korelacyjnych wskazuje jednak na dość wyraźnie zaznaczoną sorpcję składników aktywnych przez składowe formułacyjne w porównaniu z metodą koszyczkową – szybkie obroty tarczy zaburzają proces jednocześnie zachodzącej równowagowej sorpcji i desorpcji. W tym przypadku równowaga przesunęła się w kierunku zjawiska sorpcji. Obserwowano także powolną dezintegrację i zmniejszanie powierzchni tabletek do ssania podczas uwalniania (ryc. 3) (tab. 6). W przypadku tabletek do żucia większa dynamika procesu uwalniania spowodowała, że sorpcja miała miejsce w początkowych 25 minutach, dalej do końca pomiaru (120 min) uwalnianie przebiegało prostoliniowo. Po ok. 100 minutach uwolniło się 45% substancji czynnych. Tabletki do żucia uwalniały substancje czynne bez zmiany kształtu (ryc. 3) (tab. 7). Wyniki uwalniania dla tabletek do żucia w metodzie obrotowej tarczy były zbliżone z metodą koszyczkową, profile uwalniania były podobne, proces przebiegał jednak wyraźnie z większą szybkością – sorpcja zachodziła w krótszym przedziale czasowym (25 min) i szybciej uwolniła 45% dawki substancji czynnych. W przypadku tabletek do ssania wersji 2 metoda obrotowej tarczy wykazała właściwości sorpcyjne podłoża tabletki (w metodzie koszyczkowej nie wykazano sorpcji) oraz szybsze uwolnienie 80% dawki już po ok. 35 minutach – dała więc pełniejszy pogląd na charakter substancji pomocniczych użytych do formułacji.

Metoda tarczy obrotowej zastosowana w badaniach dostępności farmaceutycznej tabletek do żucia (bez de-

formacji) i ssania obok metody koszyczkowej dała lepsze rezultaty niż standardowa metoda koszyczkowa [23].

Dodatek Prosolv SMCC HD 90, Vivapur 102, manitolu znacznie zwiększył wytrzymałość mechaniczną (większa twardość, mniejsza ścieralność), wydłużył czas rozpadu i spowolnił uwalnianie substancji czynnej z otrzymanych tabletek do ssania i żucia.

Zastosowanie Prosolv SMCC HD 90 w formułacji tabletek do żucia niosło ze sobą ryzyko sorpcji do struktury polimeru składników czynnych. Proces ten zachodził w początkowej fazie uwalniania.

Zastosowanie w badaniach dostępności farmaceutycznej metody obrotowej tarczy dało lepsze rezultaty niż standardowa metoda koszyczkowa.

Zaproponowane i przebadane składy i technologie wytwarzania tabletek do ssania i żucia mogą być wykorzystane jako alternatywa w formułacjach zawierających suche mianowane ekstrakty roślinne o działaniu przeciwdrobnoustrojowym (*Salvia officinalis*) łącznie z substancjami wiążącymi lotne związki siarki (anti-VSC) – glukonianem cynku.

W projektowaniu odpowiednich rozwiązań w technologii tabletek do ssania i żucia znajdują zastosowanie polimery, takie jak: mikrokryształiczna celuloza, sylifikowane mikrokryształiczne celulozy, PM czy poliwinylpolidony, które gwarantują ich oczekiwaną wytrzymałość mechaniczną, optymalny wydłużony czas rozpadu (rozpuszczania) i uwalniania substancji czynnych charakterystycznych dla skutecznej farmakologii halitozy i zapalenia dziąseł.

Piśmiennictwo

- [1] Roth B., Oppliger N., Filippi A.: Knowledge of different medical and dental professional groups in Switzerland about halitosis. *Swiss. Dent. J.* 2014, 124(12), 1302–1312.
- [2] Buunk-Werkhoven Y.A., Buis J.G., Osinga E., Bruers J.J.: Diagnosis and treatment of patients with halitosis by dental hygienists and dentists in the Netherlands. *Int. Dent. J.* 2014 Dec 8, doi: 10.1111/idj.12145.
- [3] Seemann R., Duarte da Conceicao M., Filippi A., Greenman J., Lenton P., Nachnani S., Quirynen M., Roldán S., Schuler H., Sterer N., Tangerman A., Winke E.G., Yaegaki K., Rosenberg M.: Halitosismanagement für die Zahnarztpraxis. *Swiss Dent. J.* 2014, 124(11), 1205–1211.
- [4] Lee P.P.C., Mak W.Y., Newsome P.: The aetiology and treatment of oral halitosis: an update. *Hong Kong Med. J.* 2004, 10, 6, 414–418.
- [5] John M., Vandana K.L.: Detection and measurement of oral malodour in periodontitis patients. *Indian J. Dent. Res.* 2006, 17, 1, 2–6.
- [6] Kazor C.E., Mitchell P.M., Lee A.M., Stokes L.N., Loesche W.J., Dewhirst F.E., Paster B.: Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *J. Clin. Microbiol.* 2003, 41, 2, 558–563.
- [7] Bruzewicz-Miklaszewska B., Urbanowicz I., Owczarek H.: Microbiological aspects of halitosis. *Dent. Med. Probl.* 2003, 40, 1, 117–120.
- [8] Kara C., Tezel A., Orbak R.: Effect of oral hygiene instruction and salting on oral malodour In a population of Turkish children with gingival inflammation. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2006, 16, 6, 399–404.
- [9] Rolla G., Jonski G., Young A.: The significance of the source of zinc and its anti-VSC effect. *Int. Dent. J.* 2002 Jun, 52, Suppl 3, 233–235.
- [10] Kim J.S., Park J.W., Kim D.J., Kim Y.K., Lee J.Y.: Direct effect of chlorine dioxide, zinc chloride and chlorhexidine solution on the gaseous volatile sulfur compounds. *Acta Odontol. Scand.* 2014 Nov, 72(8), 645–650.
- [11] Sterer N., Nuas S., Mizrahi B., Goldenberg C., Weiss E.I., Domb A., Davidi M.P.: Oral malodor reduction by a palatal mucoadhesive tablet containing herbal formulation. *J. Dent.* 2008 Jul, 36(7), 535–539.
- [12] Kermanshah H., Kamangar S.S., Arami S., Kamalinejad M., Karimi M., Mirsalehian A., Jabalameli F., Fard M.J.: The effect of hydro alcoholic extract of seven plants on cariogenic bacteria an in vitro evaluation. *Oral Health Dent. Manag* 2014 Jun, 13(2), 395–401.

- [13] Kačaniová M., Vuković N., Horská E., Salamon I., Bobková A., Hleba L., Fiskelová M., Vatĺák A., Petrová J., Bobko M.: Antibacterial activity against *Clostridium* genus and antiradical activity of the essential oils from different origin. J. Environ. Sci. Health B 2014, 49(7), 505–512.
- [14] Zgoda M.M., Nachajski M.J., Kołodziejczyk M.K.: Celuloza mikrokrystaliczna i jej granulometryczno-morfologiczne modyfikacje jako efektywne substancje pomocnicze w technologii tabletkowania środków leczniczych o ustalonej strukturze krystalograficznej, a także suchych mianowanych ekstraktów roślinnych. Polim. Med. 2009, 39, 1, 17–30.
- [15] Marczyński Z., Zgoda M.M., Bodek K.H.: Wpływ D-sorbitolu i D-mannitolu na dostępność farmaceutyczną substancji czynnych z tabletek zawierających ekstrakt z ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum* L.). Farm. Pol. 2006, 62, 5, 204–209.
- [16] Makwana A., Sameja K., Raval V., Asodiya H., Patadiya D.: Chewing gum: a modern approach to oral mucosal drug delivery. Int. J. Pharm. Res. Dev. 2012, 4, 1–16.
- [17] Marczyński Z., Zgoda M.M., Jambor J.: Zastosowanie silikonowej celulozy mikrokrystalicznej (Prosolv) jako polimerowego nośnika ekstraktu z ziela wierzbownicy drobnokwiatowej (*Epilobium parviflorum* Schreb.) w stałej doustnej postaci leku. Polim. Med. 2007, 37, 2, 21–32.
- [18] Khatun S., Sutradhar K.B.: Medicated chewing gum: An unconventional drug delivery system. Int. Curr. Pharm. J. 2012, 1(4), 86–91.
- [19] Farmakopea Polska IX, I. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, PTF Warszawa 2011.
- [20] Honkala S., Runnel R., Saag M., Olak J., Nömmela R., Russak S., Mäkinen P.L., Vahlberg T., Falony G., Mäkinen K., Honkala E.: Effect of erythritol and xylitol on dental caries prevention in children. Caries Res. 2014, 48(5), 482–90.
- [21] Runnel R., Mäkinen K.K., Honkala S., Olak J., Mäkinen P.L., Nömmela R., Vahlberg T., Honkala E., Saag M.: Effect of three-year consumption of erythritol, xylitol and sorbitol candies on various plaque and salivary caries-related variables. J. Dent. 2013 Dec, 41(12), 1236–1244.
- [22] Marczyński Z.: Technologia tabletkowania suchego wyciągu z ziela nawłoci pospolitej (*Solidago virgaurea* L.) przy użyciu silifikowanej celulozy mikrokrystalicznej (Prosolv) oraz innych wybranych substancji pomocniczych. Polim. Med. 2009, 39, 4, 51–60.
- [23] Janicki S., Sznitowska M., Zieliński W.: Dostępność farmaceutyczna i dostępność biologiczna leków. Ośrodek Informacji Naukowej Polfa Sp. z o.o., Warszawa 2001.

Adres do korespondencji:

Wojciech Andrzej Linka
Zakład Technologii Postaci Leku
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1
90-151 Łódź
tel.: (42) 677 92 40, +48 601 30 61 81
e-mail: wojciech.linka@umed.lodz.pl

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 03.10.2014 r.

Po recenzji: 01.12.2014 r.

Zaakceptowano do druku: 07.01.2015 r.

Received: 20.07.2014

Revised: 08.09.2014

Accepted: 10.10.2014