

Direktno komprimiranje - postupak izrade tableta

Pulišić, Marina; Senjković, Romana

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1993, 49, 167 - 175**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:945745>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-12-07**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



STRUČNI RADOVI

Marina Pulišić i Romana Senjković, (Rijeka, Zagreb)

Direktno komprimiranje – postupak izrade tableta

(Primljeno 1. 03. 1993.)

UVOD

Sve do kasnih 1950-tih godina u proizvodnji tableta bilo je neophodno praškaste sastojke povezati – aglomerirati. Ta tehnološka operacija poznata kao granulacija omogućila je pripremu kompresibilne smjese povoljnih osobina tečenja.

Granulacija označuje izradu novog fizičkog entiteta – granula. Ona je zabilježena u povijesti farmaceutske industrije kao temeljni postupak za izradu tableta. Njome se postiže slobodno mehaničko rukovanje prašcima, ujednačenost gustoće prašaka, povećanje veličine čestica, njihova sferičnost i kohezivnost.

Najčešće se, iako opterećena nizom problema, primjenjuje vlažna granulacija. Ona je danas mnogo učinkovitija nego što je bila prije otprilike 25 godina, jer su uređaji koji se rabe tijekom postupka znatno unaprijeđeni. Problemi su ovi:

- odabir tipa i koncentracije veziva, te brzine dodavanja i razdjeljenja otopine veziva
- utjecaj temperature, vremena i brzine sušenja na ujednačenost i razdjeljenje vlage, jer topljivi aktivni sastojci migriraju prema površini granula
- mijenjanje veličine granula u tijeku prosijavanja i miješanja granulata sa sredstvima za raspadanje i klizanje, jer se može promijeniti veličina i gustoća granula (1).

Iznalaženjem indiferentnih sredstava potrebnih osobina omogućena je izrada tableta direktnim komprimiranjem. Pod pojmom direktno komprimiranje dotada se podrazumijevalo tiještenje pretežno anorganskih soli s kubičnom kristaliničnom strukturom (natrij-klorid, kalij-bromid i sl.). Danas se taj pojam rabi kod definicija postupka kojim se direktno komprimiraju tablete iz smjese praškastih supstancija: ljekovita supstancija i kompresibilno sredstvo uz dodavanje sredstva za raspadanje i klizenje. Sastav te smjese mora biti takav da ona jednolično teče u matricu tabletnog stroja i da se pod odgovarajućim tlakom oblikuje u dovoljno čvrsti komprimat – tabletu.

PREDNOSTI I NEDOSTACI DIREKTOG TABLETIRANJA

Glavna je prednost direktnog tabletiranja eliminacija postupka vlažnog granuliranja, jer se time izbjegavaju utjecaji vlage i topline na ljekovitu supstanciju. Zato je to najprikladniji postupak tabletiranja ljekovitih supstancija osje-

tljivih na hidrolizu i temperaturu. Neka sredstva za direktno komprimiranje sadrže, doduše, visok udio vlage, ali je ta vlaga ili čvrsto vezana kao hidratizirana voda ili je vezana vodikovim vezama, pa ne potiče kemijsku razgradnju lijeka.

Neznačajna prednost direktnog tabletiranja nije ni u gospodarstvenom pogledu. Tim je postupkom, naime, smanjen broj jediničnih tehnoloških operacija jer izostaju: priprema otopine vezivnog sredstva, granuliranje praškastih sastojaka, sušenje granulata i regranulacija. To ujedno znači da je potrebno manje procesa koje treba validirati, manje energenata i vremena. Razlike su, dakako, manje izražene kada se jedan učinkovitiji postupak granuliranja, kao što je to granulacija u vrtložnom sloju – fluidizacija, uspoređuje s direktnim tabletiranjem.

Osim kemijske stabilnosti lijeka javlja se i drugi aspekt stabilnosti, a to je utjecaj starenja tableta na njihovo raspadanje i brzinu topljivosti ljekovite supstancije. Svaka pojedina čestica lijeka nakon raspadanja tableta izrađenih direktnim komprimiranjem raspoloživa je za otapanje. Naime, kod postupka vlažnog granuliranja male se čestice ljekovite supstancije velike površine povezuju u aglomerate manje površine što, dakako, utječe na brzinu topljivosti lijeka. Upravo izravna raspoloživost lijeka jedna je od do sada najmanje uočenih prednosti ovog postupka.

Nedostatak direktnog komprimiranja je prije svega mogućnost odvajanja ljekovite supstancije i sredstva za direktno komprimiranje, što rezultira nejednačenošću sadržaja lijeka u tabletama. Zato posebnu pozornost treba obratiti razdiobi veličine čestica lijeka i sredstva za direktno komprimiranje. Osim toga, osobine upotrijebljenih sastojaka kod direktnog tabletiranja mogu značajno utjecati na kakvoću gotovog proizvoda, pa moraju biti izuzetne kakvoće. Naime, postupkom vlažnog granuliranja loše se osobine mogu modificirati i tijekom izrade prikriti. Jedan od nedostataka direktnog komprimiranja odnosi se na izradu obojenih tableta: ne postoji mogućnost da se tim postupkom izrade jednolično obojene tablete (2).

POMOĆNE TVARI ZA DIREKTNO TABLETIRANJE

Direktno tabletiranje omogućuju prije svega sredstva za direktno komprimiranje. Osim njih kao druge pomoćne tvari rabe se pri toj tehnologiji izrade tableta i one koje se primijenjuju kod postupka vlažnog granuliranja, a to su sredstva za raspadanje i klizanje.

Osnovni zahtjevi koji se postavljaju na sredstva za direktno komprimiranje tableta su prije svega dobre osobine kompresibilnosti, tečenja i miješanja, a zatim stabilnost tijekom uskladištenja, podnošljivost s ljekovitim supstancijama te odsutnost neželjenih interakcija s lijekom i drugim pomoćnim sredstvima.

Sastav smjese za tabletiranje mora biti takav da bez prevelikog tlaka pri komprimiranju čvrstoća tableta bude dostatna kako bi se isključila rastrošljivost

pri njihovom manipuliranju, ali takva da se osigura dobra raspadljivost. Pritom treba upotrijebiti najmanju količinu pomoćnih sredstava, prije svega sredstva za direktno komprimiranje, s kojom je moguće oblikovati tablete.

Kompresibilnost ovisi o deformaciji čestica i kohezivnim osobinama supstancija. Poželjna je plastična deformacija čestica nakon dovoljno visokog tlaka pri komprimiranju kojim se mogu prevladati intramolekulske sile čestica. Njegovim utjecajem dolazi do promjena smicanja unutar kristalne rešetke: mijenja se oblik kristala, a zadržavaju se sve ostale osobine. Na kompresibilnost smjese za tabletiranje utjecaj ima i vlaga.

Tečenje ovisi o kemijskoj prirodi supstancija i obliku čestica, te fluidnosti, osobinama površine i poroznosti prašaka. Ujednačenost tečenja prašaka tijekom tabletiranja mnogo je važniji parametar nego brzina tečenja. Sposobnost tečenja prašaka nadmeće se s činiteljima koji utječu na reproducibilnost mase tableta kao što su konstrukcija lijevka i stroja za tabletiranje, punjenje matrica te mehanički i elektrostatski učinci prašaka.

Miješanje prašaka otežano je poradi tendencije prašaka ka razmješavanju zbog razlika u veličini i gustoći čestica. Ako su čestice različitih veličina, one će se teže miješati od onih jednakih veličina, a pri dugotrajnom skladištenju, znači u fazi mirovanja, prvotno homogena smjesa će se raslojavati. Ako su čestice različite gustoće, čestice veće gustoće će se »pakirati« na dno. Elektrostatske sile na površini čestica, zbog međusobno odbijanja čestica, mogu ponekad onemogućiti miješanje (3).

Kod odabira sredstva za direktno tabletiranje neophodno je poznavati potencijal njihovog razrjeđenja, tj. odnos između aktivnog sastojka i sredstva za direktno tabletiranje. Ta sredstva moraju omogućiti potpunu ujednačenost sastojaka, koja se u novije doba sve češće postiže prikladnim rasponom veličine čestica odabranog sredstva za komprimiranje. Time se omogućava potpuno uklapanje čestica lijekovite supstancije. To znači da smjesa za tabletiranje mora imati i grublje i finije čestice, kako bi se u praznine između većih čestica uklopile manje čestice.

Sredstva za raspadanje kod direktnog tabletiranja razlikuju se unekoliko od onih koja se rabe za vlažnu granulaciju. Ona moraju prije svega biti izrazito hidrofilna da se pospješiti prodiranje vode u tabletu, a zatim bolje upijati vodu, bubriti i otapati se. Veliki broj sredstava za raspadanje je hidrofilan, no njihova je hidrofilnost različita. Ona se očituje veličinom dodirnog kuta u sustavu prašak-tekućina (4). Upijanje vode izravno je u svezi s bubrenjem: što je ono veće bolje je bubrenje, koje uzrokuje raspadanje tableta. Pritom ima neznatan utjecaj pH-vrijednost supstrata i nazočnost površinski aktivnih tvari (5). Na raspadanje tableta utječe i topljivost svih njenih sastojaka. U vodi netopljiva sredstva za raspadanje često mogu, međutim, biti učinkovitija u tabletama koje sadrže lijekovite supstancije topljive u vodi. S druge strane, u vodi topljiva sredstva za raspadanje daju bolje rezultate kod tableta koje sadrže lijekovite supstancije netopljive u vodi. Ove razlike ovise o mehanizmu kojim djeluje sredstvo za raspadanje (6).

Mehanizam raspadanja tableta teče u tri faze: vlaženje tablete, prodiranje tekućine u tabletu, povećanje sila u sredstvu za raspadanje. Vlaženje započinje na površini tablete i nastavlja se u njenoj unutrašnjosti. Hidrofilna sredstva za raspadanje zato su prikladnija od hidrofobnih. Brzina prodiranja tekućine u tabletu ovisi o kapilarnim silama, koje potpomažu penetraciju, i o viskoznosti, koja koči penetraciju. Kako viskoznost raste s penetracijom, a s obzirom da kapilarne sile ostaju stalne, smanjuje se brzina prodiranja tekućine u tabletu (7). Smatra se da i toplina vlaženja materijala tablete uzrokuje ekspanziju zraka zahvaćenog u tableti, koji svojim tlakom dovodi do raspadanja tableta (8). Prema drugoj teoriji broj, veličina i oblik kapilara, te raspodjela sredstva za raspadanje u njima stvaraju hidrofilnu mrežu koja omogućava raspadanje tableta (9). Treća teorija temelji se na pretpostavci da bubrenje čestica sredstva za raspadanje, uslijed prodiranja tekućine, stvara dovoljno jake mehaničke sile koje uzrokuju raspadanje tableta (10).

Sredstva za klizenje izuzetno su važna kada se primjenjuju za direktno tabletiranje. Zato je njihov odabir, ali i potrebna količina, odlučujući činitelj za postizanje odgovarajućih učinaka klizenja. Zemnoalkalni stearati često ne zadovoljavaju jer mogu izazvati omekšavanje smjese za tabletiranje. Ukoliko se ipak rabi, njihovo primješavanje ne smije trajati više od 2 do 5 minuta. Umjesto njih preporuča se uporaba vegetabilnih ulja, koja se moraju dodavati u nešto većim količinama od zemnoalkalijskih stearata (11).

a) Sredstva za direktno komprimiranje

Direktno tabletiranje omogućeno je razvitkom i tržišnom nazočnošću pogodnih indiferentnih sredstava kada se 50-tih godina počela proizvoditi rasprašivanjem sušena laktoza. Ona je bila podložna deformiranju poput granula dobivenih postupkom vlažnog granuliranja. Radilo se o običnoj laktozi koja je bila modificirana sa svrhom poboljšanja osobina kompresibilnosti i tečenja. Laktoza je disaharid koji se sastoji od molekula galaktoze i glukoze, a pojavljuje se u dva izomerna oblika, kao alfa-laktoza i kao beta-laktoza, koji se strukturno razlikuju u položajima vodika i hidroksilne skupine na glukozu.

Kod odabira sredstva za direktno tabletiranje treba imati na umu osim već spomenutih zahtjeva i utjecaje sredstava za raspadanje i klizenje te sadržaju i podrijetlu vode. Zatim, kao i kod ostalih pomoćnih tvari treba paziti na fiziološku podnošljivost, podnošljivost s ljekovitim supstancijama i drugim pomoćnim tvarima, te dostupnost i cijenu tih sredstava.

Sredstva za direktno tabletiranje su pretežito organski spojevi topljivi ili netopljivi u vodi. Topljivi su laktoza, saharoza, dekstroza, sorbitol i manitol. Netopljiva je celuloza i od anorganskih spojeva soli kalcija.

Od modifikacija laktoze, prvo i još uvijek jedno od najviše rabljenih sredstava za direktno tabletiranje, jest rasprašivanjem osušena laktoza, *Spray-dried lactose*. To je smjesa mikrokristaliničnog alfa-laktoza monohidrata i amorfnih sferičnih agregata s približno 5% vode od čega je samo desetina u slobodnom

obliku. Tećenje tog sredstva je izrazito dobro, a kompresibilnost je granična dok je potencijal razrijeđenja relativno nizak (malen). Problem predstavlja i mogućnost promjene boje tijekom vremena, za koju je odgovoran 5-(hidroksimetil)furfural, tamni netopljivi kondenzacijski produkt, koji se pojavljuje kao onečišćenje kod sušenja zbog dehidratacije. Izraženiju promjenu boje izazivaju neke bazične ljevovite supstancije (amino-spojevi), a kataliziraju je tartaratni, citratni i acetatni ioni. Uklanjanjem tih kontaminata donekle se smanjuje taj nedostatak.

Novije kompresibilno sredstvo na osnovi laktoze, boljih osobina od *Spray-dried lactose*, jest *Fast-flo Lactose*. Kako sadrži znatno veći udio amfoternih sferičnih agregata, mogućnost plastične deformacije je veća, što rezultira boljom kompresibilnošću. Ova modifikacija laktoze ima i bolje tećenje te visoku kliznost. Do promjene boje ne dolazi jer je to potpuno čisti produkt.

Aglomerirani oblik laktoze, tj. granuliran alfa-laktoza monohidrat, na tržištu poznat kao *Tablettose*, sličnih je osobina ranije navedenih modifikacija laktoze. Prema osobinama kompresibilnosti bolje je sredstvo za direktno tabletiranje od *Spray-dried lactose*, a lošije od *Fast-flo lactose*.

Anhidrična laktoza pod trgovačkim nazivom *DCL-Lactose*, pripravljena dehidratacijom beta-laktoze, a pod zaštićenim nazivom *DC-Lactose 30*, pripravljena dehidratacijom alfa-laktoze, sadrži dosta sitnih čestica što smanjuje njihovu kliznost. Stoga se, ako tih sredstava u tabletnoj formulaciji ima u relativnoj velikoj količini, preporuča dodavanje sredstava za klizenje (12–14).

Laktoza uz dodatak polivinilpirolidona, i to onih pod nazivom Kollidon 30 kao sredstva za vezivanje i Kollidon CL kao sredstva za raspadanje, dolazi na tržištu pod zaštićenim imenom *Ludipress*. To je nehigroskopan granulat dobrih osobina tečenja i povoljne razdiobe zrna, koji daje tablete znatne čvrstoće, ali i brzine raspadljivosti (15).

Od modifikacija saharoze, kako bi se ona mogla rabiti za direktno tabletiranje, poznato je sredstvo *Di-Pac*. Ono se dobiva kokristalizacijom 97% saharoze i 3% modificiranih dekstrina. Ima dobre osobine tečenja, ali ako je relativne vlage u zraku više od 50%, treba dodati sredstvo za klizenje (16).

Saharozu je glavni sastojak direktno kompresibilnog sredstva poznatog pod nazivom *Nu-Tab*, koje sadrži i 4% invertnog šećera te po 0,1% do 0,2% kukuruznog škroba i magnezij-stearata. Zbog relativno velikih čestica tečenje je dobro, ali se mogu pojaviti problemi ako se upotrijebi za tabletiranje ljevovitih supstancija manjih čestica (17).

Dekstroza u raspršenom obliku uz 3% do 5% maltoze i isto toliko viših glukoza-polisaharida pod komercijalnim nazivom *Emdex* dolazi u hidriranom obliku sa 9% vlage, ali i kao anhidrična dekstroza. Kompresibilnost je oba oblika izuzetno dobra, premda nešto bolja onog anhidričnog. Međutim, kako su čestice tog kompresibilnog sredstva relativno velike, najveće među svim sredstvima za direktno komprimiranje, miješaju se s kompresibilnim sredstvima manjih čestica kako bi se popunili međuprostori (18).

Sorbitol se pojavljuje u različitim polimorfnim kristaliničnim oblicima kao i u amorfnom obliku. Manje stabilni alfa- i beta-oblici prelaze u stabilni gama-

oblik malih vlaknastih kristala poznat na tržištu kao *Sorbitol 834* i *Neosorb 60*. Najčešće se primjenjuju kao kompresibilna sredstva za izradu tableta kada se želi izbjeći nazočnost šećera. Imaju dobre osobine tečenja, ali nedostatak im je što su pri relativnoj vlazi većoj od 50% higroskopni (19).

Manitol je manje osjetljiv na utjecaj vlage od sorbitola. Najviše se rabi za direktno komprimiranje reagensa za kliničke testove kada se zahtijeva njihova potpuna topljivost. Prikladan bi bio i za izradu tableta namijenjenih lokalnom djelovanju na sluznicu usta i grla (oribleta) jer ima vrlo dobar okus, ali je njegova uporaba u tim pripravcima ograničena zbog njegove visoke cijene (20).

Celuloza zbog svoje vlaknaste strukture nema osobine dobre kompresibilnosti. Ako se podvrgne mehaničkom razdvajanju i lomljenju pojedinih vlakana, dobiva se celulozni prašak, koji dolazi u obliku granula pod nazivom *Elcema G-250* (21).

Mnogo bolja modifikacija celuloze za direktno komprimiranje je mikrokristalinična celuloza. Dobiva se od pročišćene alfa-celuloze uklanjanjem amorfnih frakcija kiselom hidrolizom. To je već 1960-tih godina poznat proizvod pod nazivom *Avicel*. Ovisno o osobinama ima dodatne oznake: *PH 102* parcijalno aglomerirani produkt, *PH 103* produkt niskog sadržaja vlage, a *PH 104* produkt vrlo sitnih čestica (22). Mikrokristalinična celuloza ima od svih sredstava za direktno komprimiranje najbolju kompresibilnost i najveći potencijal razrjeđenja, te nizak koeficijent trenja, pa nije potrebno uvijek dodavati sredstva za klizenje. Zato se pokušavala rabiti kao jedini dodatak za izradu tableta koje sadrže ljekovite supstancije u niskoj dozi. Međutim, ustanovilo se da dolazi do slabijeg oslobađanja ljekovite supstancije ako je njen sadržaj u tableti otprilike 80%. Očito su tada male čestice ljekovite supstancije »zarobljene« između deformiranih čestica netopljivog kompresibilnog sredstva, što usporava i moćenje i otapanje. No ta se pojava može jednostavno ukloniti dodavanjem izvjesne količine kompresibilnog sredstva topljivog u vodi (21).

Samo mali broj anorganskih soli, i to onih pretežito kalcija, može se rabiti kao sredstvo za direktno komprimiranje. To je najčešće dikalcij-fosfat dihidrat u obliku slobodnih agregata mikrokristala koji se komprimiranjem razaraju, poznat pod nazivom *Emcompress* ili *Di-Tab*. Nešto manje kompresibilan i u vodi slabije topljiv je trikalcij-fosfat, poznati kao *Tri Tab*. Osim fosfata kao kompresibilna sredstva dolaze i sulfati. To su kalcij-sulfat dihidrat pod nazivom *Compactrol* i anhidrični kalcij-sulfat uz dodatak mikrokristalinične celuloze, nazvan *Cel-O-Cel*, koji je kompresibilniji od svojih sastojaka (23).

b) Sredstva za raspadanje

Sredstva za raspadanje kod direktnog tabletiranja mahom su modifikacije škroba i celuloze te polivinilpirolidon.

Škrob, najčešće rabljeno sredstvo za raspadanje tableta u svom prirodnom obliku nema povoljne osobine kompresibilnosti i tečenja. Pokušalo ga se različito modificirati s ciljem poboljšanja tih osobina. Prihvaćene su, međutim, samo dvije modifikacije.

Djelomično hidrolizirani škrob u prometu se pojavljuje pod imenom *Starch 1500*. To je visoko hidrofilni produkt dodirnog kuta s vodom 0° , koji zadovoljavajuće bubri u vodi. Sadrži dosta vlage (12–13%), ali ona ne utječe na razgradnju ljekovitih supstancija. Ima mali potencijal razrjeđenja, pa se rjeđe koristi kao kompresibilno sredstvo (24).

Natrij-karboksimetil škrob je modifikacija mnogo manje hidrofilna od djelomično hidroliziranog škroba; gotovo je nehidrofilan. Pripada skupini prašaka čiji dodirni kut s tekućinom iznosi od 17° do 82° . Međutim, izvredno bubri s vodom; zrna povećavaju volumen do četiri puta. U prometu se nalazi pod nazivom *Primojel* i *Explotab*.

Natrij-karboksimetilceluloza poznata kao *Ac-Di-Sol*, zbog nazočnosti iona natrija postaje hidrofilnija od mikrokristalinične celuloze, ali zbog isprepletenih niti celuloze ipak nije topljiva u vodi. Dobre osobine raspadljivosti tableta kojima je ona dodana pripisuju se vlaknastoj strukturi, koja osigurava lakše prodiranje vode u tabletu.

Polivinilpirolidon s isprepletenim nitima, trgovačkog naziva *Polyplasdone XL*, polimer je N-vinil-2-pirolidona. Zbog svoje velike relativne molekulske mase i nitaste strukture hidrofilan je, ali nije topljiv u vodi. Adsorpcijom vode širi se njegova polimerna struktura, što uzrokuje raspadanje tableta. Slični produkti su *Kollidon CL* i *Crospovidon* (25).

c) Sredstva za klizenje

Sredstva za klizenje pri direktnom tabletiranju nije uvijek neophodno davati. Međutim, ako se dodaju, to su ona ista sredstva koja se primjenjuju i pri vlažnoj granulaciji.

Magnezij-stearat može imati nepovoljan utjecaj na osobine tableta izrađenih direktnim komprimiranjem. To ne ovisi samo o prirodi sredstva za direktno komprimiranje, već prije svega o vremenu i intenzitetu primješavanja magnezij-stearata. Tako povećanjem vremena miješanja opada čvrstoća tableta, jer se oko čestica ostalih sastojaka stvara hidrofobni sloj magnezij-stearata.

I druga sredstva za klizenje s laminarnom kristalnom strukturom jednako se ponašaju: hidrirana biljna ulja u prometu poznata kao *Sterotex* i *Lubritab*. Kao klizna sredstva mogu se upotrijebiti gliceril-behemat pod nazivom *Comptol 88*, kao i smjesa različitih glicerida koji se pojavljuju pod nazivom *Precirol* (26).

PARAMETRI VREDNOVANJA SMJESE ZA TABLETIRANJE I GOTOVIH TABLETA

Parametri vrednovanja smjese za tabletiranje obuhvaćaju praćenje miješanja praškastih sastojaka, te sipkost i poroznost njihove mješavine. To su parametri koji osim tlaka komprimiranja znatno utječu na osobine tableta izrađenih direktnim komprimiranjem.

Svi aktivni i pomoćni sastojci moraju biti homogeno razdijeljeni kako bi se osigurala ispravnost doziranja lijeka. Homogenost se postiže miješanjem sastojaka, a njezina se uspješnost izražava standardnim odstupanjem sadržaja jednog sastojka u smjesi. Miješanje praška dugotrajan je proces ovisan o vremenu: sastojci se na početku relativno brzo miješaju, a kasnije je miješanje sporije, tako da je gotovo nemoguće pripremiti idealno homogenu smjesu.

Sipkost praška ispituje se zbog određivanja osobina tečenja, a ispituje se tako da se točno određena masa praška slobodno ispusti iz lijevka prikladnih dimenzija. Masa čini na podlozi stožac, a omjer njegove visine i polumjera (tangens kuta) govori o sipkosti praška. Što je tangens kuta manji sipkost praška je bolja. Smatra se da se zadovoljavajuće vrijednosti kreću u rasponu od 0,532 (28°) do 0,900 (42°).

Poroznost praška, tj. prostor između pojedinih čestica također utječe na tečenje. Ona se može izraziti postotkom pomoću gustoća: prave i prividne. Prava gustoća je masa određenog volumena praška, pri čemu taj volumen ne uključuje volumen pora, kapilara i mikroskopskih pukotina. Prividna gustoća proizlazi iz omjera nasipne mase i nasipnog volumena i manja je od prave gustoće jer se potresanjem praška u menzuri volumen smanjuje, čestice se »pakiraju« gušće (3).

Standardni parametri vrednovanja kakvoće tableta jesu promjer i debljina, masa, čvrstoća, raspadljivost, rastročljivost, oslobađanje ljekovite supstancije i eventualno ujednačenost sadržaja ljekovite supstancije. Kod tableta izrađenih direktnim komprimiranjem treba posebno izdvojiti ispitivanja mehaničkih osobina te ispitivanja koja ukazuju na djelovanje lijeka u organizmu (27).

Čvrstoća, rastročljivost i raspadljivost tableta često su uzročno povezani, pa je dobro najveću pažnju posvetiti čvrstoći. Osim toga, kod tableta izrađenih direktnim komprimiranjem tijekom uskladištenja može doći do promjene čvrstoće. Tako u vlažnim uvjetima skladištenja tablete izrađene s raspršivanjem osušenom laktosom, anhidričnom beta-laktosom i kalcij-sulfat dehidratom postaju čvršće, a one izrađene s raspršenom dekstrozom i gama-sorbitolom omekšavaju (28).

Oslobađanje ljekovite supstancije iz različitih oblika, a posebno iz tableta, potrebno je ispitati zbog toga što isti lijek uz različitu tehnološku obradu može imati i različito djelovanje pri čemu se misli na početak i trajanje djelovanja. Ujednačenost sadržaja trebao bi biti nezaobilazni parametar vrednovanja tableta izrađenih direktnim komprimiranjem, jer su to mahom pripravnici s malim udjelom ljekovite supstancije, dakle one jakog i vrlo jakog djelovanja.

(»Jadran« – Galenski laboratorij dd, Rijeka, Zavod za farmaceutsku tehnologiju i farmakologiju, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu)

Direct Compression – the Procedure of Tablets Producing

by M. Pulišić and R. Senjković

S u m m a r y

Direct compression is a recent procedure of producing tablets. Its advantages are greater than its disadvantages. Direct compression is enabled by addition of various fillers of good compressibility and flowability. These agents are mostly of organic origin, soluble or insoluble in water. Among the soluble diluents (fillers) commercially available are the following: lactose, saccharose, dextrose, sorbitol, mannitol. Other additives used in direct compression formulae include insoluble cellulose and inorganic calcium salts. These agents are most often various modifications. Materials serving as disintegrants have been classified as starches, celluloses, PVP and their modifications. Commonly used lubricants include magnesium stearate and hydrogenated vegetable oils. Approaches being used to make direct compression universally include material of good flowability, cohesivity, porosity, and mixing characteristic. Great attention has to be paid to the tablet characteristic, especially to tablet hardness and content uniformity of the drugs.