

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie



Optimalizace potahování tablet
Optimization of tablet coating

Diplomová práce

Hradec Králové 2018

Jana Brokešová

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Datum:

Podpis:

Ráda bych poděkovala paní Ing. Zdence Mrvové za odborné vedení diplomové práce, za její vstřícnost a čas, který mi věnovala. Děkuji také panu Mgr. Matěji Kovářovi za pomoc s realizací experimentální části práce a jeho cenné rady. Zároveň bych chtěla poděkovat společnosti Zentiva, k. s. za možnost spolupráce.

Obsah

1	Abstrakt.....	7
2	Abstract.....	8
3	Zadání	9
4	Seznam zkratek.....	10
5	Úvod.....	11
6	Teoretická část	12
6.1	Druhy obalených tablet	12
6.1.1	Dražé.....	12
6.1.2	Filmem potažené tablety.....	13
6.1.3	Tablety s nalisovaným obalem	13
6.2	Důvody obalování tablet	14
6.3	Materiály pro filmové potahování.....	14
6.3.1	Polymery.....	14
6.3.1.1	Polymery upravující základní vlastnosti tablet.....	16
6.3.1.2	Polymery zasahující do funkce lékové formy	16
6.3.2	Plastifikátory	17
6.3.3	Barviva.....	19
6.3.4	Rozpouštědla.....	20
6.4	Metody přípravy obalených tablet	20
6.4.1	Dražování.....	20
6.4.2	Výroba tablet s nalisovaným obalem.....	23
6.4.3	Výroba filmem potažených tablet.....	24
6.4.3.1	Typy zařízení k filmovému potahování a jejich vývoj.....	27
6.4.3.2	Faktory ovlivňující filmové potahování	32
6.4.3.3	Možné problémy při potahování tablet.....	37
6.4.4	Srovnání jednotlivých postupů obalování tablet.....	38
6.4.5	Trend ve farmaceutickém průmyslu	39
6.5	Zkoušení tablet	42

6.5.1	Mechanické vlastnosti.....	42
6.5.1.1	Oděr tablet	42
6.5.1.2	Pevnost tablet.....	43
6.5.1.3	Rozpadavost tablet a tobolek.....	43
6.5.2	Zkoušky jakosti tablet.....	45
6.5.2.1	Stejnoměrnost dávkových jednotek.....	45
6.5.2.2	Obsahová stejnoměrnost jednodávkových LF.....	45
6.5.2.3	Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových LF	46
6.5.2.4	Zkouška disoluce pevných LF	46
6.6	Stabilitní studie.....	46
6.7	Legislativa	46
7	Experimentální část.....	48
7.1	Pilotní šarže prototyp A	48
7.1.1	Použité suroviny	48
7.1.2	Použité přístroje a zařízení.....	49
7.1.3	Použité metody	49
7.1.4	Použité technologie.....	50
7.1.5	Výsledky	52
7.1.6	Vyhodnocení	54
7.2	Pilotní šarže prototyp B.....	54
7.2.1	Použité suroviny	54
7.2.2	Použité přístroje a zařízení.....	54
7.2.3	Použité metody	55
7.2.4	Použité technologie.....	55
7.2.5	Výsledky	55
7.2.6	Vyhodnocení	57
7.3	Výrobní šarže	57
7.3.1	Použité suroviny	57
7.3.2	Použité přístroje a zařízení.....	57
7.3.3	Použité metody	57

7.3.4	Použité technologie.....	58
7.3.5	Výsledky.....	60
7.3.6	Vyhodnocení.....	61
8	Diskuse.....	62
8.1	Pilotní šarže.....	62
8.2	Scale-up vývojového procesu a výroba výrobní šarže.....	64
9	Závěry.....	67
10	Použitá literatura.....	68

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra:	Farmaceutická technologie
Školitel:	Ing. Zdenka Mrvová
Konzultant:	Mgr. Matěj Kovář
Posluchač:	Jana Brokešová
Název diplomové práce:	Optimalizace potahování tablet

Obalování tablet představuje významný proces ve farmaceutické technologii. Obal tablet může chránit léčivou látku přípravku před negativními vlivy prostředí nebo může zajišťovat ve stanoveném čase a na stanoveném místě v organismu její uvolnění. Za základní metody obalování tablet jsou obecně považovány dražování a filmové potahování. Jelikož dražování tablet s sebou nese řadu nevýhod, jako jsou časová náročnost výrobního procesu, obtížná standardizace procesu a také pomocí dražování nelze vyrobit obal s modifikovaným uvolňováním, proto se již dnes ve farmaceutických firmách téměř nevyužívá. Diplomová práce se zabývá změnou technologie dražování na filmové potahování tablet u multivitaminového přípravku Spofavit®. Během pilotní šarže byl zvolen filmový potahový materiál Nutraficient® Food Supplement Coating, Opadry AMB a tento potah aplikován na dva prototypy jader (jádra originálního složení původního přípravku a modifikovaná jádra s přidanou laktosou). U jader byla testována jejich hmotnostní stejnoměrnost, pevnost, oděr a rozpadavost. Po zpracování výsledků pilotní šarže byl proveden scale-up procesu z pilotního do výrobního měřítka pro jádra originálního složení původního přípravku za využití potahovacího bubnu Glatt Coater 1500. U potažených tablet byla prokázána odpovídající stabilita a rozpadavost. Po splnění příslušných právních náležitostí firmou, bude Spofavit® ve formě filmem potažených tablet připraven k uvedení na český trh a k rutinní výrobě.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical technology
Supervisor: Ing. Zdenka Mrvová
Consultant: Mgr. Matěj Kovář
Student: Jana Brokešová
Title of Thesis: Optimization of tablet coating

Tablet coating represents an important procedure in pharmaceutical technology. The coating can protect an active pharmaceutical ingredient from negative environmental conditions as well as ensure the drug release at a specific time and a specific site in the organism. Generally, the main types of tablet coating are sugar and film coating. As the sugar coating has a number of disadvantages such as a time-consuming production process, the difficult process standardization, the impossibility to produce a modified release mechanism, is nowadays rarely being used in pharmaceutical companies. This work deals with the replacement of sugar coating with film coating technology for the multivitamin product Spofavit[®]. During the pilot batch, the commercial coating mixture Nutraficient[®] Food Supplement Coating, Opadry AMB was applied on two types of tablet cores: the original composition tablet cores and the modified ones with added lactose. The weight variation, hardness, friability and disintegration properties were tested. After processing the results of the pilot batch, a scale-up from the pilot to the production scale for the original composition tablet cores was performed with the utilisation of a Glatt Coater 1500 coating machine. The resulting film coated tablets showed good stability and disintegration properties. Once the manufacturer fulfils the necessary legal requirements, Spofavit[®] film coated tablets will be ready for sale on the Czech market and the routine production.

3 Zadání

Cílem této diplomové práce je v teoretické části zpracovat přehled obalovaných tablet, postupů jejich přípravy se zaměřením především na filmem potažené tablety a jednotlivé postupy vzájemně porovnat. Dále shrnout materiály využívané pro filmem potažené tablety, uvést důvody pro obalování tablet a metody zkoušení tablet pro ověření jejich mechanických vlastností a jakosti.

V experimentální části bude provedena změna technologického postupu ze stávajícího dražování na moderní filmové potahování. V rámci pilotní šarže bude úkolem vybrat ze dvou navrhovaných prototypů vhodné složení jader pro filmem potažené tablety a dále v pilotní šarži zvolit vhodný potahový materiál. Následně bude úkolem provést scale-up procesu z pilotního do výrobního měřítko a vyrobí první výrobní šarži filmem potažených tablet.

4 Seznam zkratek

Zkratka	Význam
AMB	Vrstva proti vlhkosti (<i>Anti-moisture barrier</i>)
AUC	Plocha pod křivkou (<i>Area under the curve</i>)
CAP	Celulosa acetát ftalát
CIP	Čištění na místě (<i>Clean-in-place</i>)
DEP	Diethylftalát
HEC	Hydroxyethylcelulosa (hytelosa)
HPC	Hydroxypropylcelulosa (hyprolosa)
HPMC	Hydroxypropylmethylcelulosa (hypromelosa)
LF	Léková forma
LL	Léčivá látka
MC	Methylcelulosa
MFT	Minimální teplota tvorby filmu (<i>Minimum film-forming temperature</i>)
MZe ČR	Ministerstvo zemědělství ČR
PEG	Polyethylenglykol
PEGs	Polyethylenglykoly
Ph. Eur.	Evropský lékopis (<i>European Pharmacopoeia</i>)
PL	Pomocné látky
PVA	Polyvinylalkohol
PVAP	Polyvinylacetát ftalát
PVP	Polyvinylpyrrolidon (povidon)
RV	Relativní vlhkost
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SVP	Správná výrobní praxe
SZÚ	Státní zdravotní ústav
USP	Americký lékopis (<i>United States Pharmacopeia</i>)
USP-NF	Americký lékopis a Národní kodex (<i>United States Pharmacopeia and National Formulary</i>)

5 Úvod

Obalené tablety (*Tabulettae obductae*) jsou tablety tvořené jádrem pokrytými jednou nebo více vrstvami směsí různých látek.¹ Obalování tablet je nesporně významným procesem ve farmaceutické technologii. Obal tablet dnes může být velmi komplexní a sofistikovanou záležitostí. Jedním z jeho účelů může být ochrana LL (léčivé látky) přípravku a zároveň zajištění ve stanoveném čase a na stanoveném místě v organismu jejího uvolnění.

Dnes již obsolentní metodou pro obalování tablet je dražování. Pro jeho časovou náročnost a obtížnou standardizaci procesu od něj firmy upouští. Důvodem může být i nárok na výrobu složitějších potahů, často plnicí funkci řízeného uvolňování LL, který nejsme pomocí dražování schopni vytvořit. V současné době je nejvyužívanější technologií pro obalování tablet filmové potahování. Tato diplomová práce se zabývá změnou technologie výroby přípravku Spofavit[®] z dražé na filmem potažené tablety a byla zpracována ve společnosti Zentiva, k. s.

Abychom vyráběli kvalitní filmem potažené tablety, je potřeba se zabývat hned několika různými záležitostmi. V rámci laboratorní či pilotní šarže se jedná o volbu jader s vhodnými vlastnostmi, výběr potahovacího zařízení a jeho správné nastavení, formulaci vyhovující potahové směsi a následně správně provedený scale-up procesu do výrobního měřítko. Jen správným a přesným nastavením všech parametrů procesu dosáhneme toho, aby potah plnil bezchybně svoji funkci, zajistil bezpečnost a účinnost tablety a aby filmem potažená tableta podléhala v organismu kontrolovanému chování.

6 Teoretická část

6.1 Druhy obalených tablet

Obalené tablety (Tabulettae obductae) jsou tablety tvořené jádrem pokrytými jednou nebo více vrstvami směsí různých látek. Těmito látkami jsou přírodní nebo syntetické pryskyřice, gumy, želatina, neaktivní a nerozpustná plnidla, cukry, změkčovadla, polyoly, vosky, oprávněnou autoritou schválená barviva, někdy chuťové a aromatické přísady a léčivé látky, obvykle nanášeny ve formě roztoků nebo suspenzí.¹ Obalené tablety mají čoučkovitý, podlouhlý nebo kulatý tvar. Na lomu je pozorovatelné jádro a jedna nebo více souvislých vrstev. Moderní techniky potahování tablet se vyvíjely roky, přičemž obalování tablet jako takové je v technologii léků známé již více než sto let. Prvním typem obalování tablet bylo dražování, jehož účelem bylo vyvarovat se nepříjemné hořké chuti a zlepšení vzhledu tablet. Obalené tablety můžeme rozdělit do tří základních skupin, a to dražé, filmem potažené tablety a tablety s nalisovaným obalem.

6.1.1 Dražé

Dražé neboli cukrem obalené tablety, jsou dnes již obsolentní pevnou lékovou formou. Mají lesklý povrch, jsou na omak hladké a chutí jsou sladké. Tento typ obalovaných tablet je velmi náročný na výrobu. Tablety tvoří čoučkovité jádro, na které se postupně a pomalu nanáší více vrstev obalového materiálu.² Ten vytvoří silnou obalovou vrstvu, která má téměř srovnatelnou hmotnost jako jádro (tvoří až 50% hmotnosti přípravku).³ Jejich výroba probíhá v dražovacích bubnech postupným nanášením jednotlivých vrstev obalu. Jedná se o nejstarší formu obalených tablet. Mezi pomocnými látkami pro výrobu dražé převládá sacharosa. Dražé nemohou být enterosolventní. Příklady dražé na českém trhu jsou dnes Acidum folicum Léčiva, Guajacuran[®] nebo Spofavit[®] (Obr. 1).



Obr. 1: Multivitaminový přípravek Spofavit® (dražé) vyráběný společností Zentiva Group, a.s.⁴

6.1.2 Filmem potažené tablety

Filmem potažené tablety mají tenký obal polymerní látky, který tvoří 2–4 % hmotnosti tablety.⁶ Filmem potažené tablety se vyrábí v perforovaných bubnech nebo fluidních zařízeních. Výroba filmem potažených tablet je mnohem rychlejší než výroba dražovaných tablet. Na rozdíl od dražování se jedná o robustní proces. Velkou výhodou filmem potažených tablet je možnost využít potahu k řízenému uvolňování účinné látky. Filmové potahování tablet představuje efektivní formu obalování tablet. Dnes je ve farmaceutickém průmyslu využíváno nejčastěji. Pomocné látky, přístroje a zařízení pro výrobu filmem potažených tablet jsou zmíněny níže. Filmem potažených tablet je na českém trhu velké množství, příkladem jsou Ibalgin® 400 nebo Endiaron®.

6.1.3 Tablety s nalisovaným obalem

Tyto tablety ve svém objemu obsahují tabletu menší. Připravují se vícenásobným lisováním. Vyrábí se na tabletovacím lisu. Nejprve je tlakem vyrobena menší vnitřní tableta a ta je poté obklopena práškem, který je následně také slisován. Tablety s nalisovaným obalem mohou být využity pro modifikované uvolňování léčivých látek a mohou sloužit k vzájemnému oddělení více účinných látek, aby se zabránilo případným inkompatibilitám. Pomocné látky pro obalování tablet s nalisovaným obalem jsou obdobné, jako při výrobě neobalených tablet.

6.2 Důvody obalování tablet

K obalování tablet mohou vést různé požadavky. Může se jednat o maskování hořké chuti a nepříjemného zápachu, zlepšení vzhledu, usnadnění polykání, zvýšení stability (obsah tablet může být nestabilní v přítomnosti světla nebo náchylný k atmosférické oxidaci), zvýšení odolnosti tablet (adjustace, transport), již zmíněnou modifikaci profilu uvolňování LL (např.: enterosolventní potah, potah s prodlouženým uvolňováním) nebo oddělení inkompatibilních látek.^{5,11} Účelem obalování tablet může být zamezení nežádoucího kolísání hladin LL v krvi, zjednodušení systému aplikace, snížení rizika vedlejších a nežádoucích účinků a další.⁶ Praktickým záměrem obalení tablet může být i usnadnění rozlišení přípravku pacientem. Dle rozličných důvodů pro obalení tablet volíme k obalování různé pomocné látky.

6.3 Materiály pro filmové potahování

Hlavní komponenty pro formulaci potahového filmu jsou polymery, plastifikátory, barviva a rozpouštědla.¹¹ Pomocnými substancemi mohou být ochucovadla a vosky. Dalšími substancemi jsou sacharidové materiály jako polydextrosa, maltodextrin a laktosa. Jedna z jejich pozoruhodných vlastností je zvýšení adheze celulosových systémů k substrátu. Dále mohou zlepšovat stabilitu proti světlu nebo umožňují použít některá nestabilní barviva k potahování.⁵

Přestože nelze uvést přesný příklad obvyklého zastoupení jednotlivých složek v potahové směsi, můžeme konstatovat, že jsou formulace často tvořeny z 5–25 % podílu pevných látek, z nichž 60–70 % tvoří polymery, 6–7 % plastifikátory a 20–30 % barviva.¹¹

6.3.1 Polymery

Polymery jsou chemické látky obsahující ve svých molekulách většinou atomy uhlíku, vodíku a kyslíku, často dusíku, chloru i jiných prvků. Různé polymery mají rozličné vlastnosti.⁷ Ideální vlastnosti pro polymery jsou dostatečná rozpustnost v širokém množství rozpouštědel k zajištění flexibility ve formulacích potahu, schopnost vytvářet potah s vhodnými mechanickými vlastnostmi a mít dostatečnou

rozpuštěnost v gastrointestinálních tekutinách, aby bylo dosaženo odpovídající biodostupnosti.¹¹ Z hlediska farmaceutické technologie rozlišujeme polymery, které přímo **zasahují do funkce** lékové formy, např. modifikují uvolňování LL (funkční polymery) a takové, které **pouze upravují základní vlastnosti** lékové formy.⁵ Nicméně toto dělení polymerů není zcela striktní a v řadě případů se role polymerů překrývají.

Polymery jsou během výroby filmem potažených tablet rozpouštěny ve vhodných rozpouštědlech, nejčastěji ve vodě. Některé polymery jsou ve vodě nerozpustné, nicméně jsou dostupné ve formách, které umožňují tyto polymery z vodného systému využít (uplatňují se při modifikovaném uvolňování). Označujeme je jako pravé latexy a pseudolatexy.⁵ Pravé latexy jsou velmi jemnou disperzí polymeru ve vodné fázi a velikost částic je u nich zásadní z hlediska stability a použití tohoto materiálu. Jsou charakterizovány velikostí částic mezi 10–1000 nm. Jejich tendence k sedimentaci je vyvážena Brownovým pohybem částic. Ke stanovení největšího rozměru částic, který je ještě tolerován, aniž by docházelo k sedimentaci, můžeme použít Stokesovu rovnici. Na druhé straně velikostního rozsahu se charakteristika koloidních částic mění tak, že jsou disperze téměř nepropustné pro světlo a jsou téměř čisté. Jednou z hlavních cest produkce latexové disperze je emulzní polymerací (př. Eudragit L 100–55 a NE30D).⁵ U pseudolatexů rozlišujeme dva hlavní komerční produkty. Jedná se o Aquacoat a Sureleasu.⁵ Oba jsou založeny na zpracování ethylcelulosity, každý však jiným způsobem. Sureleasa je novější a oproti Aquacoat nevyžaduje další přídavek plastifikátoru.⁸

Polymery dnes hrají při potahování tablet zásadní roli. Příkladem jejich využití v současném vývoji formulační technologie mohou být tablety s trvalým postupným uvolňováním. Jedná se o tablety s perforovaným potahem, které uvolňují účinnou látku postupně během 24 hodin. Během výrobního procesu jsou skrz potah laserem vytvořeny otvory přesně definované velikosti (0,3 mm), čímž se stává polymerní membrána pro vodu propustná, není však ve vodě rozpustná. Jádro tablety je pak tvořeno dvěma vrstvami. Jednou je účinná látka a druhou je látka se schopností bobtnat. Jakmile tableta vstoupí do GIT, absorbuje vodu. Tím pádem dojde k rozpuštění účinné látky a bobtnání tablety. Díky osmotickému tlaku uvnitř tablety následně dochází k postupnému uvolňování účinné látky skrz otvory potahu.⁹

6.3.1.1 Polymery upravující základní vlastnosti tablet

Při konvenčním filmovém potahování se používají polymery, které neovlivňují uvolňování léčiva z lékové formy, ale jsou důležité pro zlepšení vzhledu produktu, usnadnění manipulace s produktem, prevenci prášení atd. Řadíme k nim ethery celulosy, které jsou nejvíce využívanými deriváty celulosy při filmovém potahování. Příklady derivátů celulosy jsou hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC), hydroxypropylcelulosa (HPC), methylcelulosa (MC) nebo hydroxyethylcelulosa (HEC).¹¹ Kromě etherů celulosy využíváme dále akrylové polymery a vinylové polymery (př. polyvinylalkohol (PVA), polyvinyl-pyrrolidon).¹¹

6.3.1.2 Polymery zasahující do funkce lékové formy

Nejvýznamnější skupinou polymerů zasahující do funkce lékové formy jsou Eudragity. Jedná se o kopolymery odvozené od esterů kyseliny akrylové a methakrylové (tzv. poly(met)akryláty). Potahování tablet pomocí Eudragitů je robustní a spolehlivou metodou. Rozlišujeme Eudragity rozpustné v trávicích tekutinách tvorbou solí (Eudragit L, S, FS, E) a Eudragity nerozpustné, ale propustné pro trávicí šťávy (Eudragit RL, RS, NM).¹⁰

Další substancí je ethylcelulosa.⁵ Je získána reakcí ethylchloridu s příslušným alkalickým roztokem celulosy. Kromě jejího rozsáhlého využití při kontrolovaném uvolňování léčiva našla ethylcelulosa využití v potazích založených na organické bázi rozpouštědla ve směsích s ostatními celulosovými polymery, zejména HPMC. Ethylcelulosa optimalizuje odolnost při manipulaci s tabletami a také dodává tabletám lesk. Je v mnoha cestách ideálním polymerem pro modifikované uvolňování. Je bez pachu, bez chuti a vysoce stabilní (vůči teplu i světlu). Komerčně je dostupná v širokém rozsahu viskozity a typů substitucí, což dává dobrý rozsah možností i formulátorovi.

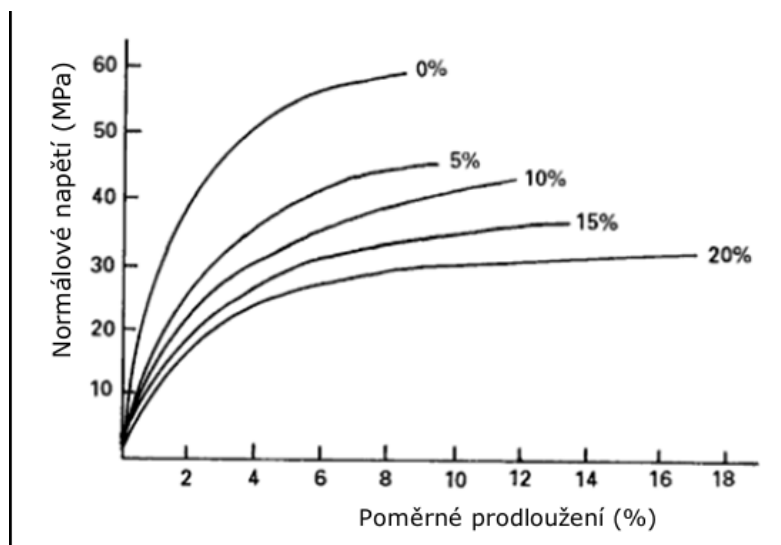
Tzv. enterické polymery (polymery zajišťující uvolňování LL až v duodenu) jsou celulosa acetát ftalát (CAP), polyvinylacetát ftalát (PVAP) a šelak. Dalšími příklady jsou kopolymer kyseliny methakrylové, celulosa acetát trimelitát a hydroxypropylmethylcelulosa ftalát.⁵

6.3.2 Plastifikátory

Jedná se o materiály s relativně nízkou molekulovou hmotností, které mají schopnost měnit fyzikální vlastnosti polymeru, aby lépe plnil funkci potahového materiálu. Obecně je plastifikátory dělají měkčí a poddajnější. Často existují chemické podobnosti mezi polymerem a jeho plastifikátorem. Např. glycerol a propylenglykol, které jsou plastifikátory pro několik celulosových systémů, vlastní OH skupinu, což je znak společný s polymerem. Mechanismus působení plastifikátorů spočívá v tom, že se molekuly plastifikátoru vsunou mezi vlákna polymeru a tím pádem rozruší vazby v polymeru – ovlivní tak 3D strukturu polymeru a tím ovlivní jeho mechanické i fyzikální vlastnosti. Je tak ovlivněna terciární struktura polymeru, která je zvýšeně pórovitá, elastická a méně kohezní. Tímto způsobem plastifikátory přetvoří polymery do více poddajného materiálu.⁵

Dle klasifikace můžeme plastifikátory dělit na polyoly (glycerol, propylenglykol, polyethylenglykoly (PEGs)), organické estery (estery ftalátu, dibutylsebakát, citrátové estery, triacetin) a oleje / glyceridy (ricinový olej, acetylované monoglyceridy, frakcionovaný kokosový olej).⁵ Dnes jsou dominantní filmové potahy na vodné bázi, proto se koncentrace soustřeďuje na plastifikátory s patrnou mísitelností s vodou. To zahrnuje polyoly a v menší míře triacetin a triethylcitrát. Glycerol má přidanou výhodu, že jeho regulační přijetí pro potravinové doplňky (např. vitaminy a minerální tablety) je větší než pro další plastifikátory. Obecně platí, že ve farmaceutickém průmyslu můžeme používat plastifikátory pouze bezpečné a schválené.

Efekty plastifikátorů na mechanické vlastnosti filmu mohou být významné a mohou měnit vlastnosti potahu, ať už výhodně nebo nepříznivě. Tyto změny ve vztahu k tahovým vlastnostem polymerů můžeme shrnout jako: zvýšení napětí nebo prodloužení filmu, snížení modulu pružnosti a snížení pevnosti v tahu. Když je plastifikovaný polymer vystaven působení tahové síly, můžeme vidět, že bude méně odolný a bude více deformován při působení nižší síly než polymer bez použití plastifikátoru (Obr. 2).



Obr. 2: Vliv přidavku glycerolu v koncentračním rozmezí 0–20 % na vlastnosti HPMC filmu – deformační křivka (upraveno podle⁵)

Efekt plastifikátorů na polymerní systém můžeme demonstrovat i experimentálně. Základní vlastností polymeru je teplota skelného přechodu (T_g). Tato teplota je definována jako teplota, při které se mění polymer ze stavu pevného sklovitého materiálu na jemný gumový materiál. Působením plastifikátoru je tato teplota snížena. Přechod může být sledován zkoumáním teplotní závislosti např. modulu pružnosti nebo tvrdosti filmu. Také existuje korelace mezi vnitřní viskozitou směsi polymer-plastifikátor a mechanickými vlastnostmi plastifikovaného polymerního filmu. Mechanické vlastnosti (pevnost v tahu, prodloužení při přetržení a mechanická odolnost (work of failure)) jsou minimální, když je vnitřní viskozita směsi polymer-plastifikátor maximální.⁵

Stálost je vlastnost plastifikátorů, kterou je třeba vzít v úvahu, aby nedocházelo k problémům spojeným se ztrátou plastifikátoru, např. během skladování filmem potažených tablet by mohla mít závažné následky na integritu lékové formy. Jeden z důsledků by mohl vést až k popraskání potahu vlivem nevhodného skladování. Tyto úvahy jsou závažnější v oblasti funkčního potahování, mohou totiž měnit farmaceutické účinky přípravku. Rovněž by měla být zvažována možnost migrace plastifikátoru. Toto se může projevit dvěma způsoby – migrace do jádra tablet a migrace do obalového materiálu.⁵

6.3.3 Barviva

Barviva jsou při filmovém potahování využívána velmi často. Pozitivně ovlivňují vzhled produktu, ale přispívají i jinak. Mají opacifikační vlastnosti, které jsou užitečné, chceme-li optimalizovat schopnost potahu chránit LL proti působení světla, tím zlepšují stabilitu produktu. Mohou být prostředkem pro usnadnění identifikace produktu, napomáhat tak ke správné výrobní praxi (SVP pravidla) a v neposlední řadě i samotnému pacientovi. Dále posilují značku výrobce a chrání před paděláním.⁵

Z hlediska klasifikace dělíme barviva na organická, anorganická a přírodní.⁵ U organických barviv, pokud jsou rozpustné ve vodě, je jejich používání extrémně omezeno. Nicméně jejich ve vodě nerozpustné komplexy s hydratovaným hliníkem jsou široce využívány. Stabilita vůči světlu je důležitou charakteristikou u anorganických barviv. Jedno z barviv, které má užitečnou opacifikační kapacitu je oxid titaničitý. Jiná výhoda anorganických barviv je jejich široká regulační přijatelnost, která z nich dělá neužitečnější barviva pro mezinárodní firmy, které se snaží standardizovat výrobní formule. Nevýhodou naopak je, že nemají takový barevný rozsah. Přírodní barviva jsou chemicky i fyzikálně rozličnou skupinou. Popis „přírodní“ není zcela přesný, protože jsou tyto barviva spíše produkty chemických syntéz než extrakty z přírodních zdrojů (např. obchodní beta-karoten je zpravidla syntetického původu). Obecně přírodní barviva nejsou tak stabilní vůči světlu jako jiné skupiny barviv. Mají nicméně regulační výhodu v tom, že jsou široce přijímána. I přes tuto výhodu není jejich používání ve farmacii příliš časté.⁵

Zde jsou uvedeny příklady barviv: organická barviva (Žlutý SY (Sunset Yellow), Tartrazin, Erythrosin), anorganická barviva (oxid titaničitý, oxidy železa žluté, červené a černé), přírodní (riboflavin, karmín, antokyany). Samozřejmě vybraná barviva k potahování tablet musí splňovat požadavky státních autorit příslušných států a musí být zdravotně nezávadná.

Dále můžeme klasifikovat barviva jako ve vodě rozpustná a ve vodě nerozpustná (tzv. pigmenty). Často bývá preferováno využití pigmentů kvůli hned několika výhodám. Pigmenty snižují permeabilitu filmu k průchodu par a kyslíku, jsou matnější oproti barvivům, proto nabízí mnohem větší ochranu před světlem, přispívají k celkové pevnosti potahové suspenze bez ovlivnění viskozity systému

a při sušení u nerozpustných částic nedochází k migraci pigmentů a ke vzniku skvrnitosti potahu.¹¹

6.3.4 Rozpouštědla

Tyto materiály plní nezbytnou funkci, protože poskytují možnost přichytit potahový materiál na povrch tablet. Hlavní třídy rozpouštědel jsou voda, alkoholy, ketony, estery a chlorované hydrokarbonáty.⁵ Předpokladem pro rozpouštědlo je dobrá interakce s vybraným polymerem. Zpočátku byla používána k potahování organická rozpouštědla, nicméně od 70. let 20. století je jako hlavní rozpouštědlo používána voda kvůli hned několika důvodům, např.: organická rozpouštědla nejsou citlivá vůči životnímu prostředí, vyšší cena organických rozpouštědel, vysoké nároky na výrobní prostředí (ohnivzdorné obleky) při využívání organických rozpouštědel, vývoj a postupné zlepšení technologie potahování (vývoj umožnil aplikovat složitější potahové materiály).

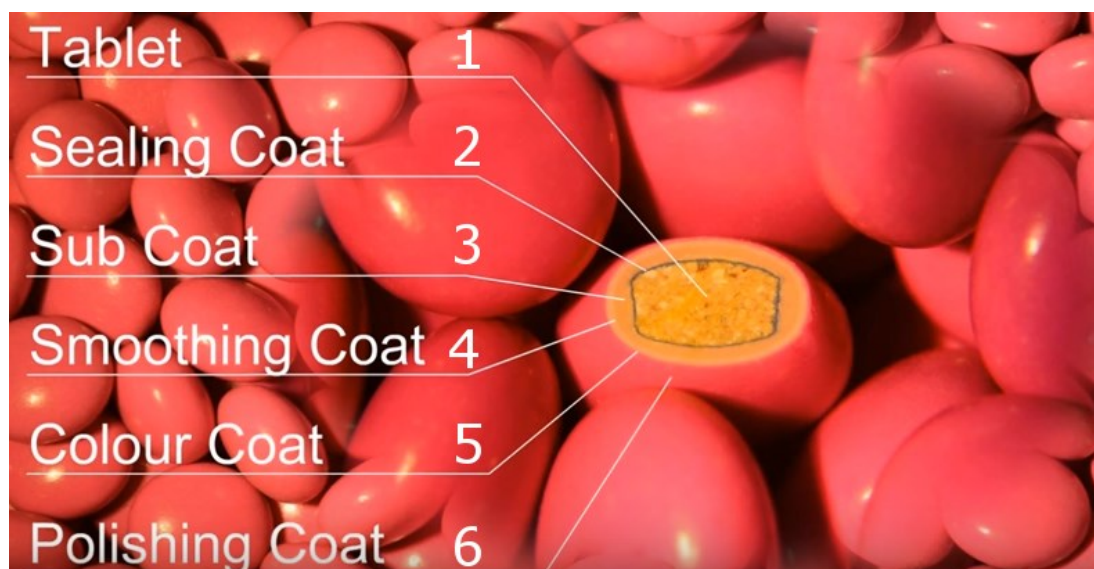
6.4 Metody přípravy obalených tablet

6.4.1 Dražování

Dražování („cukerné obalování“) bylo převzato z potravinářského průmyslu, kde byla tato technika široce využívána. Farmaceutický průmysl využíval zpočátku pro dražování otevřené měděné bubny. Bylo běžné, že byly instalovány do výrobních závodů farmaceutických firem desítky až stovky těchto dražovacích bubnů. Tyto bubny byly využívány běžně pro dávky až 150–200 kg tablet. Široce používaným byl v Evropě tzv. „Pelligrinský buben“. V tomto bylo možno obalit až 600 kg tablet najednou.⁵

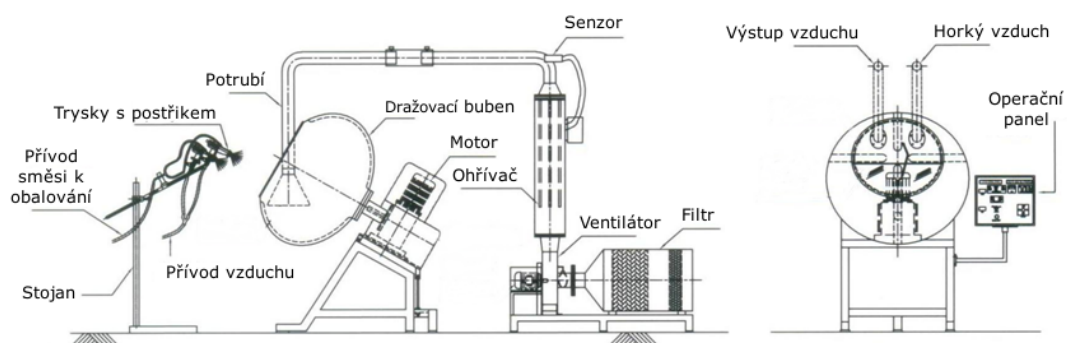
Dražování spočívá v tom, že na čočkovité jádro nanášíme více vrstev, které vytvoří silnou obalovou vrstvu (až 50% hmotnosti přípravku). Základní původní postup spočívá v dražování roztokem pojiva a plnivem. Je složen z několika kroků: izolace jader, předdražování a dražování, hlazení, barvení a leštění.¹¹ Při izolaci jader dochází k vytvoření obalové vrstvy, která zamezí průniku vlhkosti obsažené v potahu. Jádro chráníme před rozpadem, zpevňujeme povrch a zvyšujeme mechanickou odolnost (př.: šelak, deriváty celulosy). Pokračujeme předdražováním

a dražováním. Při předdražování nanášíme vrstvu, která zajistí adhezi obalu na jádro (př.: želatina, akáciová klovatina). Také dojde k zaoblení hran jader, díky čemuž se rotace jader stane pravidelnější a to zajistí rovnoměrnější nanášení obalových vrstev. Dražování pak spočívá ve střídavém nanášení roztoku pojiva (želatina, povidon, deriváty celulosy) a suchého plniva (sacharosa, škroby, talek, uhličitan vápenatý). V průběhu dražování se tablety zároveň i suší. Obalových vrstev se nanáší několik (až 7–8 vrstev). Následuje závěrečné hlazení, kdy je nanesena vrstva tvořená ředěným roztokem pojiva. Barvení probíhá nanášením roztoku pojiva s barvivou (př. oxid titaničitý, oxidy železa). Leštění probíhá nanášením vosků (př.: karnaubský, včelí). Struktura dražovaných tablet je popsána na Obr. 3. Na závěr můžeme tablety potisknout. Celý proces může být podle potřeby různě modifikován.



Obr. 3: Jednotlivé vrstvy dražé: 1) Jádro tablety, 2) Izolační vrstva, 3) Obalová vrstva 4) Vrstva vzniklá hlazením, 5) Vrstva vzniklá barvením, 6) Vrstva vzniklá leštěním (upraveno podle¹²⁾)

Díky rozvoji farmaceutických technologií a znalostí o farmaceutických substancích se dnes ve farmaceutickém průmyslu výše zmíněný postup téměř nevyužívá. Volí se spíše dražování suspenzí plniva v roztoku pojiva. Tento postup reprezentuje zjednodušený proces dražování, který je složen pouze ze dvou operací a spočívá ve střídavém nanášení obalové suspenze a sušení.



Obr. 4: Schéma dražovacích bubnů (upraveno podle¹³⁾)

V dnešní době již farmaceutický průmysl nevyvíjí nové typy dražovaných tablet, kvůli úskalím, které jejich výroba přináší. Na Obr. 4. je uvedeno schéma zařízení využívané k dražování.

Cukernou obalovou vrstvu přípravku Spofavit[®] (dražé), kterým se práce zabývá, tvoří plniva (sacharosa, laktosa, kukuřičný škrob, želatina), kluzné látky (talek, kyselina stearová), stabilizátory (deriváty celulosy, želatina), leštiva (bílý vosk, karnaubský vosk) a barviva (oxid titaničitý a oxidy železa) – viz Tab. 1.

Tab. 1: Pomocné látky původní dražované formy Spofavitu®

Anglický název	Český název	Množství*	Funkce	Specifikace
Sucrose	Sacharosa	– mg	Plnivo	Ph. Eur.
Lactose monohydrate	Laktosa monohydrát	– mg	Plnivo	Ph. Eur.
Maize starch	Škrob kukuřičný	– mg	Plnivo	Ph. Eur.
Talc	Mastek	– mg	Antiagregační látka	Ph. Eur.
Titanium dioxide	Oxid titaničitý	– mg	Barvivo	Ph. Eur.
Gelatin	Želatina	– mg	Plnivo	Ph. Eur.
Stearic acid	Kyselina stearová	– mg	Antiagregační látka	Ph. Eur.
Hypromellose	Hypromelosa	– mg	Stabilizátor	Ph. Eur.
Carmellose sodium	Karmelosa sodná sůl	– mg	Stabilizátor	Ph. Eur.
White and carnauba wax	Bílý a karnaubský vosk	– mg	Leštivo	In-house
Iron oxide yellow	Oxid železitý - žlutý	– mg	Barvivo	E172, USP
Iron oxide red	Oxid železitý - červený	– mg	Barvivo	E172, USP

*interní firemní informace

6.4.2 Výroba tablet s nalisovaným obalem

Výroba tablet s nalisovaným obalem si získala popularitu v padesátých letech dvacátého století. V jednom kroku se zde využívá komprese jádra a následné obalení tohoto jádra pomocí komprese obalového materiálu (př. Drycota machine).⁵

Výroba probíhá na upravených tabletovacích strojích. Základní postup lisování je následující. Nejprve za nízkého lisovacího tlaku připravíme vnitřní menší tablety. Do větší matrice se umístí polovina obalové tabletoviny, vloží se vnitřní tableta, překryje se zbytkem obalované tabletoviny a lisuje se finální tableta. K výrobě se používají tabletovací lisovací stroje (2 lisovací stroje s různými maticemi nebo jeden speciální).

Výroba tablet s nalisovaným obalem dnes není tolik využívána jako filmové potahování. Uspokojivě spojit obal a jádro je totiž obtížné. Navíc je proces relativně

pomalý.⁵ Hlavní výhodou tablet s nalisovaným obalem však je, že mohou být rozděleny inkompatibilní LL mezi jádro a obal a že můžeme modifikovat uvolňování LL kombinací vlastností jádra a obalu.

6.4.3 Výroba filmem potažených tablet

Výroba dražé byla technologicky náročná a na výrobu byl vyvíjen tlak kvůli zvýšení efektivity a množství vyrobené dávky za čas. Ani výroba tablet s nalisovaným obalem tento problém nevyřešila a proto došlo k vývoji filmového potahování. První komerčně dostupné filmem potažené tablety se objevily v roce 1954.⁵

Filmové potahování se ukázalo prospěšné díky řadě výhod, které zahrnovaly minimální zvýšení hmotnosti finální potažené tablety, významné snížení doby potřebné k potažení tablet, zvýšení efektivity procesu, zvýšení flexibility ve formulacích, zlepšení odolnosti z hlediska štěpení tablet.¹¹ Nepopiratelnou výhodou je robustnost celého procesu.

Filmové potahování musí být pečlivě kontrolovaný proces, aby bylo dosaženo vysoké kvality finálního produktu. Pro optimalizaci procesu je třeba dbát na více různých faktorů. Jako první přichází do úvahy tvar **jádra tablety** a jeho vlastnosti. Příliš plochý profil je nevýhodný, protože často způsobuje problém lepení tablet, tzv. tvorba dvojic. Z dalších vlastností tablet jsou důležité jejich pevnost, oděr, rozpadavost atp. Dalším faktorem je **potah** samotný. Ten musí obsahovat jednotlivé složky ve správném poměru. Přihlížíme k jeho viskozitě, lepivosti, obsahu pevných složek, mechanickým vlastnostem atd. Výroba vysoce kvalitních filmem potažených tablet také vyžaduje výběr vhodného **potahovacího zařízení** a volbu optimálních **výrobních parametrů**, které musejí být synchronizovány a kontrolovány. To znamená správnou kombinaci efektivní sprejové technologie a vysoce výkonného sušicího systému. Důležitým je také vhodný kontrolní systém se snadnou obsluhou k jednoduchému řízení.¹⁴

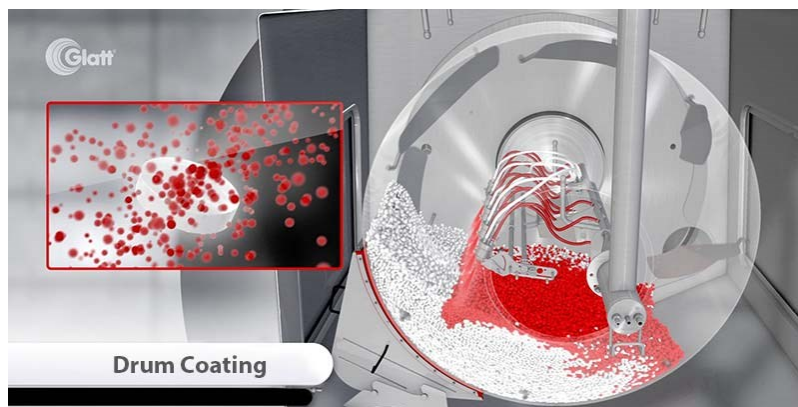
Existují dva základní způsoby filmového potahování tablet a to potahování v bubnech nebo ve fluidních zařízeních. U bubnového potahování nastříkujeme potahovací směs tryskou do bubnu. U fluidních zařízení dochází k potahování tablet

ve vznosu. Filmové potahování tablet v potahovacích bubnech můžeme rozdělit do několika výrobních kroků.

1. Příprava potahové suspenze. Cílem je příprava homogenní směsi bez shluku pevných částic. Tím vzniká rovnoměrná barevná disperze a brání zablokování trysky. Přesná metoda výroby závisí na ingrediencích ve formulaci. V dnešní době je obecným trendem, že farmaceutické firmy nakupují potahové směsi pro okamžité uvolňování již hotové. Ty jsou obvykle ve formě prášku, který je rekonstituován (za použití vody) až těsně před samotným potažením tablet. Využívány jsou spíše ve vyšších koncentracích (18–25 %), aby bylo dosaženo kratšího výrobního času.¹¹

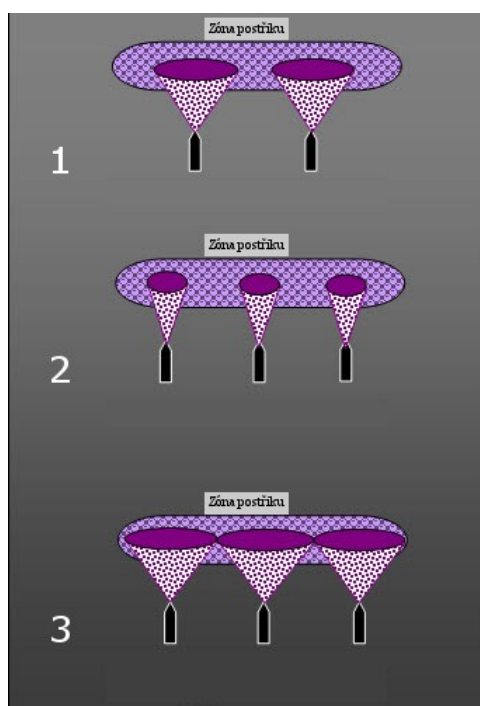
2. Naplnění bubnu a zahřátí jader. Buben se naplní jádry tablet a nastaví se požadovaná teplota vstupního vzduchu. Dále jsou nastaveny otáčky bubnu tak, aby byl zajištěný rovnoměrný valivý pohyb jader. Jádra se nechají po určitý čas zahřívát za současného sledování teploty výstupního vzduchu.

3. Aplikace potahové suspenze. Potahová suspenze musí být atomizována a výkon atomizačního zařízení je důležitým faktorem pro vzhled finálního produktu. Je měřena velikost, trajektorie a rychlost sušení kapiček, které se pohybují směrem k vrstvě tablet. Vrstva tablet je místem finálního sušení. Ideální sprej je složen z malých kapiček stejné velikosti. Teplo, přenos hmoty a čas sušení jsou tím stejné pro všechny kapičky ve spreji a zajišťují tak jednotnou disperzi na tabletách. Pokud je dosaženo správné atomizace, tak jsou všechny kapičky naneseny na tabletu ve stejný čas a v jedné otáčce bubnu jsou vysušeny, aby se zvýšila tloušťka filmu bez nadměrného vlhčení. Metoda aplikace potahu musí být zaměřena na rovnoměrnou distribuci potahu na povrch každé tablety.⁵ Aplikace potahové směsi na povrch tablet po zahájení nástřiku je znázorněna na Obr. 5. Trysky vytváří malé kapičky, které dopadají na povrch tablety. Kapičky zůstávají na povrchu tablety a ihned začínají tvořit souvislý film potahové vrstvy. Distribuce potahové suspenze mezi všechna jádra je zajištěna konstantním valivým pohybem jader díky rotaci bubnu.¹¹



Obr. 5: Interakce potahové směsi s tabletami v průběhu filmového potahování v potahovacím bubnu¹⁵

Důležitá pro rovnoměrné nanesení potahu je volba počtu trysek a šířka zóny postřiku (Obr. 6).



Obr. 6: Zóna postřiku na vrstvě tablet: 1. Nedostatečný počet trysek, 2. Příliš úzké rozpětí zóny postřiku, 3. Správný počet trysek se správným rozpětím zóny postřiku (upraveno podle¹⁶)

4. Sušení. Aby se tablety nadměrnou vlhkostí nezačaly lepit, musíme tablety ihned začít sušit a toto sušení musí být vysoce účinné. Použité rozpouštědlo (voda) se tak odpaří a na povrchu tablety zůstává tenký film. Dříve nebyl dostatečně výkonný

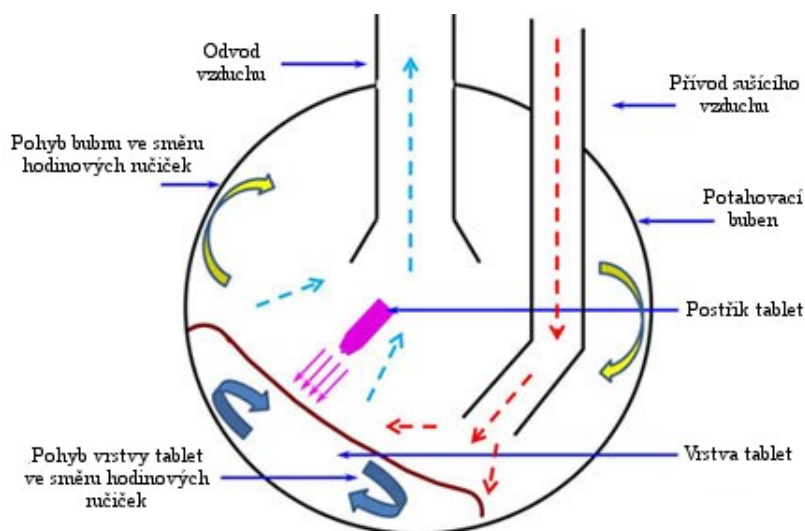
sušící systém, a tak musel být potah na tablety nanášen přerušovaně. Když neprobíhal nástřík potahové směsi, probíhalo sušení, aby se odstranilo přebytečné množství rozpouštědla a zabránilo se lepení. Dnes dovolují zlepšení ve výkonech sušících zařízení využít i kontinuálního nanášení potahové směsi, které umožňuje aplikaci potahu jednotně a v kratším čase.¹¹

6.4.3.1 Typy zařízení k filmovému potahování a jejich vývoj

6.4.3.1.1 Potahovací bubny

Nejčastěji se v dnešní době k potahování tablet využívají perforované bubny. Ty mají tvar válce s jedním čelním otvorem. Přívod potahové směsi je zajištěn pomocí trysek a každý buben má svůj sušící systém, který napomáhá odpařování rozpouštědla a tvorbě potahu na tabletě. I potahovací bubny podléhají s postupem času vývoji. Z počátku byl k filmovému potahování tablet využíván konvenční potahovací buben (Obr. 7).

1) Konvenční potahovací buben

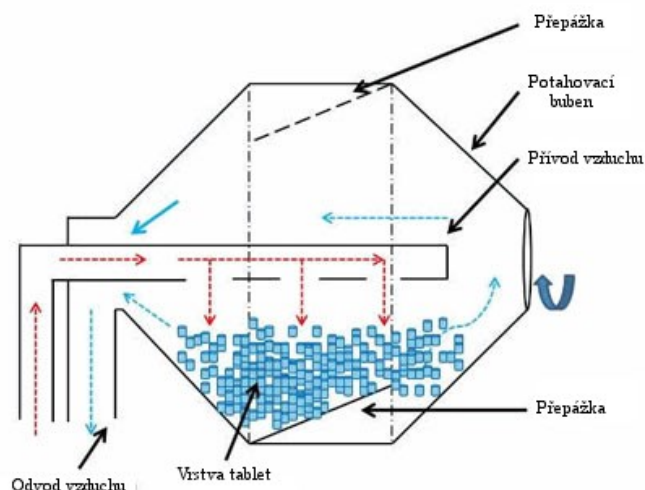


Obr. 7: Konvenční potahovací buben (upraveno podle¹⁷⁾)

Konvenční potahovací buben je nejstarším typem bubnu využívaným k obalování tablet. V tomto typu bubnu bylo prováděno hlavně dražování. Zpočátku se potahovací tekutiny do bubnu nalávaly, později začala být používána sprejová tryska. Zařízení bylo vybaveno přívodem suchého vzduchu a odvodem vlhkosti

a prachu. Postup dražování byl následující. Nejprve bylo aplikováno potřebné množství tekutiny, poté byl čas věnován promíchání a distribuci obalové směsi do vrstvy tablet. Správné míchání tablet bylo zajišťováno sklonem a tvarem v kombinaci s rotací bubnu. Aby nevznikala „slepá místa“ a tekutina byla dostatečně distribuována mezi všemi tabletami, bylo potřeba občas směs promíchat i rukou. Tablety byly nakonec sušeny přívodem sušícího vzduchu na povrch tabletové vrstvy. Dražování pak probíhalo opakovaně v cyklech (aplikace tekutiny, míchání, sušení) do vytvoření požadovaného obalu.¹¹ Nevýhodami konvenčního potahovacího bubnu jsou špatná sušící kapacita, špatné míchání tablet s rizikem vzniku slepých míst a nedokonalá rovnováha mezi systémem přívodu a odvodu vzduchu.¹⁷ Tento konvenční potahovací buben byl později využíván i pro filmové potahování. Jediným rozdílem bylo, že formulace potahů byly založeny na organických rozpouštědlech, která umožnila dosáhnout zkrácení celého procesu. Jak již však bylo zmíněno výše, použití organických rozpouštědel bylo nahrazeno použitím vody. Ta se neodpařuje tak rychle jako organická rozpouštědla a systém konvenčního potahovacího bubnu byl i proto nedostačující.

2) Pelligrinský buben

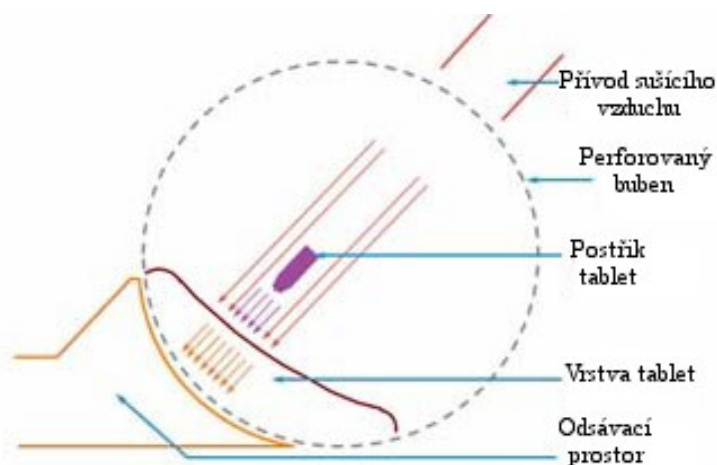


Obr. 8: Pelligrinský buben (upraveno podle¹⁸)

Dalším bubnem k filmovému potahování byl tzv. „Pelligrinský buben“ (Obr. 8). Jedná se o buben hranatého tvaru, který rotuje na horizontální ose. Uvnitř obsahuje přepážky zajišťující lepší promíchání tablet. Výhodou je uzavřenost celého

systemu. Limitujícím prvkem bubnu na obrázku ovšem stále zůstává nedostatečný výkon sušícího systému. Je zde využít tzv. ponorný meč, kterým se přivádí sušící vzduch. Sušící vzduch je zde však přiveden pouze na povrch vrstvy tablet. Toto se významně mění u dalšího typu potahovacího zařízení, tzv. bočně odvětraného bubnu („side-vented pan“) – viz Obr. 9.

3) Bočně odvětraný potahovací buben



Obr. 9: Bočně odvětraný potahovací buben (upraveno podle¹⁹⁾)

Jedná se o buben rotující na horizontální ose. Významnou vlastností je přítomnost perforací bubnu, které umožňují prostup sušícího vzduchu skrz vrstvu tablet, zatímco je potahovací směs aplikována. Toto sušení je velmi efektivní a tím se zkracuje i výrobní čas. Aby bylo dosaženo optimálního procesu, je potřeba zcela pokrýt tabletami odsávací prostor. Ten může být měněn v závislosti na velikosti potahované dávky tablet (tzv. „multi-pan“).²⁰ Výhodný je také integrovaný systém přepážek, který zajišťuje dostatečné promíchání tablet a dále uzavřenost celého systému. Zlepšení výkonnosti sušícího systému byl pro filmové potahování zcela zásadní pokrok.

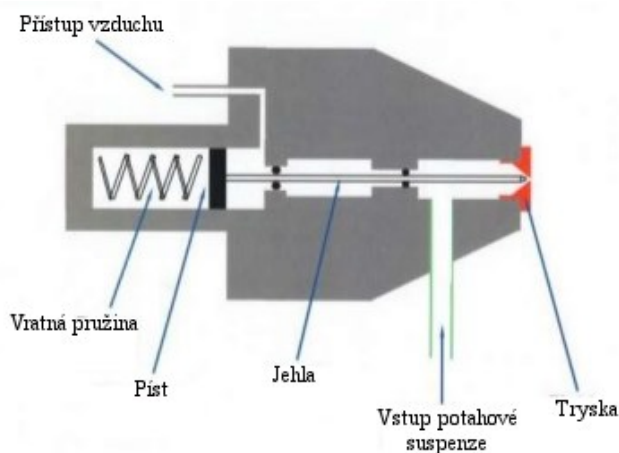


Obr. 10: Moderní potahovací buben firmy Glatt (Typ GC Smart)²⁰

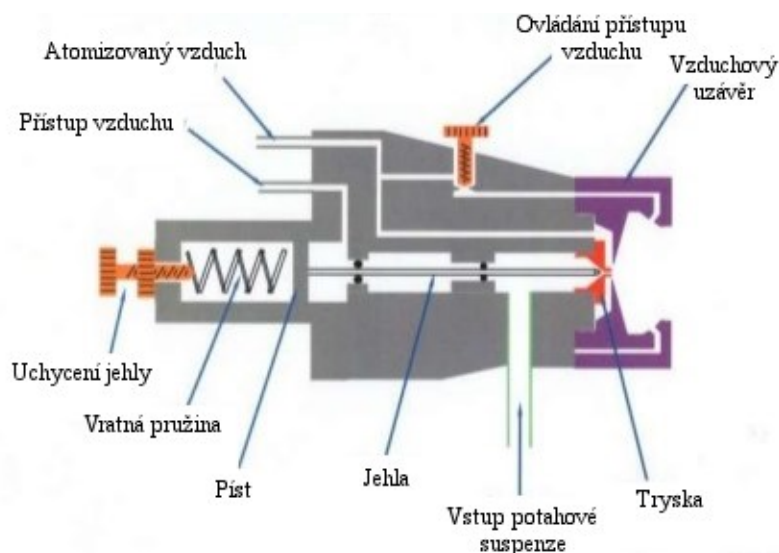
Dnešní moderní zařízení jsou vybavena efektivními CIP („clean-in-place“) čistícími systémy, které zajišťují výrobu odpovídající požadavkům SVP. Existují různé společnosti, které nabízí vybavení pro filmové potahování. Zde jsou jako příklad uvedeny tři velmi dobře známé: Manesty Accelacota, DriamDriacoater a Glatt Coater.⁵ Příklad moderního zařízení od poslední zmiňované firmy je znázorněno na Obr. 10.

Součástí potahovacích bubnů jsou sprejová zařízení. Tablety se původně dražovacími kapalinami polévaly tenkým proudem. V tomto případě však trvá relativně dlouho, než se kapalina rovnoměrně rozdělí na povrchu všech jader, proto je výhodnější kapalinu na jádra rozprašovat.⁶ Používaná sprejová zařízení můžeme rozdělit v podstatě na dva typy: rozprašovací systémy bez využití stlačeného vzduchu a rozprašovací systémy s využitím stlačeného vzduchu („airless (hydraulic) sprej“ a „air sprej“).¹¹ Rozprašovací systém bez využití stlačeného vzduchu (Obr. 11) pumpuje pod tlakem potahovou kapalinu k trysce s malým otvorem a k atomizaci kapaliny dochází prudkým snížením tlaku v okamžiku, kdy opouští trysku. Čím je průměr trysky menší, tím jsou kapičky jemnější.⁶ U rozprašovacího systému s využitím stlačeného vzduchu (Obr. 12) je kapalina pumpována pod malým nebo žádným tlakem k trysce a je kontinuálně atomizována náporom tlaku vzduchu, který je v kontaktu s kapalinou, když prochází aparaturou trysky.¹¹ Rozprašování závisí na tvaru trysky, průměru jejího otvoru a tlaku vzduchu. Výhodou tohoto způsobu je, že

se nanáší menší množství kapaliny a že jsou její kapky jemnější.⁶ V dnešní době je tento způsob rozprašování jednoznačně více využívaný.¹¹



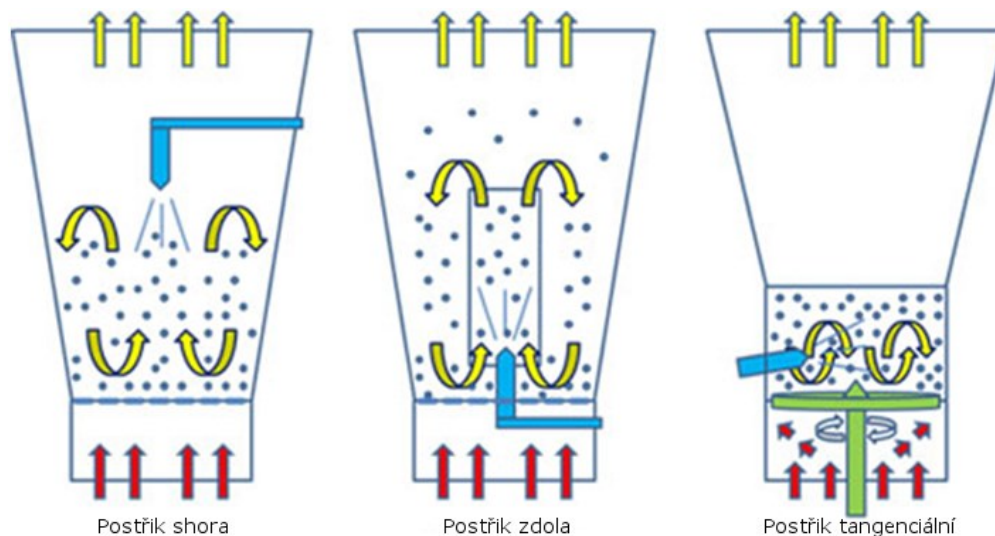
Obr. 11: Rozprašovací zařízení bez využití stlačeného vzduchu (upraveno podle²¹)



Obr. 12: Rozprašovací zařízení s využitím stlačeného vzduchu (upraveno podle²¹)

6.4.3.1.2 Fluidní zařízení

Fluidní zařízení má dvě významná využití a to granulaci a potahování tablet. Fluidní zařízení pro potahování tablet často obsahuje tzv. Würstrovu kolonu. Ta usměrňuje chaotický pohyb částic v pracovní komoře.²² Komoře obsahuje i trysku rozprašující obalovou kapalinu. Fluidní zařízení na rozdíl od potahovacích bubňů se využívá pro potahování menších částic, např. pelet či mikrotablet.



Obr. 13: Různé typy nástřiku potahové směsi ve fluidním zařízení (upraveno podle²³)

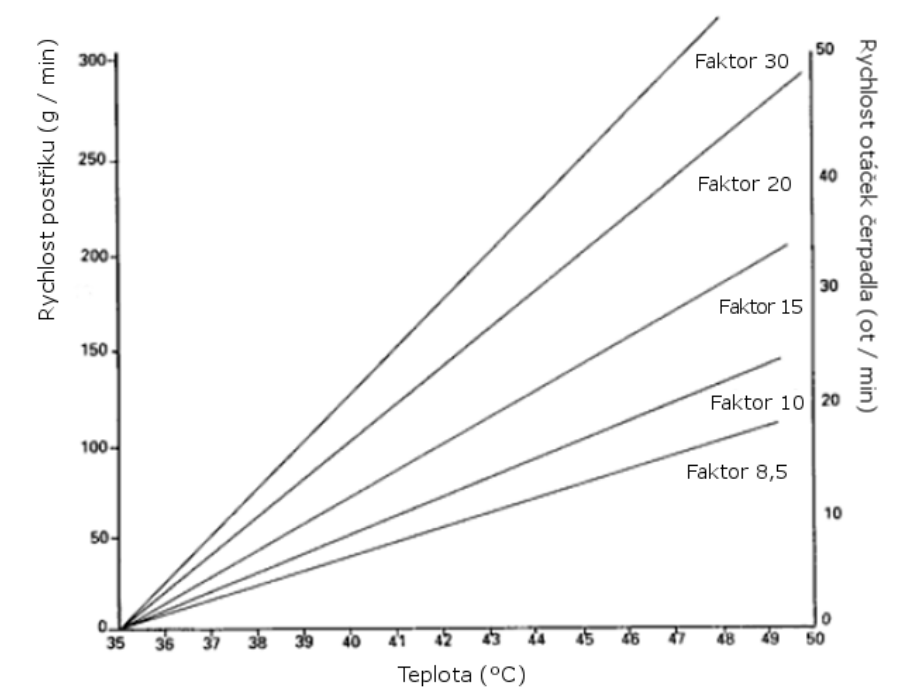
Výběr konkrétního typu nástřiku (viz Obr. 13) je možné určit povahou a předpokládanou funkcí potahu. Například postřik shora je preferován pro maskování chuti, postřik zdola nebo tangenciální pro tvorbu potahu s modifikovaným uvolňováním.¹¹

6.4.3.2 Faktory ovlivňující filmové potahování

Faktory, které ovlivňují filmové potahování, rozdělujeme podle toho, zda si je můžeme navolit sami (nezávislé) nebo nejsou námi ovlivnitelné (závislé). Nezávislé podmínky, které mají přímý efekt na kvalitu filmem potažené tablety, jsou **rychlost postřiku, otáčky bubnu, vstupní objem sušícího vzduchu, vstupní teplota vzduchu a tlak rozprašování**. Cílem je získání potažených tablet ve vyhovující kvalitě za minimum času. To s sebou nese optimalizování rychlosti rozstřiku s ostatními parametry. Závislé faktory filmového potahování jsou **rosný bod odváděného vzduchu, teplota výstupního vzduchu a teplota tabletové vrstvy**.⁵ Vybrané parametry jsou pro každý produkt ověřovány, validovány a v průběhu rutinního procesu sledovány.

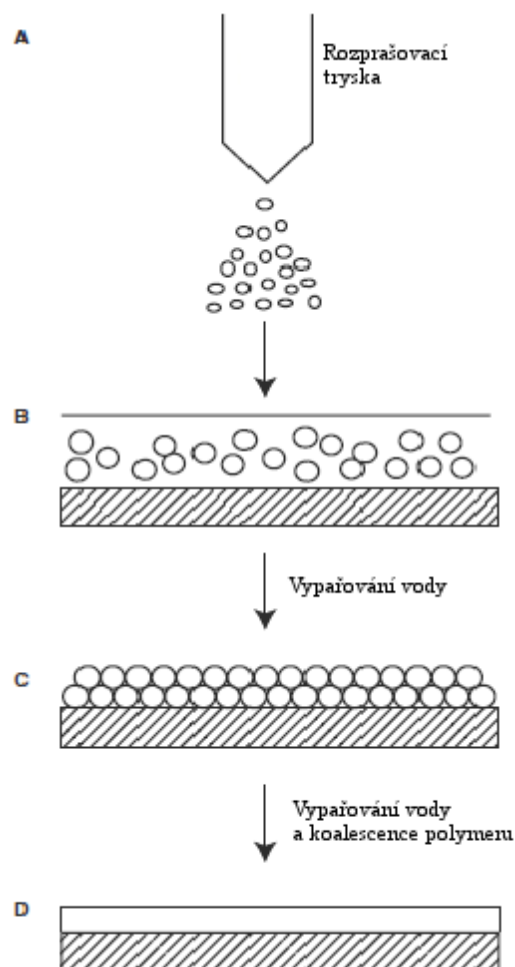
Jak již bylo zmíněno výše, při rozprašování potahové směsi na jádra tablet upřednostňujeme rozprašování pomocí stlačeného vzduchu. Výhodou tohoto rozprašování je, že se nanáší menší množství kapaliny a že jsou rozprašované kapičky jemnější. Na druhou stranu však odpařování kapaliny začíná už při rozprašování. Rychlost přenosu tepla a hmoty je funkcí teploty, vlhkosti

a transportních vlastností vzduchu obklopujících každou kapičku. Je také funkcí průměru kapičky a relativní rychlostí mezi kapičkou a vzduchem.⁵ Jednou z cest, jak kontrolovat průběh procesu, je kontrola výstupní teploty. Ta by měla být zachována konstantní. Pokud příliš klesne, čerpadlo se automaticky zastaví. Naopak pro každý stupeň zvýšení teploty výstupního vzduchu se rychlost čerpadla zvýší, tím pádem se zvýší i rychlost postřiku. Vztah mezi těmito třemi proměnnými je vložen jako instrukce do počítačového programu (Obr. 14).⁵



Obr. 14: Vztah mezi rychlostí čerpadla, teplotou a rychlostí rozprašování (upraveno podle⁵)

Tvorba filmu z vodné polymerní disperze je komplexní záležitost a byla velice zkoumána. Ve vlhkém stavu je polymer prezentován jako počet oddělených částic. Tyto částice se spojí těsným kontaktem, vzájemně se deformují a nakonec splynou dohromady do souvislé vrstvy (Obr. 15). Voda bývá během procesu odpařována a vzdálenost mezi polymerními částicemi se zmenšuje. MFT (minimum film-forming temperatur, tj. minimální teplota tvorby filmu) je individuální a závisí na teplotě skelného přechodu polymeru.⁵



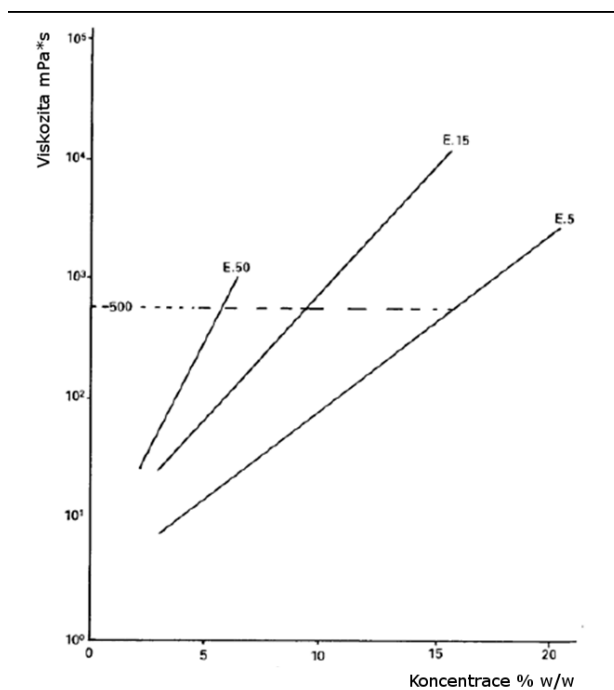
Obr. 15: Proces tvorby filmu vodné disperze polymeru: A) atomizace polymerní suspenze, B) uložení polymerní suspenze na povrchu jádra, C) obalení a vyplnění prázdných míst polymerem, D) tvorba kontinuálního polymerního filmu (upraveno podle²⁴)

Z vlastností polymerů jsou pro filmové potahování důležité rozpustnost, viskozita a permeabilita polymeru. Dále pak i jejich mechanické vlastnosti.

Co se týká **rozpustnosti**, tak některé polymery jsou ve vodě rozpustné, jiné suspendujeme. Abychom minimalizovali kontakt mezi jádrem tablety a vodou a zároveň dosáhli rozumného procesního času, používáme nejvyšší možné koncentrace polymeru (obsah nejmenšího možného množství vody). Limitujícím faktorem je zde viskozita potahové suspenze.

HPMC polymery k filmovému potahování jsou dostupné ve velkém množství různých označení viskozity, definovaných jako nominální viskozita 2 % w/w vodného roztoku při 20 °C. **Viskozitu** odráží i komerční označení, pod kterým jsou jednotlivé polymery prodávány (např. polymer E5 (Methocel) – viskozita 5 mPa·s za

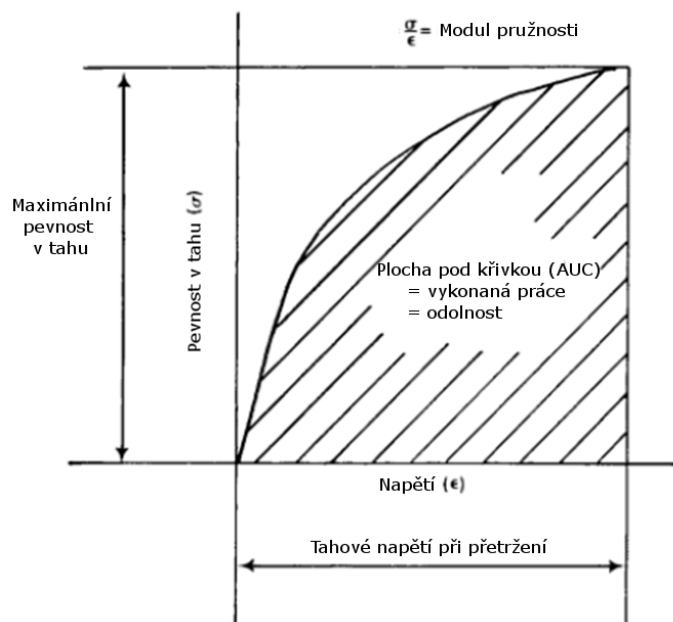
standardních podmínek). Chceme-li finální roztok polymeru nastříkovat sprejem, normální HPMC systém by měl mít viskozitu přibližně 500 mPa·s. Následující obrázek (Obr. 16) ukazuje, že pokud je například využit polymer s označením E5, je dosaženo koncentrace zhruba 15 % w/w. To je výhoda oproti potahu připraveného z roztoku o viskozitě 50 mPA·s (E50), kde je dosaženo koncentrace pouze 5 % w/w. Nižší viskozitní stupeň povoluje vytvořit vyšší koncentraci s menším podílem rozpouštědla v roztoku. Praktická výhoda tohoto je, že čím je nižší množství použitého rozpouštědla, tím bude kratší délka procesu, protože tím méně rozpouštědla musíme během procesu potahování odstranit. Tato prospěšná interakce mezi viskozitou polymeru a koncentrací pevných látek je samozřejmě i sebelimitující kvůli tomu, že velmi nízkoviskozitní polymery budou tvořit nedostatečně silnou potahovou vrstvu díky nízké molekulové hmotnosti.⁵



Obr. 16: Srovnání viskozit roztoků tří komerčně dostupných viskozitních stupňů HPMC (upraveno podle⁵)

Jeden z důvodů pro potahování tablet je ochrana účinné látky před látkami z ovzduší. Obvykle je prostup vlhkosti snížen inkorporací ve vodě nerozpustných polymerů, nicméně musí být také kontrolován rozpad a disoluce tablet. **Propustnost** vodních par polymerem může být závislá na relativní polaritě polymeru, na molekulární hmotnosti nebo krystalinitě polymeru.⁵

Mechanické vlastnosti polymerů jsou prakticky čtyři: pevnost, pružnost, plasticita a houževnatost.²⁵ Potahový film, aby mohl plnit svoji funkci, musí být mechanicky adekvátní, nesmí praskat ani se štěpit. K ověření mechanických vlastností polymerů můžeme provést například tahový test na izolovaném filmu. Tahové charakteristiky polymerů vyjadřuje deformační křivka (Obr. 17). Ta popisuje vztah mezi průběhem deformace a působícím napětím.



Obr. 17: Deformační křivka pro polymer využíváný k filmovému potahování (upraveno podle5)

Na obrázku vidíme důležitý parametr polymeru, kterým je maximální pevnost v tahu (tzv. mez pevnosti). Maximální pevnost v tahu vyjadřuje maximální napětí, které je aplikováno v bodě, ve kterém se film přetrhne. Tahové napětí při přetržení měří, jak daleko se vzorek natáhne, dříve než se přetrhne. Modul pružnosti můžeme popsat jako index tuhosti a neohebnosti filmu. Mechanická odolnost (work of failure) početně odpovídá ploše pod křivkou a rovná se práci vynaložené na přetržení filmu. Mechanické vlastnosti polymerního filmu souvisí s molekulovou hmotností polymeru, která dále ovlivňuje viskozitu polymeru v roztoku.⁵

6.4.3.3 Možné problémy při potahování tablet

Při nesprávném potahování tablet může docházet k různým problémům (Obr. 18). Jsou to například: odbarvování tablet (A), vrásčitý povrch tablet (B), variabilita barev mezi tabletami (C), lepení tablet (D), eroze povrchu tablety (E), štěpení / eroze okrajů tablet (F), špatné zbarvení tablet (G), chyby na povrchu potahu v důsledku lepení a následného rozlomení (H), špatná viditelnost loga (I), rozlomení tablet (J), praskání filmu (K) a odlepování filmové vrstvy (L).²⁶



Obr. 18: Problémy při potahování tablet²⁶

Způsoby řešení těchto problémů jsou různé. Níže jsou detailněji uvedeny tři příklady: lepení tablet, zvrásnění povrchu tablet a špatné zbarvení tablet.

Lepení tablet se obvykle děje podél plochých stran tablet. Tuto situaci řešíme podle její příčiny, kterou může být například nevhodný tvar jader, na který je potah nanášen. Ten může být málo zaoblený (například podlouhlé tablety ve tvaru kapslí) a proto je nutné zvážit změnu tvaru jader. Dalším důvodem lepení tablet může být příliš lepkavá potahová směs. V takovémto případě je nutné modifikovat složení potahu. Posledním důvodem může být neefektivní sušení tablet. V tomto případě můžeme zvýšit rychlost otáčení bubny, abychom snížili dobu, po kterou jsou tablety

vystavovány postříku, snížit rychlost postříku, zvýšit teplotu vzduchu nebo rozšířit zónu postříku, aby se zabránilo nadměrnému postříku v jednom místě (zvýšením vzdálenosti trysky od jader, snížením počtu trysek nebo tlakem postříku).²⁶

Pokud dochází ke vzniku vrásčitého povrchu tablet, může být chyba opět ve formulaci potahové směsi nebo v samotném procesu potahování. Potahová směs může být příliš viskózní, v tom případě je nutné směs zaměnit za jinou s nižší viskozitou. Pokud se jedná o chybu v procesu potahování, pravděpodobně není směs efektivně atomizována. V tom případě musíme atomizovat směs na menší kapičky. Můžeme také snížit obsah pevných látek ve směsi, abychom snížili viskozitu, dále je dobré zkontrolovat správné a vyvážené nastavení trysky a podmínek sušení.²⁶

Špatné zbarvení („strakatění“) může být na povrchu potahu nebo skrz potah, způsobené interakcemi jednotlivých složek jader nebo teplem způsobujícím migraci složek jader skrz potah. Stává se tak v případech, kdy je potah málo koncentrovaný a vlhkost tím pádem proniká do jader nebo potah vyžaduje vysokou procesní teplotu, která následně způsobí migraci složek jader nebo potah neposkytuje dostatečnou ochranu před vlhkostí během skladování. V každém z těchto případů je nutné modifikovat potahovou směs. Pokud se jedná o špatné zbarvení v důsledku nadměrné vlhkosti během procesu potahování, lze snížit rychlost nástřiku nebo zvýšit teplotu, atp.²⁶

6.4.4 Srovnání jednotlivých postupů obalování tablet

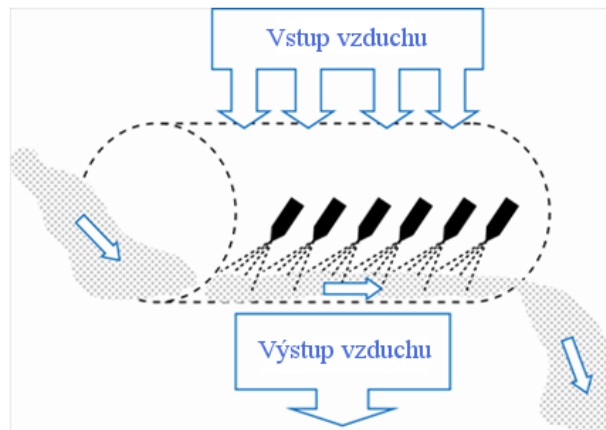
Každý ze zmíněných postupů obalování tablet má své výhody i nevýhody, uvedeny jsou v Tab. 2. Ve farmaceutických výrobcích dnes jasně dominuje filmové potahování.

Tab. 2: Výhody a nevýhody jednotlivých postupů obalování tablet

Dražé	výhody	dražováním vznikají atraktivní a vzhledově pěkné produkty, cukerný obal dobře maskuje nepříjemnou chuť a tablety se dobře polykají ²⁷
	nevýhody	obal tvoří až 50 % přípravku (zvýšení váhy a velikosti tablet), příprava je časově náročná, obtížná automatizace, nedostatečně robustní (dnes se téměř nevyužívá)
Tablety s nalisovaným obalem	výhody	možnost oddělení více účinných látek, kombinace více profilů uvolňování jedné účinné látky, možnost zpoždění uvolnění většího množství účinné látky
	nevýhody	vyžaduje speciální tabletovací zařízení
Filmem potažené tablety	výhody	obal činí pouze 2–4 % hmotnosti jádra, výroba automatizovatelná, rychlejší, robustní, širší možnosti využití polymerního filmu, lépe tak modelujeme profil tablety
	nevýhody	technicky náročné vybavení

6.4.5 Trend ve farmaceutickém průmyslu

Moderním trendem ve farmaceutickém průmyslu je v současné době kontinuální potahování tablet. Jedná se o odlišný princip filmového potahování, při kterém potahování neprobíhá v konvenčních dávkovacích zařízeních, ale kontinuálně.²⁸ Schéma kontinuálního potahování znázorňuje Obr. 19. Kontinuální potahovací přístroj tvoří podlouhlý válcovitý rotující buben. Tablety vstupují do perforovaného bubnu na jednom konci a po průchodu bubnem vystupují na konci druhém. Uvnitř bubnu je prostor rozdělen na několik zón, které zahrnují zahřívání tablet, aplikaci potahu, sušení a chlazení tablet před výstupem. Buben obsahuje také různý počet prepážek. Svou roli má i úhel naklonění bubnu. Uvnitř bubnu je několik trysek, které jsou umístěny za sebou a jak tablety postupují bubnem, jsou na ně postupně nanášeny vrstvy potahu do požadované tloušťky. Postřik tablet je rovnoměrný. Sušení tablet probíhá proudícím horkým vzduchem.



Obr. 19: Schéma kontinuálního potahování (upraveno podle ¹¹⁾)

Tato metoda kontinuálního filmového potahování je revoluční pro přípravky, které se vyrábí ve velkém množství, jako jsou například OTC produkty typu analgetik, protože je potahování rychlejší a tím pádem je vyšší i produktivita. Dalšími výhodami tohoto procesu je, že oproti dávkovacím zařízením zlepšuje uniformitu potažených tablet. Klíčový rozdíl mezi kontinuálním potahovacím bubnem a dávkovacím bubnem je totiž v hloubce tabletové vrstvy, která je při kontinuálním potahování mělká. V důsledku toho jsou tablety vystavovány častěji postřikové zóně a doba, kdy tablety nejsou vystaveny postřiku, je redukována. Zvýšený počet postřikových trysek a prodloužení potahovací komory přispívají ke zvýšení jednotnosti potahu zlepšením rozložení postřiku tabletové vrstvy. Dále dochází k menším časovým ztrátám (zkracuje se čas potřebný k plnění bubnu, zahřívání tablet, sušení tablet a jejich ochlazení a vyprázdnění bubnu) a snižuje se namáhání tablet (při kontinuálním potahování může být vystavení náročným podmínkám jako je valivý pohyb tablet, vysoká teplota a vlhkost významně časově zkráceno). Také velikost šarže se stává flexibilní (velikost potažené šarže je funkcí času a není omezeno velikostí potahovacího bubnu) a proces potahování tablet je možno přímo navázat na předchozí výrobní krok. Proces je robustní a může probíhat nepřetržitě po potřebnou zvalidovanou dobu.



Obr. 20: Fastcoat™ Continuous Tablet Coating Systems (500 kg) O'Hara Technologies²⁹



Obr. 21: Fastcoat™ Continuous Tablet Coating Systems (1 200 kg) O'Hara Technologies
(pohled do bubnu)²⁹

Vývojem a produkcí kontinuálních potahovacích bubnů se zabývá řada společností. Mezi nejvýznamnější v současné době patří O'Hara Technologies, která vyvinula Fastcoat™ Continuous Tablet Coating Systems (Obr. 20 a Obr. 21). Vyrábí tři velikosti kontinuálních bubnů o rychlosti prostupu 75 kg, 500 kg a 1200 kg tablet za hodinu.²⁹ Výhodou těchto zařízení je také fakt, že pilotní i výrobní měřítko můžeme provést na jednom přístroji.

Existují už i další modely přístrojů k potahování tablet, kterými jsou „semi-kontinuální“ („semi-continuous“) nebo „rychle-dávkovací“ („fast-batch“) modely.³⁰

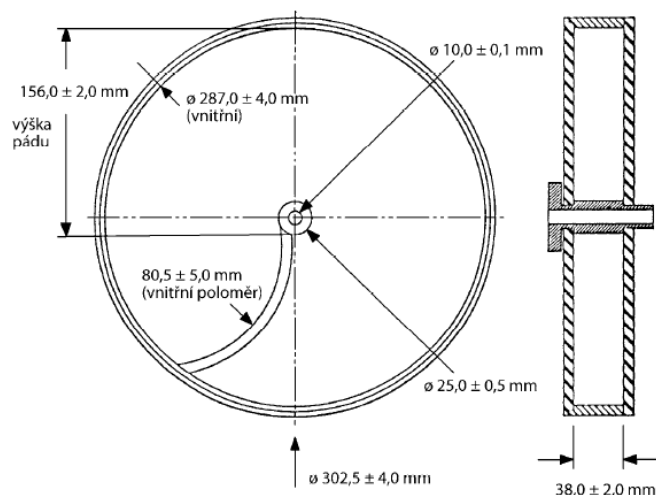
6.5 Zkoušení tablet

6.5.1 Mechanické vlastnosti

Tablety se vyrábějí lisováním stejných objemů částic nebo shluků částic vyrobených zejména granulačními metodami nebo přímým lisováním. Při výrobě tablet se přijmou opatření k zajištění vhodné mechanické pevnosti, aby se při zacházení s nimi zabránilo jejich drobení nebo lámání. To se může prokázat zkouškami **Oděr neobalených tablet** (2.9.7), **Pevnost tablet** (2.9.8) či **Rozpadavost tablet a tobolek** (2.9.1).¹

6.5.1.1 Oděr tablet

Používá se bubínek zhotovený z průhledného plastu s hladkým vnitřním povrchem (Obr. 22), který vyvolává minimum statické elektřiny. Jedna strana bubínku je odnímatelná. Tablety se převalují při každé otáčce bubínku po přepážce se zakřivením. Bubínek je nasazen na horizontální ose přístroje, která se otáčí rychlostí 25 ± 1 ot/min. Tablety pak při každé otáčce bubínku kloužou nebo se převalují po přepážce a padají na stěnu bubínku nebo narážejí navzájem na sebe. Pro tablety o hmotnosti 650 mg a menší se jako zkoušený vzorek hodnotí celé tablety odpovídající co možná nejvíce hmotnosti 6,5 g. Před zkouškou se tablety pečlivě zbaví prachu. Vzorek tablet se potom přesně zváží, umístí do bubínku a spustí se otáčení. Po 100 otáčkách bubínku se tablety vyjmou a odstraní se z nich volný prach. Poté se tablety zváží. Obvykle se zkouška provádí jednou. Pokud jsou ve vzorku tablet po zkoušce přítomné tablety zřetelně rozbité, rozlomené nebo s odštípnutými částmi, vzorek nevyhovuje zkoušce. Pokud nejsou výsledky jednoznačné, nebo když je úbytek hmotnosti tablet větší než cílová hodnota, opakuje se zkouška dvakrát a vypočítá se průměr ze všech tří stanovení. Maximální úbytek hmotnosti zkoušených tablet (získaný z jedné zkoušky nebo jako průměr ze tří zkoušek), který není větší než 1,0 %, se pro většinu přípravků považuje za vyhovující.¹



Obr. 22: Přístroj pro stanovení oděru tablet¹

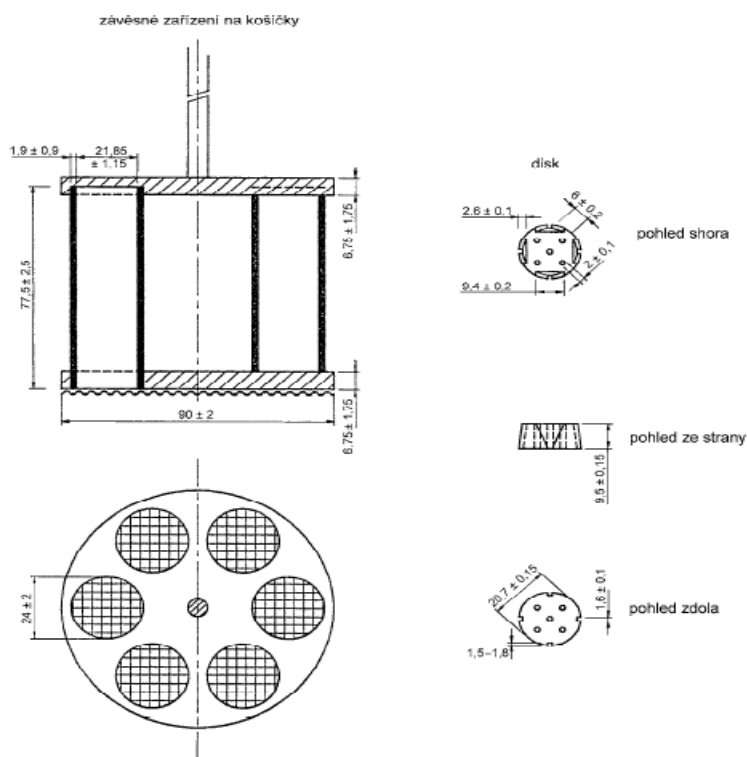
6.5.1.2 Pevnost tablet

Zkouškou se zjišťuje odolnost tablet proti rozdrčení za definovaných podmínek. Měří se síla potřebná k rozdrčení tablety. Přístroj se skládá ze dvou proti sobě postavených čelistí, z nichž se jedna pohybuje směrem ke druhé. Rovné a hladké povrchy čelistí jsou kolmé na směr pohybu. Plochy čelistí musí být větší, než je plocha kontaktu čelistí s tabletou. Přístroj se kalibruje s přesností na 1 newton. Tableta se umístí mezi čelisti s ohledem na tvar a dělicí rýhu. Při každém měření se jednotlivé tablety orientují vždy identicky vzhledem ke směru působící síly. Zkouška se provede s deseti tabletami. Je třeba dbát, aby se před každým měřením z čelistí i z prostoru mezi nimi odstranily všechny zbytky rozdrčených tablet. Výsledek zkoušky se vyjadřuje v průměrné, minimální a maximální hodnotě naměřené síly vždy v jednotkách newton. Zaznamená se typ použitého přístroje a v případě, že byly tablety nějakým způsobem mezi čelistmi přístroje orientovány, i způsob orientace tablet.¹

6.5.1.3 Rozpadavost tablet a tobolek

Zkouškou se zjišťuje, zda se tablety nebo tobolky za dále popsaných experimentálních podmínek rozpadnou v tekutém médiu během předepsané doby. Úplný rozpad se definuje jako stav, kdy nezůstane žádný úbytek zkoušené jednotky s výjimkou měkkého zbytku bez patrného pevného jádra nebo kousků nerozpustného potahu tablet nebo obalu tobolky, které zůstanou na síťce nebo se přilepí na spodní

stranu disku, pokud se tento použije pro zkoušku. Pro tablety a tobolky, které nemají větší rozměr než 18 mm, se použije přístroj A (Obr. 23). Ten se skládá ze závěsného zařízení na košíčky, kádinky pro médium, termostatické jednotky pro zahřívání média na teplotu 35 °C až 39 °C a ze zařízení, které umožňuje pohyb košíčků v médiu ve svislé poloze stálou frekvencí 29 cyklů až 32 cyklů za minutu. Doba pohybu košíčků nahoru odpovídá době pohybu dolů a změna pohybu má být plynulá bez prudkého zvratu při změně směru. Závěsné zařízení na košíčky se pohybuje svisle ve směru své osy bez jakéhokoliv patrného pohybu nebo vybočení vodorovně. Do každé ze šesti trubic závěsného zařízení na košíčky se vloží jedna dávková jednotka. Spustí se přístroj a zkouška probíhá v předepsaném médiu, které se udržuje při teplotě $(37 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C})$. Po dosažení předepsaného času se závěsné zařízení s košíčky vyzvedne z média a kontrolují se dávkové jednotky. Vzorek vyhovuje, pokud se všechny tablety úplně rozpadly. Pokud se jedna nebo dvě dávkové jednotky nerozpadly, zkouška se opakuje s dvanácti dalšími dávkovými jednotkami. Vzorek vyhovuje požadavkům zkoušky, pokud se nejméně 16 z 18 zkoušených dávkových jednotek rozpadlo.



Obr. 23: Přístroj ke zkoušce rozpadavosti A (rozměry v mm)¹

Filmem potažené tablety vyhovují zkoušce za použití vody R jako média. Do každé trubice se přidá disk. Přístroj se uvede do chodu na 30 min (u obalených tablet, jiných než filmem potažených, 60 min), a potom se kontroluje stav tablet. Pokud se některá tableta nerozpadla, zkouška se opakuje s dalšími šesti tabletami a místo vody R se použije kyselin chlorovodíková 0,1 mol/l RS. Pokud se jedna nebo dvě tablety nerozpadnou, zkouška se opakuje s dalšími dvanácti tabletami. Požadavky na zkoušky jsou splněny, pokud se nejméně šestnáct tablet z osmnácti rozpadne. Pokud obalené nebo filmem potažené tablety nevyhovují zkoušce, protože se přilepily na disky, jsou výsledky neplatné. Zkouška se opakuje s dalšími šesti tabletami bez disků.

6.5.2 Zkoušky jakosti tablet

Zkoušení u tablet dle lékopisu zahrnuje zkoušky: **Stejnóměrnost dávkových jednotek** (2.9.40), **Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem** (2.9.6), **Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem** (2.9.5) a **Zkouška disoluce pevných lékových forem** (2.9.3). Při výrobě, balení, skladování a distribuci tablet se používají vhodné způsoby k zajištění jejich **mikrobiální čistoty** (5.1.4).¹

6.5.2.1 Stejnóměrnost dávkových jednotek

K zajištění konzistence dávkových jednotek by měla každá jednotka v šarži mít obsah léčivé látky (LL) v úzkém rozmezí okolo údaje uvedeného v označení na obalu. Dávkové jednotky jsou definovány jako lékové formy obsahující jednu dávku nebo část dávky LL v každé jednotce. Zkouška obsahové stejnoměrnosti se nepožaduje u multivitaminových přípravků, jednosložkových vitaminových přípravků a přípravků se stopovými prvky. Pojem stejnoměrnost dávkových jednotek je definován jako míra stejnoměrnosti množství LL v dávkových jednotkách. Stejnóměrnost dávkových jednotek může být prokázána některou ze dvou metod: obsahovou stejnoměrností nebo hmotnostní proměnlivostí.¹

6.5.2.2 Obsahová stejnoměrnost jednodávkových LF

Zkouška na obsahovou stejnoměrnost jednodávkových lékových forem je založená na stanovení jednotlivých obsahů LL v předepsaném počtu jednotek

zkoušeného přípravku a určení, zda jednotlivé obsahy jsou v povolených mezích vzhledem k průměrné hodnotě obsahu. Zkouška se neprovádí u multivitaminových přípravků.¹

6.5.2.3 Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových LF

Dvacet náhodně odebraných jednotek zkoušeného přípravku se jednotlivě zváží nebo u jednodávkových přípravků v samostatných obalech se jednotlivě zváží obsah dvaceti jednotek a stanoví se jejich průměrná hmotnost. Nejvýše dvě hmotnosti se mohou lišit od povolené odchylky (pro průměrnou hmotnost tablety 80 mg do 250 mg odchylka maximálně 7,5 %, pro 250 mg a více je odchylka maximálně 5 %). Žádná jednotlivě stanovená hmotnost se nesmí lišit o více než dvojnásobek této odchylky.¹

6.5.2.4 Zkouška disoluce pevných LF

Zkouška disoluce (tj. uvolňování LL z přípravku) se u potravních doplňků neprovádí.¹

6.6 Stabilitní studie

Kvalitu lékové formy posuzujeme z různých hledisek. Jsou jimi fyzikální (integrita, celistvost), chemické (obsah aktivních a pomocných složek), aplikační (disoluce) a mikrobiální vlastnosti.³¹ Ve stabilitních studiích sledujeme změny ve kvalitě léčiv či lékové formy v důsledku různých vlivů. Účelem stabilitních zkoušek je prokázat, jak se mění kvalita látky nebo přípravku s časem vlivem různých prostředí jako je teplota, vlhkost a světlo, doporučit podmínky uchovávání a stanovit dobu reatestace pro léčivou látku („re-test period“) a dobu použitelnosti pro konečný přípravek („shelf-life“).³² Stabilitní studie jsou prováděny dle pokynů EMA (CPMP/QWP/122/02, rev.1 „Guideline on Stability Testing: Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products“).

6.7 Legislativa

Spofavit je multivitaminový přípravek, který se řadí mezi doplňky stravy. Doplněk stravy je definován zákonem jako potravina, jejímž účelem je doplňovat

běžnou stravu a která je koncentrovaným zdrojem vitaminů a minerálních látek nebo dalších látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem, obsažených v potravině samostatně nebo v kombinaci, určená k přímé spotřebě v malých odměřených množstvích.³³

Regulace doplňků stravy spadá do kompetence Ministerstva zemědělství (MZe ČR). Vztahuje se na ni zákon č. 110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů a vyhláška č. 225/2008 Sb., kterou se stanoví požadavky na doplňky stravy a na obohacování potravin (dále jen prováděcí právní předpis). Předmětem úpravy týkající se doplňků stravy je jejich složení, označování a způsob použití. Na obalu musí být uvedeno označení „doplňek stravy“.

Pokud doplňky stravy obsahují látky stanovené v prováděcím právním předpisu, jsou výrobci povinni před prvním uvedením doplňku stravy do oběhu zaslat MZe ČR český text označení, který bude uveden na obalu výrobku (tzv. notifikace).³⁴ Dnem odeslání oznámení splnil výrobce uvádějící na trh doplňky stravy oznamovací povinnost. V případě, že jsou splněny všechny legislativní požadavky, může být doplňek stravy uveden na trh v den odeslání oznámení o uvedení doplňku stravy na trh. Za splnění požadavků právních předpisů, včetně bezpečnosti výrobku a označování odpovídá provozovatel podniku uvádějící doplňky stravy na trh.³⁵

Pokud doplňky stravy obsahující látky jiné než stanovené v prováděcím právním předpisu, lze tyto výrobky uvádět do oběhu pouze po předchozím souhlasu MZe ČR. Podkladem pro schválení je odborné vyjádření Státního zdravotního ústavu (SZÚ) o zdravotní nezávadnosti. Odborné stanovisko SZÚ, Certifikát zdravotní bezpečnosti, zahrnuje posouzení složení přípravku a posouzení označení přípravku, případně laboratorní vyšetření. Žadatel předkládá žádost, text české etikety, produktovou specifikaci, popř. podnikovou normu a vzorky.³⁶

Cena a úhrada je u doplňků stravy v ČR neregulovaná, vše platí pacient. Nákup je možný kdekoliv, kde je povoleno prodávat potraviny.

7 Experimentální část

7.1 Pilotní šarže prototyp A

7.1.1 Použité suroviny

- **Prototyp A – jádra přípravku Spofavit® originálního složení** (Zentiva Group, a.s., Česká republika) – podrobné složení je uvedeno v Tab. 3 a Tab. 4

Tab. 3: Účinné látky zastoupené v jádru přípravku Spofavit®

Anglický název	Český název	Množství	Specifikace
Ascorbic acid	Vitamin C	60,0 mg	Ph. Eur.
Thiamine hydrochloride	Vitamin B1	1,4 mg	Ph. Eur.
Riboflavin	Vitamin B2	1,6 mg	Ph. Eur.
Pyridoxine hydrochloride	Vitamin B6	2,0 mg	Ph. Eur.
Nicotinamide	Vitamin PP	18,0 mg	Ph. Eur.
Vitamin E	Vitamin E	10,0 mg	Ph. Eur.
Vitamin A	Vitamin A	800,0 µg	Ph. Eur.
Vitamin D3	Vitamin D3	5,0 µg	Ph. Eur.
Calcium pantothenate	Pantothenan vápenatý	6,6 mg	Ph. Eur.

Tab. 4: Pomocné látky zastoupené v jádru přípravku Spofavit®

Anglický název	Český název	Množství*	Funkce	Specifikace
Lactose monohydrate	Laktosa monohydrát	– mg	Plnivo	Ph. Eur.
Maize starch	Škrob kukuřičný	– mg	Plnivo	Ph. Eur.
Gelatin	Želatina	– mg	Plnivo	Ph. Eur.
Stearic acid	Kyselina stearová	– mg	Antiagregační látka	Ph. Eur.

* interní firemní informace

- **Nutraficient® Food Supplement Coating, Opadry AMB** (Colorcon, UK) – podrobné složení je uvedeno v Tab. 5

Tab. 5: Složení potahové směsi Nutraficient® Food Supplement Coating, Opadry AMB

Anglický název	Český název	Funkce	Specifikace
Polyvinyl alcohol	Polyvinylalkohol	Filmotvorná látka	E1203, Ph. Eur.
Titanium dioxide	Oxid titaničitý	Barvivo	E171, Ph. Eur.
Talc	Mastek	Antiagregační látka	E553b, Ph. Eur.
Iron oxide yellow	Oxid železitý - žlutý	Barvivo	E172, USP-NF
Lecithin (Soy)	Sójový lecitin	Emulgátor	E322, USP-NF
Iron oxide red	Oxid železitý - červený	Barvivo	E172, USP-NF
Xanthan gum	Xanthanová klovatina	Emulgátor	E415, Ph. Eur.

7.1.2 Použité přístroje a zařízení

- Glatt Coater, Typ GMPC I, Projekt: PN10937, Rok výroby: 2009, Buben: 1,8–3,2 kg (Glatt, Německo)
- Mixér IKA EUROSTAR digital, 50–2000 (IKA, USA)
- Čerpadlo Watson, Marlow 323 (Watson-Marlow, UK)
- Oděr SOTAX FT 2 (Sotax, Švýcarsko)
- Pevnost SOTAX HT 10 (Sotax, Švýcarsko)
- Rozpad SOTAX D12 (Sotax, Švýcarsko)
- Váhy DENVER INSTRUMENT, d = 0,001 g (Sartorius, Německo)
- Váhy SCALTEC SBC 41, d = 0,001 g (SCALTEC Instruments GmbH, Německo)

7.1.3 Použité metody

- Hmotnostní stejnoměrnost: Dvacet náhodně odebraných jader se jednotlivě zvažilo a stanovila se jejich průměrná hmotnost. Tato měření byla provedena třikrát a výsledky byly zaznamenány do tabulky. Zkouška byla provedena dle

platného lékopisu (kapitola 2.9.5 Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových LF).

- Pevnost tablet: Touto zkouškou byla zjišťována odolnost jader přípravku proti rozdrčení. Tableta byla umístěna mezi čelisti přístroje a byla změřena síla potřebná k rozdrčení tablety. Zkouška byla provedena s deseti tabletami. Měření jsme provedli třikrát. Zkouška byla provedena dle platného lékopisu (kapitola 2.9.8 Pevnost tablet).
- Oděr neobalených tablet: Před zkouškou byly tablety zbaveny prachu. Vzorek tablet byl zvážen, poté umístěn do bubínku a následně bylo spuštěno otáčení. Po 100 otáčkách bubínku byly tablety vyjmuty a odstraněn z nich volný prach. Tablety byly opět zváženy a byl spočítán oděr. Měření bylo provedeno třikrát a bylo provedeno podle lékopisu (kapitola 2.9.7 Oděr neobalených tablet).
- Rozpadavost: Zjišťovalo se, zda se tablety rozpadnou v tekutém médiu během předepsané doby. Médiem pro tuto zkoušku byla voda R. Po vytemperování média na 37 ± 2 °C byla do každé ze šesti trubic závěsného zařízení vložena jedna tableta. Poté byl přístroj spuštěn a po rozpadu všech tablet byl zapsán čas rozpadu do tabulky. Měření bylo provedeno opět třikrát. Zkouška byla provedena opět dle lékopisu (kapitola 2.9.1 Rozpadavost tablet a tobolek).
- Průběžná kontrola hmotnostního přírůstku tablet při filmovém potahování: Kontrola přírůstku hmotnosti byla prováděna jednotlivým zvážením deseti tablet a výpočtem jejich průměru.

7.1.4 Použité technologie

Příprava potahové suspenze

Bylo naváženo 0,5 kg potahové směsi Nutrafcient® a směs byla suspendována ve 2,5 litrech vody (doporučený poměr pevných částic prášku v suspenzi je až 20 %). Suspenze byla připravena v mixéru za stálého míchání po dobu 45 minut. Takto připravená suspenze byla následně nastříkována na připravená jádra pomocí sprejových trysek v potahovacím bubnu.

Filmové potahování

V pilotní šarži byla potahována jádra přípravku Spofavit[®] originálního složení v potahovacím bubnu (Glatt Coater, Typ GMPC I). Jako filmtvorný materiál byla použita suspenze Nutraficient[®] Food Supplement Coating, Opadry AMB (Colorcon). Filmové potahování vyžadovalo správné nastavení parametrů potahovacího bubnu (Tab. 6). Nejprve byl naplněn buben jádru přípravku. Následně byla jádra přehřívána po dobu 30 minut do teploty výstupního vzduchu 46 °C. Teplota vzduchu se nastavuje podle možnosti produktu a typu potahu. Při nízké teplotě vzduchu a jader je riziko pomalého sušení potahu a lepení. Při vysoké teplotě může rozprašovaná suspenze usychat dříve, než se dostane na jádra a dochází k nerovnoměrné tvorbě filmu. Průtok vzduchu koreluje s teplotou vzduchu a tím i sušící kapacitou. Ten byl nastaven na 90 m³/hod a otáčky bubnu na 12 ot/min, tak aby byl valivý pohyb jader kontinuální. Potahování bylo provedeno ve dvou fázích. V první fázi došlo k vytvoření souvislé vrstvy filmu na tabletě. Tato probíhala do váhového přírůstku tablety přibližně o 1 %. Průtok suspenze byl nastaven na 10 ml/min a otáčky rozprašovacího čerpadla zpočátku na stupeň 2. Protože během průběžné kontroly tablet byla jádra příliš vlhká, byly otáčky rozprašovacího čerpadla sníženy na stupeň 1. První fáze potahování trvala 60 minut.

Tab. 6: Parametry 1. fáze filmového potahování tablet pilotní šarže (prototyp A)

1. fáze	
Průtok vzduchu	90 m ³ /hod
Teplota výstupního vzduchu	46 °C
Otáčky bubnu	12 ot/min
Průtok suspenze	10 ml/min
Otáčky rozprašovacího čerpadla	stupeň 1

Po vytvoření souvislé vrstvy filmu na tabletě byl ve druhé fázi potahování zvýšen průtok suspenze a také zvýšeny otáčky rozprašovacího čerpadla, a tím proces potahování urychlen (Tab. 7). Potah byl aplikován do zvýšení hmotnosti tablet o 4 % (tj. do hmotnosti 250 mg). 2. fáze trvala 100 minut. Po celou dobu potahování jader

byl každých 15 minut průběžně kontrolován hmotnostní přírůstek tablet (Tab. 9, Obr. 24). Celý proces byl ukončen sušením tablet po dobu 10 minut.

Tab. 7: Parametry 2. fáze filmového potahování tablet pilotní šarže prototyp A

2. fáze	
Průtok vzduchu	90 m ³ /hod
Teplota výstupního vzduchu	46 °C
Otáčky bubnu	12 ot/min
Průtok suspenze	13 ml/min
Otáčky rozprašovacího čerpadla	stupeň 2

Potažené tablety pilotní šarže byly odeslány na testování stabilit (Tab. 10, Tab. 11). Byly provedeny devítiměsíční stabilitní studie, přičemž měření obsahu jednotlivých látek probíhalo pravidelně po třech měsících (0M – nultý měsíc, 3M – třetí měsíc, 6M – šestý měsíc, 9M – devátý měsíc).

7.1.5 Výsledky

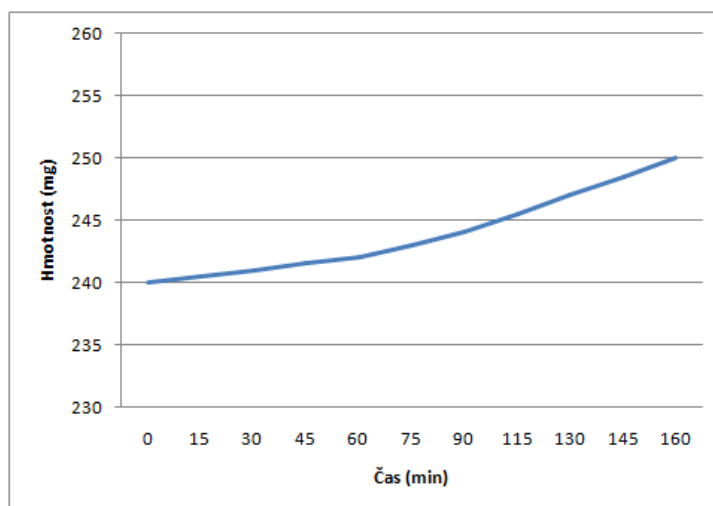
Před samotným potažením jader byly testovány jejich vlastnosti – viz Tab. 8.

Tab. 8: Vlastnosti neobalených jader pilotní šarže prototyp A

Měření č.:	Hmotnost [mg]	Pevnost [N]	Oděr [%]	Rozpadavost
1	240	43,3	0,201	7 min 46 s
2	240	45,9	0,167	7 min 59 s
3	240	44,4	0,209	8 min 02 s

Tab. 9: Přírůstek hmotnosti tablet v průběhu potahování pilotní šarže (prototyp A)

čas (min)	0	15	30	45	60	75	90	115	130	145	160
m (mg)	240,0	240,5	241,0	241,5	242,0	243,0	244,0	245,5	247,0	248,5	250,0



Obr. 24: Závislost hmotnostního přírůstku tablet na čase (prototyp A)

Pozn.: Z grafu lze vyčíst, že v 60. minutě (zvýšení hmotnosti o 1 %) byl zvýšen průtok suspenze a také otáčky čerpadla. V důsledku toho pak dochází k rychlejšímu hmotnostnímu přírůstku.

Tab. 10: Dlouhodobé stabilitní studie za podmínek 25 °C, 60 % RV u potažených tablet pilotní šarže (prototyp jader A)

Název látky	Limit (mg)	0M	3M	6M	9M
Thiamine hydrochloride	min. 1,26	2,14	2,28	2,35	2,19
Riboflavin	min. 1,44	1,69	1,76	1,78	1,74
Pyridoxine hydrochloride	min. 1,80	1,90	2,03	2,05	1,97
Nicotinamide	min. 16,20	17,11	17,34	17,68	17,21
Ascorbic acid	min. 54,00	64,67	63,8	61,08	63,46

Tab. 11: Dlouhodobé stabilitní studie za podmínek 30 °C a 65 % RV u potažených tablet pilotní šarže (prototyp jader A)

Název látky	Limit (mg)	0M	3M	6M	9M
Thiamine hydrochloride	min. 1,26	2,14	2,09	1,72	1,34
Riboflavin	min. 1,44	1,69	1,75	1,80	1,79
Pyridoxine hydrochloride	min. 1,80	1,99	2,01	2,00	2,02
Nicotinamide	min. 16,20	17,11	17,21	16,88	17,27
Ascorbic acid	min. 54,00	64,67	61,7	56,72	55,82

7.1.6 Vyhodnocení

V rámci pilotní šarže proběhlo filmové potahování jader prototypu A. Na základě získaných experimentálních výsledků a výsledků stabilitních studií lze konstatovat, že jsou tato jádra vhodná k potahování v rámci šarže výrobní.

7.2 Pilotní šarže prototyp B

7.2.1 Použité suroviny

- **Prototyp B – jádra přípravku Spofavit® s přidanou laktosou** (Zentiva Group, a.s., Česká republika)

U prototypu jader B bylo přidáno k originálním jádrům prototypu A navíc 160 mg Lactosum monohydricum SD pro zachování shodné velikosti tablet s původní LF Spofavitu®.

- **Lactosum monohydricum SD** (Molkerei Meggle, Německo)
- **Nutraficient® Food Supplement Coating** (Colorcon, UK) – složení shodné jako v 7.1

7.2.2 Použité přístroje a zařízení

- shodné jako v 7.1

7.2.3 Použité metody

- shodné jako v 7.1

7.2.4 Použité technologie

Příprava potahové suspenze – shodné jako v 7.1

Filmové potahování

Postup potahování jader prototypu B byl obdobný jako u jader prototypu A (viz 7.1.). Potahování jader prototypu B probíhalo opět v potahovacím bubnu (Glatt Coater, Typ GMPC I) a jako filmotvorný materiál byla opět použita suspenze Nutrafacient[®] Food Supplement Coating, Opadry AMB (Colorcon). Nejprve byl buben naplněn jádry. Následně byla jádra předehřívána po dobu 30 minut do teploty výstupního vzduchu 46 °C. Nastavení parametrů potahovacího bubnu bylo v obou fázích shodné jako v 7.1. V první fázi došlo k vytvoření souvislé vrstvy filmu na tabletě. Tato probíhala do váhového přírůstku tablety přibližně o 1% a trvala 60 minut. Poté byl zvýšen průtok suspenze a otáčky rozprašovacího čerpadla. Druhá fáze potahování trvala 70 minut. Tablety byly potahovány do zvýšení hmotnosti o 4 % (tj. do výsledné hmotnosti 420 mg), opět za současných průběžných kontrol vzrůstající hmotnosti tablet (Tab. 13, Obr. 25). Celý proces byl ukončen sušením tablet po dobu 10 minut. Potažené tablety byly opět odeslány na testování stabilit.

7.2.5 Výsledky

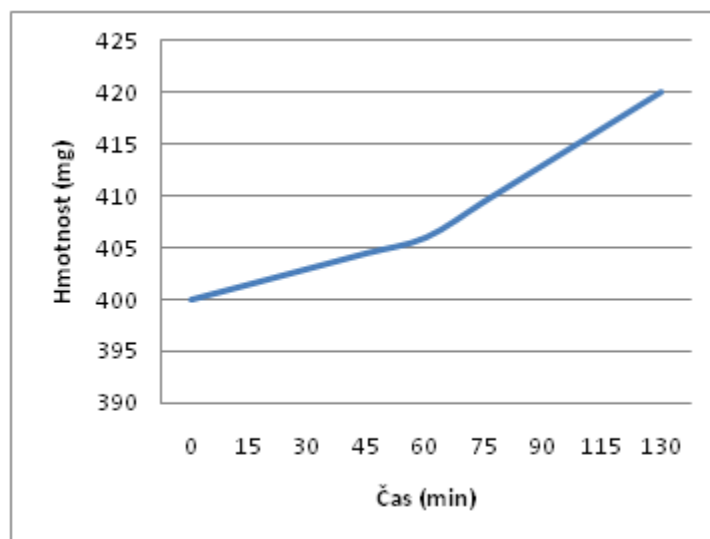
Před samotným potažením jader byly testovány jejich vlastnosti – viz Tab. 12.

Tab. 12: Vlastnosti jader pilotní šarže prototyp B

Měření č.:	Hmotnost [mg]	Pevnost [N]	Oděr [%]	Rozpadavost
1	400	101,4	0,037	8 min 29 s
2	400	99,0	0,020	9 min 21 s
3	400	102,1	0,000	9 min 05 s

Tab. 13: Přírůstek hmotnosti tablet v průběhu potahování pilotní šarže (prototyp B)

čas (min)	0	15	30	45	60	75	90	115	130
m (mg)	400,0	401,5	403,0	404,5	406,0	409,5	413,0	416,5	420,0



Obr. 25: Závislost hmotnostního přírůstku tablet na čase (prototyp B)

Pozn.: V grafu lze opět vyčíst, že byl v 60. minutě (zvýšení hmotnosti o 1 %) zvýšen průtok suspenze a zvýšeny otáčky čerpadla a v důsledku toho začala hmotnost tablet narůstat rychleji.

Tab. 14: Dlouhodobé stabilitní studie za podmínek 25 °C, 60 % RV u potažených tablet pilotní šarže (prototyp jader B)

Název látky	Limit (mg)	0M	3M	6M	9M
Thiamine hydrochloride	min. 1,26	2,18	2,34	2,30	2,21
Riboflavin	min. 1,44	1,69	1,78	1,81	1,74
Pyridoxine hydrochloride	min. 1,80	2,10	2,06	2,11	2,06
Nicotinamide	min. 16,20	17,85	17,74	17,50	17,83
Ascorbic acid	min. 54,00	66,64	71,20	67,00	70,29

Tab. 15: Dlouhodobé stabilitní studie za podmínek 30 °C a 65 % RV u potažených tablet pilotní šarže (prototyp jader B)

Název látky	Limit (mg)	0M	3M	6M	9M
Thiamine hydrochloride	min. 1,26	2,18	2,33	1,84	1,34
Riboflavin	min. 1,44	1,69	1,80	1,80	1,75
Pyridoxine hydrochloride	min. 1,80	2,10	2,09	2,06	2,05
Nicotinamide	min. 16,20	17,85	18,26	17,66	17,54
Ascorbic acid	min. 54,00	66,64	73,70	67,36	62,57

7.2.6 Vyhodnocení

V rámci pilotní šarže proběhlo filmové potahování jader prototypu B. Na základě získaných experimentálních výsledků a výsledků stabilitních studií lze konstatovat, že jsou tato jádra taktéž vhodná k potahování v rámci šarže výrobní.

7.3 Výrobní šarže

7.3.1 Použité suroviny

- **Prototyp A – Jádra přípravku Spofavit® originálního složení** (Zentiva Group, a.s., Česká republika) – složení viz 7.1
- **Nutraficient® Food Supplement Coating** (Colorcon, UK) – složení viz 7.1

7.3.2 Použité přístroje a zařízení

- Glatt Coater 1500 (Glatt, Německo)

7.3.3 Použité metody

- shodné jako v 7.1

7.3.4 Použité technologie

Příprava potahové suspenze – shodné jako v 7.1

Filmové potahování

Tab. 16: Základní informace k výrobní šarži

Zvolený prototyp jader	Prototyp A
Velikost šarže	299,52 kg
Číslo šarže	020717
Založení stabilitních studií (do 25°C)	07/17
Glatt Coater 1500	Násada 288 kg jader, 4 postřikovací trysky, vzdálenost 25 cm od jader

Základní informace o výrobní šarži jsou uvedeny v Tab. 16. K filmovému potahování výrobní šarže byla zvolena jádra prototypu A (originální jádra přípravku Spofavit®). Tato jádra byla potažena v potahovacím bubnu Glatt Coater 1500. Jako filmotvorný materiál byla použita směs Nutrafluent® Food Supplement Coating, Opadry AMB, tak jako v pilotní šarži. Parametry pro 1. fázi filmového potahování výrobní šarže jsou uvedeny v Tab. 17. Jádra byla v bubnu přehřívána po dobu 14 minut do teploty výstupního vzduchu 44 °C. Průtok vzduchu byl nastaven na 4 400 m³/hod a otáčky bubnu na 4,5 ot/min, tak aby byl valivý pohyb jader kontinuální. Potahování bylo provedeno opět ve dvou fázích. V první fázi došlo k vytvoření souvislé vrstvy filmu na tabletě. Tato probíhala do váhového přírůstku tablety přibližně o 1 %. Průtok suspenze byl nastaven na 140 ml/min. První fáze potahování trvala 30 minut.

Tab. 17: Parametry 1. fáze filmového potahování tablet výrobní šarže

1. fáze	
Doba trvání	30 min
Průtok vzduchu	4 400 m ³ /hod
Teplota výstupního vzduchu	44 °C
Otáčky bubnu	4,5 ot/min
Průtok suspenze	140 ml/min

Po vytvoření souvislé vrstvy filmu na tabletách následovala 2. fáze potahování jader (Tab. 18). Průtok vzduchu a teplota vzduchu zůstaly zachovány. Otáčky bubnu byly zvýšeny na 6,5–7,5 ot/min a průtok suspenze na 150–180 ml/min, a tím proces opět urychlen. Potah byl aplikován do zvýšení hmotnosti tablet o 4 % (tj. do hmotnosti 250 mg). 2. fáze trvala 330 minut. Po celou dobu potahování jader byl každých 30 minut průběžně kontrolován hmotnostní přírůstek tablet (Tab. 19, Obr. 26). Postupné zbarvování jader v průběhu potahování je zachyceno na Obr. 27 a Obr. 28. Celý proces byl ukončen sušením tablet po dobu 18 minut.

Tab. 18: Parametry 2. fáze filmového potahování tablet výrobní šarže

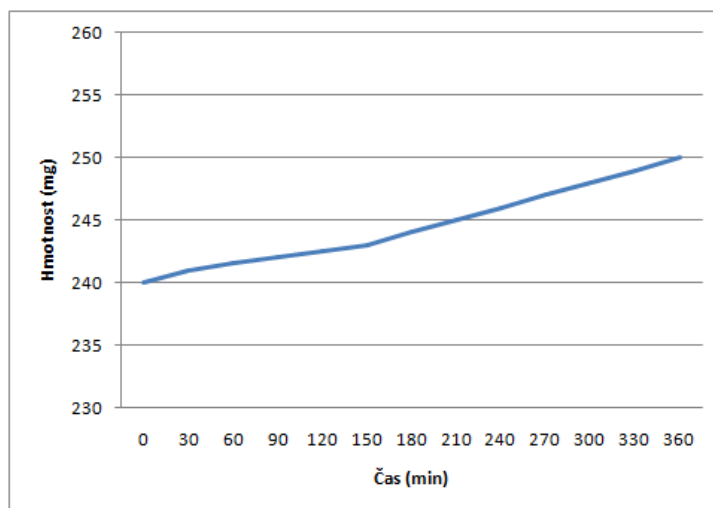
2. fáze	
Doba trvání	330 min
Průtok vzduchu	4 400 m ³ /hod
Teplota výstupního vzduchu	45 °C
Otáčky bubnu	6,5–7,5 ot/min
Průtok suspenze	150–180 ml/min

Potažené tablety výrobní šarže byly odeslány na testování stabilit (Tab. 20).

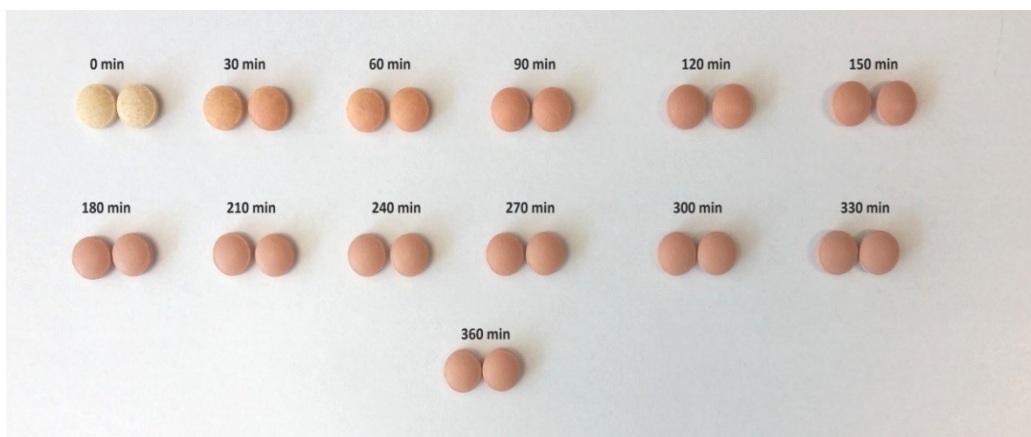
7.3.5 Výsledky

Tab. 19: Přírůstek hmotnosti tablet v průběhu potahování výrobní šarže

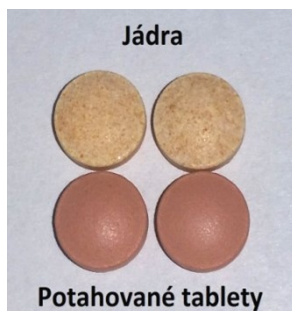
čas (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
m (mg)	240,0	241,0	241,5	242,0	242,5	243,0	244,0	245,0	246,0	247,0	248,0	249,0	250,0



Obr. 26: Závislost hmotnostního přírůstku tablet na čase (výrobní šarže)



Obr. 27: Vzhled jader v průběhu jejich potahování



Obr. 28: Srovnání jader a potažených tablet

Tab. 20: Dlouhodobé stabilitní studie za podmínek 25 °C, 60 % RV u potažených tablet výrobní šarže

Název látky	Limit (mg)	0M	3M	6M
Thiamine hydrochloride	min. 1,26	2,31	2,10	2,10
Riboflavin	min. 1,44	1,75	1,59	1,68
Pyridoxine hydrochloride	min. 1,80	2,01	1,98	2,03
Nicotinamide	min. 16,20	17,53	16,40	17,51
Ascorbic acid	min. 54,00	62,18	64,61	62,34

7.3.6 Vyhodnocení

V rámci výrobní šarže proběhlo filmové potahování jader prototypu A. Na základě získaných experimentálních výsledků a výsledků stabilitních studií lze konstatovat, že je tento postup filmového potahování (po provedení validačních zkoušek) vhodný k rutinní průmyslové výrobě Spofavitu®.

8 Diskuse

Obalování tablet je nesporně významným procesem ve farmaceutické technologii. Dražování tablet s sebou však nese řadu nevýhod (časová náročnost, obtížná standardizace procesu), proto jej farmaceutické firmy využívají minimálně a tato metoda se stala obsolentní. Nejvyužívanější technologií obalování tablet je dnes filmové potahování, které přináší řadu výhod (robustnost procesu, menší časovou náročnost, možnost využít potah k řízenému uvolňování léčivé látky, atd.). Tato diplomová práce se zabývá změnou výrobní technologie dražování na filmem potažené tablety u multivitaminového přípravku Spofavit[®]. Experimentální část diplomové práce probíhala (za podmínek SVP) v prostorách výrobního závodu Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37, Praha 10.

8.1 Pilotní šarže

V rámci pilotní šarže byly potahovány dva různé prototypy jader a to **jádra přípravku Spofavit[®] originálního složení (prototyp A)** a **modifikovaná jádra přípravku s přidáním laktosou (prototyp B)**. Níže uvedené schéma vyjadřuje postupnou výrobu jader přípravku (Obr. 29). Prototyp jader B obsahoval navíc 160 mg Lactosum monohydricum SD, která byla přidána ve fázi závěrečné homogenizace tabletoviny pro zachování shodné velikosti tablet s původním dražé Spofavitu[®].



Obr. 29: Schéma výroby jader přípravku Spofavit[®]

Před samotným potažením jader byly testovány jejich vlastnosti, a to hmotnostní stejnoměrnost, pevnost, oděr a rozpadavost (Tab. 21).

Tab. 21: Testované vlastnosti jader

	PROTOTYP A			PROTOTYP B		
Číslo měření	1	2	3	1	2	3
Hmotnost [mg]	240	240	240	400	400	400
Pevnost [N]	43,3	45,9	44,4	101,4	99,0	102,1
Oděr [%]	0,201	0,167	0,209	0,037	0,020	0,000
Rozpadavost	7 min 46 s	7 min 59 s	8 min 02 s	8 min 29 s	9 min 21 s	9 min 05 s

Dle Českého lékopisu jsou požadované limity na hmotnostní stejnoměrnost stanoveny tak, že nejvýše dvě hmotnosti se mohou lišit od povolené odchylky (pro průměrnou hmotnost tablety 80 mg do 250 mg odchylka maximálně 7,5 %, pro 250 mg a více je odchylka maximálně 5 %). Žádná jednotlivě stanovená hmotnost se nesmí lišit o více než dvojnásobek této odchylky. Pro oděr není maximální úbytek hmotnosti zkoušených tablet (získaný z jedné zkoušky nebo jako průměr ze tří zkoušek) větší než 1,0 %. Rozpadavost je dle lékopisu stanovena do 15 minut. Pevnost je interním požadavkem firmy stanovena na minimálně 30 N. Z výsledků uvedených v Tab. 21 je evidentní, že obě vybraná jádra vyhovují požadavkům lékopisu a jsou srovnatelná. V pilotní šarži jsme potahovali přibližně 2,7 kg tablet každého vzorku (podrobněji viz kapitola 7.1 a 7.2).

Během pilotní šarže byl zvolen filmový potahový materiál **Nutrafcient® Food Supplement Coating, Opadry AMB**. Potahovou směs tvoří polyvinylalkohol (filmotvorná látka), mastek (antiagregační látka), sójový lecitin a xanthanová klovatina (emulgátory), dále oxid titaničitý, oxid železitý - žlutý a oxid železitý červený (barviva) - podrobněji viz Tab. 5 (kapitola 7.1.1). Film je dostatečně odolný vůči vlhkosti, což je u multivitaminového přípravku důležité. Dále zlepšuje vzhled tablet a maskuje nepříjemnou chuť.

Na základě výsledků stabilitních studií (kapitola 7.1.5: Tab. 10, Tab. 11 a kapitola 7.2.5: Tab. 14 a Tab. 15) byl zhodnocen zvolený potah Nutrafcient® jako vhodný i pro výrobní šarži. Použité množství potahové směsi na jednu jednotku

dávkové formy je 9,6 mg. Tento konkrétní potah byl zvolen také na základě dobré zkušenosti firmy s daným výrobcem potahu. Teoreticky by alternativním potahem mohl být potah např. SHEFFCOAT CLEAR PVA02 (Surfachem)³⁷ nebo AquaPolish^R MS³⁸.

Po potažení tablet pilotní šarže probíhaly **stabilitní studie**. V našem případě to byly devítiměsíční stabilitní studie pro porovnání výsledků s původní lékovou LF. Pro zjištění obsahu jednotlivých složek přípravku bylo využito HPLC s UV detektorem, termostatem a datastanicí. Byly prováděny dlouhodobé stabilitní studie za různých podmínek (25 °C a 60 % RV a 30 °C a 65 % RV). V dlouhodobých stabilitních studiích byly podmínky 25 °C a 60 % RV považovány za běžné skladovací podmínky přípravku a podmínky 30 °C a 65 % RV za zátěžové.

Obsah přípravku byl zjišťován u hlavních látek zastoupených v přípravku: Thiamine hydrochloride, Riboflavin, Pyridoxine hydrochloride, Nicotinamide a Ascorbic acid (podrobněji viz kapitoly 7.1.5, 7.2.5).

Prototypy jader A i B byly na základě výsledků stabilitních studií vyhodnoceny jako vhodné pro použití ve výrobní šarži. Pro výrobní šarži byla ale nakonec zvolena jádra prototypu A (jádra originálního složení bez přídavku laktosy). Bylo takto rozhodnuto hned z několika důvodů. Jedním z nich může být snížení celkové hmotnosti tablet a jejich velikosti (původní rozměry dražé: průměr 10,3 mm, výška 5,5 mm, hmotnost dražé: 480 mg; rozměry filmem potažené tablety: průměr 9,1 mm, výška 4,4 mm, hmotnost filmem potažené tablety: 250 mg). Toto může být pro pacienta příjemnou změnou z hlediska snadnějšího polykání. Dalším důvodem je jednodušší výroba bez přídavku laktosy a snížení výrobních nákladů.

8.2 Scale-up vývojového procesu a výroba výrobní šarže

Po zpracování výsledků pilotní šarže byl proveden scale-up procesu z pilotního do výrobního měřítka následujícím způsobem. V pilotním měřítku byl pro potahování jader použit Glatt Coater, Typ GMPC I. Pro scale-up procesu je přínosné použít potahovací buben geometricky podobně navržený. Pro výrobní měřítko byl proto zvolen typ Glatt Coater 1500. Dále bylo potřebné vhodně navolit podmínky procesu. Aby tvorba polymerního filmu z potahové suspenze probíhala za podobných podmínek, obvykle bývá ve výrobním měřítku zachována stejná teplota výstupního

vzduchu (potažmo tabletové vrstvy), která byla v pilotním měřítku. Pro náš případ byla nastavena na 45 °C. Také poměr mezi prouděním vzduchu a rychlostí nanášení potahové suspenze by měl zůstat podobný, aby byly zachovány termodynamické podmínky pro sušení. V našem případě byl nastaven průtok vzduchu na 4 400 m³/hod a průtok suspenze 150–180 ml/min. Otáčky bubnu byly nastaveny podle velikosti bubnu tak, aby valivý pohyb jader byl plynulý (jádra se musí souvisle klouzat a nesmí docházet k jejich viditelnému zastavení v některé fázi pohybu, aby nedocházelo k lepení, na druhou stranu však rychlost nesmí být ani příliš vysoká, aby se postřík dostal rovnoměrně na všechna jádra) a zároveň, aby byla zachována doba, kdy jsou tablety vystaveny zóně postříku (6,5–7,5 ot/min). Systém trysek je pro každou velikost potahovacího bubnu odlišný a tím pádem atomizace potahové směsi, zóna rozstříku a vzdálenost trysek od jader je pro každou velikost potahovacího bubnu nastavena individuálně (vzdálenost trysek od jader se volí podle rozprašování, aby se všechna suspenze směřovala na jádra a ne na zařízení – stříkáním potahové suspenze na stěnu bubnu dochází ke vzniku šupinek potahu, které se pak mohou na jádra lepit). V našem případě jsme použili 4 postřikovací trysky se vzdáleností 25 cm od jader.

Takto navoleným postupem byla potažena jádra ve výrobní šarži (podrobněji viz kapitola 7.3). Byla potažena jádra prototypu A (jádra přípravku Spofavit[®] originálního složení) o velikosti šarže 299,52 kg a následně byly založeny stabilitní studie.

U první šarže výrobní velikosti je provedena kompletní stabilitní studie po celou dobu použitelnosti (Tab. 20, kapitola 7.3.5). Dle předložených výsledků, které splňují pokyn REG-83 (SÚKL), provedeme na obal přípravku požadované označení dle podmínek, za kterých byla doložena stabilita. Na základě srovnání stabilitních studií původní lékové formy a stabilit výrobní šarže bude stanovena doba použitelnosti 24 měsíců a skladování do 25 °C v původním obalu. Na základě vyhovujících výsledků stabilitních studií bude (po provedení validace procesu a následném oznámení na příslušné státní orgány) Spofavit[®] ve formě filmem potažených tablet uveden na český trh (v průběhu roku 2018).

Změna výrobního procesu z dražování na filmové potahování tablet s sebou přinesla řadu výhod. Výraznou výhodou je zkrácení výrobního času jedné výrobní šarže (z téměř 40 h na 8 h). Výrobní proces je nyní standardizovaný, dostatečně robustní a plně reprodukovatelný, což jsou hlavní přínosy této změny výrobního postupu.

9 Závěry

Z výsledků projektu lze formulovat následující závěry:

1. Oba navrhované prototypy jader potažené v pilotní šarži byly vyhodnoceny jako vhodné pro potažení ve výrobní šarži. K potahování ve výrobní šarži byl z ekonomických důvodů zvolen prototyp jader A (jádra přípravku Spofavit[®] originálního složení).
2. Potahová směs Nutraficient[®] Food Supplement Coating, Opadry AMB je za použití dle stanovených podmínek vhodným potahovým materiálem pro filmem potažené tablety.
3. K rutinní výrobě filmem potažených tablet přípravku Spofavit[®] bude používáno zařízení Glatt Coater 1500 s příslušným nastavením stanovených parametrů.
4. Byla provedena změna technologického postupu dražování na filmové potahování tablet pro přípravek Spofavit[®]. Změnou technologie z původního dražování na filmové potahování tablet se podařilo zkrátit celkový výrobní čas. Proces je nyní robustní, standardizovaný a plně reprodukovatelný.

10 Použitá literatura

- ¹ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2017*. 2017. Praha: Grada Publishing, a.s., CD-ROM, ISBN 859-404-924-045-6.
- ² TRACTON, A. A.: *Coatings Materials And Surface Coatings*. 2006. CRC Press, 528 s., ISBN: 9781420044041.
- ³ KAWATA, R. et al.: Patent No: US 3,798,054. Mar. 19, 1974
- ⁴ DOCSIMON: *SPOFAVIT drg 60* [online], k 21.1.2018.
<https://www.docsimon.cz/zbozi/spofavit-drg-60>
- ⁵ COLE G., HOGAN J., AULTON M.: *Pharmaceutical Coating Technology*. 2002. London: Taylor & Francis e-Library, ISBN 978-0-203-01435-6.
- ⁶ KOMÁREK P., RABIŠKOVÁ M. et al.: *Technologie léků*, 3. Vydání, 2006. Praha: Galén, 399 s., ISBN: 8072624237.
- ⁷ DUCHÁČEK, V.: *Polymery – výroba, vlastnosti, zpracování, použití*, 2. vyd., 2006. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. ISBN 80-7080-617-6.
- ⁸ HOU, A., WANG, H., XUEZHU, Z., ZOU, M., CHENG, G.: Study of the mechanism of cationic drug release increase coated with Surelease[®] after curing. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 8 (5), s. 295-302. ISSN 1818-0876.
- ⁹ BAYER: *Formulation technology* [online], k 16.1.2018.
<https://pharma.bayer.com/en/innovation-partnering/technologies-and-trends/research-technologies/formulation-technology/>
- ¹⁰ EVONIK: *Eudragit[®]* [online], k 5.2.2018.
<http://healthcare.evonik.com/product/health-care/en/products/pharmaceutical-excipients/eudragit/>
- ¹¹ FELTON, L.: *Remington: Essentials of Pharmaceutics*, 2013. London: Pharmaceutical Press. ISBN: 978 0 85711 105 0.
- ¹² CSI: *Sugar coating T400* [online], k 25.2.2018.
<https://www.youtube.com/watch?v=PVg8z4TnwxU>

-
- ¹³ MORYA HOUSE: *Coating / Polishing Pan* [online], k 16.1.2018.
<http://indmkt.com/productdetail.asp?pid=14&pname=Coating%20/%20Polishing%20Pan>
- ¹⁴ IMA ACTIVE: *Coating optimization* [online], k 16.1.2018.
<https://coating.ima-pharma.com/paper/coating-optimization/>
- ¹⁵ GLATT GMBH: *Drum coating* [online], k 24.2.2018.
https://www.glatt.com/en/processes/coating/drum-coating/#jfmulticontent_c6033-1
- ¹⁶ FILM COATING TROUBLESHOOTING GUIDE: *Film Cracking* [online], k 10.3.2018.
https://www.google.cz/search?biw=1366&bih=637&tbm=isch&sa=1&ei=xD2kWsivDMOxkwXizbfoBw&q=spray+zone+film+coating&oq=spray+zone+film+coating&gs_l=psy-ab.3...3665.5989.0.6229.13.13.0.0.0.181.1148.0j9.9.0...0...1c.1.64.psy-ab..4.1.127...0i19k1j0i30i19k1j0i5i30i19k1j0i8i30i19k1.0.RsfgVbNdSkQ#imgrc=gc80t_LW-Iy-IM
- ¹⁷ COLORCON: *Solid Coating Pan* [online], k 28.2.2018.
<https://www.colorcon.com/products-formulation/process/pan-coatings/solid-pan>
- ¹⁸ COLORCON: *Modified Solid Coating Pan* [online], k 3.3.2018.
<https://www.colorcon.com/products-formulation/process/pan-coatings/modified-solid-pan>
- ¹⁹ COLORCON: *Side-Vented Coating Pan* [online], k 3.3.2018.
<https://www.colorcon.com/products-formulation/process/pan-coatings/side-vented-pan>
- ²⁰ GLATT GMBH: *Equipment* [online], k 24.2.2018.
<https://www.glatt.com/en/company/technology-centers/pratteln/equipment/>
- ²¹ SYED, Z.: *Coating of tablets* [online], k 1.3.2018.
<https://www.slideshare.net/syedabidzia/coating-of-tablets>
- ²² RABIŠKOVÁ, M.: Pelety – moderní perorální léková forma. *Remedia* 2006, 16, s. 605-608. ISSN: 2336-3541.

-
- ²³ COLORCON: *Fluid Bed Coatings* [online], k 16.1.2018.
<https://www.colorcon.com/products-formulation/process/fluid-bed-coating>
- ²⁴ SWARBRICK, J.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3rd Ed, 2006.
CRC Press, 5536 s., ISBN 978-0-8493-9399-0
- ²⁵ BĚHÁLEK, L.: *Polymery* [online], k 25.4.2018.
<https://publi.cz/books/180/Impresum.html>
- ²⁶ ASHLAND: *Film Coating Troubleshooting Guide* [online], k 6.1.2018.
<http://filmcoating-troubleshooting.com/>
- ²⁷ LFA TABLET PRESSES: *The Process Of Sugar Coating And Problems That One Can Encounter* [online], k 21.1.2018. <https://www.lfatabletpresses.com/articles/the-process-of-sugar-coating-and-problems-that-one-can-encounter>
- ²⁸ THAKRAL, N. K., THAKRAL S.: Continuous tablet coaters: Developments, advantages and limitations. *Innovations in Pharmaceutical technology*, 2009, 28, s. 70-73. ISSN 1471-7204.
- ²⁹ O'HARA TECHNOLOGIES: *FastcoatTM Continuous Tablet Coating Systems* [online], k 21.2.2018. <http://www.oharatech.com/products/fastcoattm-continuous-tablet-coating-systems>
- ³⁰ SIEW, A.: Exploring the Potential of Continuous Coating. *Pharmaceutical Technology*, 2015, 39 (11), s. 44–46. ISSN 1543-2521.
- ³¹ HANIKA, J.: *Farmaceutické inženýrství*. 2013. Praha: VŠCHT, ISBN 978-80-7080-859-7.
- ³² REG-83: Požadavky na stabilitní studie v registrační dokumentaci. *Věstník SÚKL* 8/2005.
- ³³ AION CS, s.r.o.: *Zákon č. 110/1997 Sb.* [online], k 15.1.2018.
<https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-110>
- ³⁴ SÚKL: *Kdo a jakým způsobem v ČR schvaluje doplňky stravy?* [online], k 23.2.2018 <http://www.sukl.cz/leciva/kdo-a-jakym-zpusobem-v-cr-schvaluje-doplanky-stravy>

³⁵ AGRIS: Doplnky stravy – Pravidla pro uvádění na trh a splnění informační povinnosti [online], k 23.2.2018. <http://www.agris.cz/clanek/188914>

³⁶ STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV: *Uvádění doplňků stravy do oběhu* [online], k 16.1.2018. <http://www.szu.cz/tema/bezpecnost-potravin/dopluky-stravy-1>

³⁷ SURFACHEM: Sheffcoat Clear PVA02 [online], k 11.2.2018.
<http://www.surfachem.com/sheffcoat-clear-pva02>

³⁸ BIOGRUND: *AquaPolish[®] MS* [online], k 6.1.2018.
<http://www.biogrund.com/?id=38>