

University of Groningen

## Enkele aspecten van de formulering en bereiding van tabletten met direct comprimeerbare vulbindmiddelen

Bolhuis, Gerad Klaas

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1978

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Bolhuis, G. K. (1978). *Enkele aspecten van de formulering en bereiding van tabletten met direct comprimeerbare vulbindmiddelen*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 bevat een algemene inleiding over het tablet, waarbij een overzicht wordt gegeven van de geschiedenis van het tablet, de opname in farmacopees, de bereiding van tabletten, instrumentatie van tabletteermachines en het onderzoek aan tabletten.

In hoofdstuk 2 is een literatuuroverzicht opgenomen over directe compressie van farmaca en hulpstoffen tot tabletten. De vóór- en nadelen van directe compressie ten opzichte van het tableteren na voorafgaand granuleren worden beschreven. De belangrijkste eigenschappen, die grondstoffen voor directe compressie dienen te bezitten zijn goede stromings- en bindingseigenschappen. Er wordt een overzicht gegeven van de factoren, die deze eigenschappen kunnen beïnvloeden. De meest gebruikte vulbindmiddelen voor directe compressie worden besproken. Daar bij directe compressie vrijwel altijd smeermiddelen nodig zijn, worden ook smeermiddelen en het mechanisme van de smering tijdens compressie behandeld.

In hoofdstuk 3 worden de resultaten beschreven van een vergelijkend onderzoek naar de geschiktheid voor directe compressie van de vulbindmiddelen microkristallijne cellulose (Avicel PH 101 en Avicel PH 102), microfijne cellulose (Elcema G 250), direct comprimeerbaar zetmeel (STA-Rx 1500), amylose V, calcium-monowaterstoffosfaat dihydraat (Emcompress), gesproeidroogde maltose-glucose (Emdex), glucose monohydraat, lactose anhydraat, lactose extra fijn kristallijn (E.F.K.) en gesproeidroogde lactose. Hiertoe zijn de hulpstoffen na mengen met 0,5% magnesiumstearaat en zo mogelijk ook zonder smeermiddel m.b.v. een geïnstrumenteerde excenterpers bij verschillende compressiekrachten getabletteerd. De onderzochte tabletteer- en tableteigenschappen zijn: variatiecoëfficiënt van compressiekracht, smeercoëfficiënt, uitwerpkraft, variatiecoëfficiënt van tabletgewicht, breukvastheid en uiteenvaltijd. Indien gesmeerd met 0,5% magnesiumstearaat kunnen de onderzochte hulpstoffen worden ingedeeld in twee groepen: desintegrerende vulbindmiddelen met in het algemeen slechte stromingseigenschappen (de celluloses en zetmeelprodukten) en goedstromende vulbindmiddelen, die niet desintegreren (Emcompress) of desintegreren door oplossen (de glucose- en lactoseprodukten).

In hoofdstuk 4 worden vulbindmiddelen uit de groep met desintegratie-eigenschappen gecombineerd met vulbindmiddelen uit de groep met goede stromingseigenschappen met het doel de eigenschappen voor directe compressie te optimaliseren. Combinatie van hulpstoffen blijkt te kunnen resulteren in een synergistisch of een antagonistisch gedrag t.o.v. de breukvastheid en/of de desintegratie van uit de mengsels verkregen tabletten. Een antagonistisch effect wordt gevonden voor mengsels van Avicel PH 101 met snel oplopende hulpstoffen zoals glucose monohydraat, Emdex en lactose anhydraat; combinatie met Emcompress of lactose E.F.K. levert mengsels op met optimale eigenschappen voor directe compressie.

Hoofdstuk 5 beschrijft de penetratie van iso-octaan en van water in tabletten van resp Avicel PH 101, Emcompress en Emdex alsmede de penetratie van water in tabletten bestaande uit mengsels van Avicel PH 101 met Emcompress of Emdex. De penetratie van iso-octaan verloopt volgens de Washburn-vergelijking en wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van 0,5 of 1,0% magnesiumstearaat in de tabletten. De aanwezigheid van

het hydrofobe magnesiumstearaat heeft een remmende invloed op de penetratie van water in de tabletten. Deze remmende invloed is kleiner voor stoffen, die onder druk fragmenteren, zoals Emcompress. Avicel PH 101- tabletten, zowel met als zonder magnesiumstearaat, worden snel door water gepenetreerd, zelfs indien de porositeit van de tabletten laag is. Dit wordt veroorzaakt door het verbreken van waterstofbruggen en de daardoor ontstane verwijding van poriën tijdens het penetratieproces, waardoor voor Avicel PH 101- tabletten de verhouding tussen gepenetreerd volume en berekend porievolume tot 20 kan oplopen. Deze unieke eigenschap van Avicel wordt echter onderdrukt bij aanwezigheid van zeer goed oplosbare en snel oplossende stoffen zoals glucose, waardoor een antagonisme in desintegratiegedrag optreedt bij tabletten, die bij compressiekrachten boven 10 kN zijn geslagen. De snelle desintegratie van tabletten, samengesteld uit mengsels van Avicel PH 101 en een onoplosbare stof zoals Emcompress, is het gevolg van de snelle penetratie van water in deze tabletten.

Hoofdstuk 6 beschrijft een onderzoek naar de invloed van de mengtijd op de eigenschappen van tabletten, gecomprimeerd uit mengsels van vulbindmiddelen met magnesiumstearaat als smeermiddel. Vele grondstoffen vertonen bij menging met magnesiumstearaat bij een toenemende mengtijd een afnemende binding onder compressie. Het effect hangt af van de aard van het vulbindmiddel, de concentratie en het gebruikte type van het magnesiumstearaat en de mengintensiteit. Ook andere smeermiddelen met een lamellaire structuur verslechteren de bindingseigenschappen van vulbindmiddelen, wanneer ze hiermee worden gemengd. Een concentratie aan magnesiumstearaat van 0,04 en 0,08% blijkt voldoende te zijn om de bindingseigenschappen van resp. amylose V en STA-Rx 1500 volledig te doen verdwijnen. Dit verschijnsel wordt veroorzaakt door het afschuiven van magnesiumstearaat van het kristaloppervlak, gevolgd door adhesie aan het substraat onder vorming van een film magnesiumstearaat tijdens het mengproces. De gevormde, hydrofobe film, die m.b.v. randhoekmetingen wordt aangetoond, kan van grote invloed zijn op de oplosnelheid van oplosbare componenten, zoals wordt geïllustreerd voor natriumchloride-magnesiumstearaat-mengsels.

In hoofdstuk 7 wordt het effect van mengen met colloïdaal siliciumoxyde (Aerosil 200) op de bindingseigenschappen van vulbindmiddelen zoals STA-Rx 1500 en natriumchloride onderzocht. Met name wordt de interactie van Aerosil en magnesiumstearaat tijdens het mengen bestudeerd. Uit de verkregen resultaten blijkt, dat de toevoeging van Aerosil de negatieve invloed van magnesiumstearaat op de breukvastheid van tabletten teniet kan doen, indien er 4 keer zoveel Aerosil 200 als magnesiumstearaat aanwezig is. Wanneer natriumchloride-magnesiumstearaatmengsels met Aerosil worden gemengd, daalt de randhoek van de mengsels. Ook de door magnesiumstearaat veroorzaakte verlaging van de oplosnelheid van natriumchloride-magnesiumstearaatmengsels wordt door toevoegen van Aerosil weer teniet gedaan. Met raster-elektronenmicroscopische opnamen en röntgenopnamen van de Cl- en Si-verdeling kan de interactie van magnesiumstearaat en Aerosil 200 tijdens mengen worden geïllustreerd. De foto's tonen aan, dat sferische deeltjes bestaande uit Aerosil 200 en magnesiumstearaat worden gevormd, wanneer natriumchloridekristallen eerst met 0,5% magnesiumstearaat en daarna met 2,0% Aerosil 200 worden gemengd. Door een juiste mengvolgorde te kiezen kan een in de praktijk

gebruikelijke Aerosilconcentratie van 0,2% toch een remmende invloed uitoefenen op het nadelige effect van 0,5% magnesiumstearaat op de bindingseigenschappen van vulbindmiddelen.

In hoofdstuk 8 wordt m.b.v. raster-elektronenmicroscopische opnamen en Heckellijnen aangetoond, dat het effect, dat magnesiumstearaat heeft op de bindingseigenschappen van vulbindmiddelen, afhangt van het comprimeergedrag en het bindingsmechanisme van de vulbindmiddelen. Het effect is maximaal voor stoffen, die tijdens compressie volledig plastisch deformeren, zonder dat er fragmentatie optreedt, en binden door cohesie, zoals wordt geïllustreerd met amylose V. De mate van invloed op vulbindmiddelen, welke na plastische vloeï van de kristallen worden gebonden door "cold-bonding"-mechanismen, zoals voorkomt bij natriumchloride, hangt af van de mogelijkheid tot vorming van schone, smeermiddelvrije oppervlakken tijdens compressie. De bindingseigenschappen van stoffen die tijdens compressie sterk fragmenteren, zoals calciummonowaterstoffsfaat dihydraat, worden vrijwel niet beïnvloed na mengen met magnesiumstearaat.

In hoofdstuk 9 worden voor resp. een laag, een middelhoog en een hoog gedoseerd farmacon, onder gebruikmaking van direct comprimeerbare hulpstoffen, formuleringen samengesteld. De bereide mengsels worden gecompriëerd en onderzocht op stromings- en smeereigenschappen. De tabletten met resp. 5 mg prednison, 50 mg fenobarbital en 500 mg acetylsalicylzuur worden onderworpen aan onderzoek op gelijkmatigheid van gewicht, gelijkmatigheid van gehalte, breukvastheid, slijtage, uiteenvaltijd, oplosnelheid van het farmacon en stabiliteit (vooral de fysische) na 8 weken bewaren bij 20°C en een relatieve vochtigheid van resp. 50% en 85%. Uit de resultaten blijkt, dat met de kennis van de eigenschappen van farmaca, vulbindmiddelen en andere hulpstoffen, tabletformuleringen kunnen worden opgesteld, volgens welke tabletten met goede eigenschappen en een goede houdbaarheid kunnen worden bereid.

Hoofdstuk 10 geeft een overzicht van de gebruikte grondstoffen en hun leveranciers en beschrijft de algemeen gebruikte methoden.