proLékaře.cz | 5.5.2024

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Superrozvolňovadla ve farmaceutické technologii

Superdisintegrants used in pharmaceutical technology

Jan Gajdziok

Došlo 6. března 2018 / Přijato 16. března 2018

Souhrn

Rozvolňovadla jsou látky, které podporují rozpad pevné lékové formy v disolučním médiu nebo tělních tekutinách. Efektivní rozpad je předpokladem pro zajištění uvolnění účinné látky a její dobré biologické dostupnosti. V současnosti je uznáváno několik mechanismů působení rozvolňovadel, kdy v principu však jde o komplexní proces - většina látek působí rozpad na základě kombinace více mechanismů. Superrozvolňovadla jako inovativní pomocné látky umožňují efektivnější rozpad lékové formy v nižších koncentracích, aniž by měly negativní vliv na zpracovatelnost a mechanické vlastnosti finální lékové formy. V současné době se ve farmaceutické technologii uplatňují syntetická a modifikovaná (polosyntetická), v omezené míře i přírodní superrozvolňovadla, jejichž hlavní zástupce popisuje tento článek.

Klíčová slova: rozvolňovadla • superrozvolňovadla • pevné lékové formy • tablety • doba rozpadu • pomocné látky

Summary

Disintegrants are substances which promote disintegration of the solid dosage form in the dissolution medium or body fluids. Efficient disintegration is an important prerequisite for ensuring release of the active substance and its good bioavailability. Several mechanisms of disintegrants´ action are currently recognized, but disintegration is a complex process, and the majority of substances act by combining multiple mechanisms. Superdisintegrants as an innovative materials allow more efficient disintegration of the dosage form in lower concentrations, without any negative impact on processability and mechanical properties of the final dosage form. Currently are in pharmaceutical technology used synthetic, modified (semi-synthetic), and also natural superdisintegrants, whose main representatives discribes this article.

Key words: disintegrants • superdisintegrants • solid dosage forms • tablets • disintegration time • excipients

doc. PharmDr. Jan Gajdziok, Ph.D. (✉)
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita
Palackého třída 1946/1, 612 42 Brno
e-mail: gajdziokj@vfu.cz

Úvod

Rozvolňovadla jsou látky, které podporují rozpad pevné lékové formy (PLF) v disolučním médiu nebo tělních tekutinách. Efektivní rozpad je důležitým předpokladem pro zajištění dobré biologické dostupnosti léčiva v organismu. Perorální PLF by se měla v ideálním případě rozpadnout na primární částice, ze kterých je připravena, čímž se zvětší dostupná plocha a umožní se tak uvolňovaní léčivé látky[1)].

Mechanismy působení rozvolňovadel

V odborné literatuře je popisováno několik mechanismů působení rozvolňovadel. Obvykle se však jedná o komplexní proces, kdy většina látek působí rozpad PLF na základě kombinace níže popsaných principů.

Bobtnání

Bobtnání je primárním a nejrozšířenějším mechanismem působení rozvolňovadel. Při kontaktu s vhodným médiem začínají částice rozvolňovadla bobtnat, až naruší soudržnost ostatních pomocných látek a způsobí tak rozpad PLF. Bobtnáním jako dominantním mechanismem působí např. sodná sůl glykovaného škrobu nebo sliz z jitrocele[2)].

Vzlínání

Zvýšenou porozitou výlisků díky nižšímu zhutnění a omezené soudržnosti částic se vytvářejí v tabletě kanálky kapilárních rozměrů, kterými mohou prostupovat kapaliny. Po vložení tablety do vhodného média kapalina penetruje do výlisku, kde nahradí v pórech molekuly vzduchu. Intramolekulární vazby slábnou a tableta se rozpadá. Důležitým předpokladem tohoto mechanismu rozpadu je pórovitost a nízké mezipovrchové napětí mezi vodnou a pevnou fází[3)]. Především tímto mechanismem působí např. krospovidon a sodná sůl kroskarmelosy[4)].

Deformace

Tento fenomén ovlivňující rozpadavost PLF se vztahuje především ke škrobovým zrnům. Obecně jsou škrobová zrna považována za elastická. Při působení tlaku jsou deformována a při přerušení jeho působení mají tendenci se vracet do původního tvaru. V průběhu zhutňování získávají škrobová zrna energii, která způsobuje, že po

proLékaře.cz | 5.5.2024

částečné relaxaci zrn ztrácí PLF pevnost a při kontaktu s vodou dochází ke zkrácení doby rozpadu[4, 5].

Působení odpudivých sil částic rozvolňovadla
Při rozpadu PLF se setkáváme i s využitím repulzních sil působících mezi částicemi. Tento mechanismus vysvětluje rozpad lékových forem tvořených z nebobtnajících částic, kdy při kontaktu s vodou dochází k rozrušení vodíkových vazeb, které drží PLF pohromadě. Vodné médium proniká do PLF přes póry a je vedeno z jedné částice na druhou přes vytvořenou síť, čímž vytváří významný tlak. Mechanismem rozpadu jsou tedy odpudivé síly mezi částicemi rozvolňovadla za přítomnosti vody. Tento mechanismus rozpadu se uplatňuje vedle fenoménu deformace, např. při použití škrobových zrn jako desintegračního činidla[2, 6].

Enzymatická reakce
Enzymy přítomné v organismu mohou přispět k rozpadu PLF. Narušují vazebné síly a způsobují tak rychlejší rozpad. Ten je podmíněn buď tlakem vyvolaným bobtnáním, nebo zrychlenou absorpcí vody, která vede k enormnímu zvětšování objemu materiálu[2]. Tímto mechanismem přispívá k rozpadu tablety např. škrob (amylasy), mikrokrystalická celulosa (celulasy), želatina (proteasy) a sukrosa (invertasy)[7].

Působení tepla uvolněného smáčením exotermického rozvolňovadla
Pokud se rozvolňovadlo s exotermickými vlastnostmi dostane do kontaktu s vodou, vznikne díky kapilární expanzi vzduchu uvnitř PLF lokalizované napětí, které následně přispěje ke zrychlenému rozpadu. Tento mechanismus je v podstatě omezen pouze na škroby, většina moderních rozvolňovadel působí jiným způsobem[7].

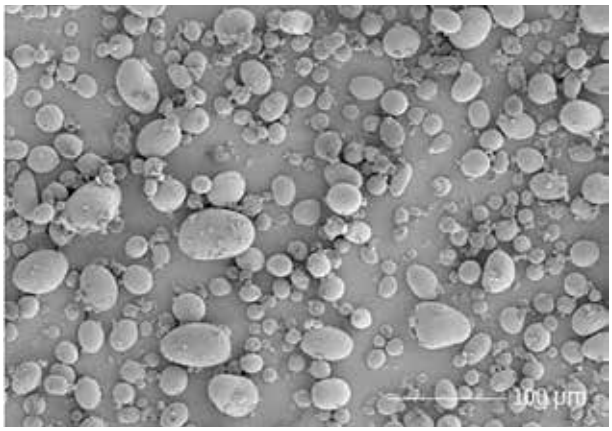
Uvolnění plynů
K uvolnění CO_2 ve vodě (efervescentní reakce) dochází díky interakci mezi kyselinou (nejčastěji vinnou nebo citronovou) s uhličitany alkalických kovů. Vytváří se tak uvnitř PLF tlak, který usnadní její rozpad. Vzhledem k tomu, že jsou tato rozvolňovadla citlivá na vlhkost a teplotu, je při přípravě nutná kontrola prostředí. Tento mechanismus rozpadu je primárně používán u šumivých PLF, které se rozpouštějí ve vodě těsně před aplikací[7].

Superdesintegranty

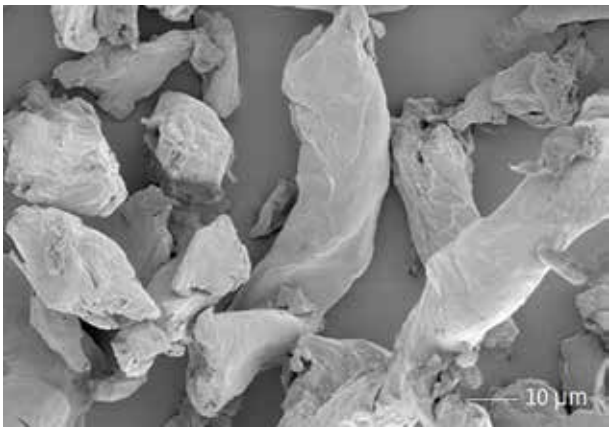
Koncem sedmdesátých a začátkem osmdesátých let 20. století se začala používat nová skupina rozvolňovadel, tzv. superrozvolňovadla (superdesintegranty). Tyto látky umožňují efektivnější rozpad PLF v nižších koncentracích. Ve srovnání s klasickými rozvolňovadly nemají díky lepší stlačitelnosti a lisovatelnosti negativní vliv na mechanické vlastnosti PLF. Historicky prvním zástupcem této inovativní skupiny pomocných látek byla *sodná sůl glykovaného škrobu*, dále následovala *sodná sůl kroskarmelosy* a *krospovidon*[8].
V současné době se ve farmaceutické technologii uplatňují především syntetická a modifikovaná (polosyntetická), v omezené míře i přírodní superrozvolňovadla. Mezi výhody syntetického superdesintegrantu lze zařadit především vyšší účinnost již v nižších koncentracích a minimální negativní vliv na zpracovatelnost práškové směsi. Nevýhodou syntetických látek může být jejich vyšší hygroskopicita. Mezi výhody přírodních superdesintegrantů lze zařadit: relativně nízkou cenu, velmi dobrou dostupnost z obnovitelných zdrojů a minimální toxicitu[2, 9].

Modifikovaná a syntetická superrozvolňovadla

• *Sodná sůl glykovaného škrobu*
Jde o bílý hygroskopický materiál sestávající z aglomerovaných částic nepravidelného tvaru (obr. 1). Chemicky se jedná o sodnou sůl částečně O-karboxymethylovaného škrobu zesíťovaného fyzikální dehydratací. Při výrobě je nejčastěji používaný bramborový škrob karboxymethylovaný reakcí s chloracetátem sodným v bezvodém alkalickém prostředí (obvykle denaturovaném ethanolu či



Obr. 1. Sodná sůl glykovaného škrobu (zvětšení 300krát)[11]



Obr. 2. Struktura sodné soli kroskarmelosy (zvětšení 1000krát)[15]

proLékaře.cz | 5.5.2024

Tab. 1. Vlastnosti některých komerčně dostupných forem krospovidonů

Obchodní název	Sypná hustota (g/ml)	Setřesná hustota (g/ml)	Měrný specifický povrch (m^2/g)
normální			
Kollidon® CL	0,35	0,45	0,95
Polyplasdone™ X	0,20	0,30	0,85
mikronizovaný			
Kollidon® CL-M	0,20	0,30	2,37
Polyplasdone™ XL-10	0,30	0,50	1,00

methanolu) a následně je neutralizován. Stupeň zesíťování, míra karboxymethylace a čistota konečného produktu ovlivňují jeho fyzikální vlastnosti a zároveň také efektivitu. Tu představuje schopnost rychle přijímat vodu bez tvorby gelu, který by mohl bránit okamžitému rozpouštění PLF[4, 10)].

Doporučená koncentrace použití jako rozvolňovadla v tabletách se pohybuje v rozmezí 2–8 %. K rozpadu PLF dochází následkem rychlého příjmu vody vedoucímu k prudkému bobtnání[5)]. Jeho účinnost na rozdíl od mnoha jiných rozvolňovadel negativně neovlivňují hydrofobní pomocné látky (především kluziva) přítomné v tabletě. Také zvyšující se lisovací tlak nemá negativní dopad na dobu rozpadu. Zatímco přírodní předsušené škroby při bobtnání ve vodě zvětšují svůj objem v rozsahu 10–20 %, v případě modifikovaných škrobů je to 200 až 300 %[9)]. Z hlediska inkterakcí je potřeba brát v úvahu fakt, že se jedná o sodnou sůl, může tedy interagovat s léčivými látkami typu slabé zásady. Známá je interakce s norfloxacinem, kde přítomnost této látky ve formulaci zhoršuje jeho fotostabilitu. Sodná sůl glykovaného škrobu je dále inkompatibilní např. s kyselinou askorbovou[8, 12)].

• *Sodná sůl kroskarmelosy*

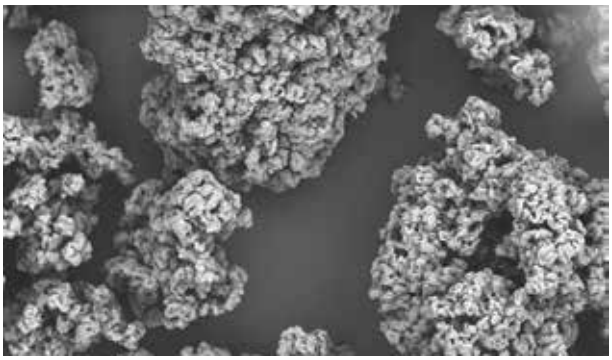
Jedná se o bílý nebo našedlý prášek, prakticky nerozpustný v acetonu, v ethanolu a v toluenu[13)]. Sodná sůl kroskarmelosy (obr. 2) je síťovaný polymer karboxymethylcelulosy. Připravuje se máčením celulosy, v roztoku hydroxidu sodného za vzniku meziproduktu, který reakcí s monochloroacetátem sodným dává vznik sodné soli karmelosy. Přebytek monochloroacetátu pomalu hydrolyzuje na kyselinu glykolovou. Kyselina glykolová pak přemění část karboxymethyl skupin polymeru na volné kyseliny a katalyzuje tvorbu příčných vazeb. Sodnou sůl kroskarmelosy tvoří dlouhá úzká vlákna, která mohou formovat hydrofilní kanálky napomáhajících absorpci a distribuci vody hluboko dovnitř PLF. Síťováním vzniká hydrofilní vysoce absorpční materiál nerozpustný ve vodě s výbornou schopností bobtnat a s dobrými možnostmi vzlínání, který při kontaktu s vodou může zvětšit 4–8krát svůj objem[5, 8, 14)].

Jako rozvolňovadlo bývá v tabletách používána v koncentraci 1–5 %, přičemž pro přímé lisování je obvykle dostatečné rozmezí již 1–3 %.

Sodná sůl kroskarmelosy má aniontový charakter, může tedy dojít k nežádoucím interakcím s látkami s kladným nábojem, což musí být zohledněno i při návrhu formulace[16)]. Sodná sůl kroskarmelosy je inkompatibilní se silnými kyselinami a solemi těžkých a jiných kovů (hliník, rtuť, zinek)[12)]. V několika experimentálních pracích byl publikován negativní vliv času na disoluci tablet obsahujících kroskarmelosu jako superrozvolňovadlo z důvodu snížení jejich absorpčních schopností[17)].

• *Krospovidon*

Krospovidon je bílý nebo nažloutle bílý prášek nebo vločky. Je hygroskopický, prakticky nerozpustný ve vodě, v lihu 96% a v dichlormethanu[13)]. Tvoří ho zesíťovaný homopolymer N-vinyl-2-pyrrolidonu[5)]. Vyrábí se reakcí acetylenu a formaldehydu za přítomnosti katalyzátoru, kdy vzniká 2-butin-1,4-diol, který je následně hydrogenován na 1,4-butandiol a cyklodehydrogenován na butyrolakton. Ten reaguje s amoniakem za vzniku pyrrolidonu. Dále dochází k jeho vinylaci působením acetylenu a vzniklý monomer N-vinylpyrrolidonu přechází „popcorn“ polymerizací (vznik nerozpustných



Obr. 3. Struktura povrchu částic krospovidonu (zvětšení 1000krát)[20)]

proLékaře.cz | 5.5.2024

síťovaných polymerních zrn) na krospovidon[12, 18, 19]. Pro farmaceutické účely jsou používány různé druhy krospovidonů, které se liší velikostí jednotlivých částic a tokovými vlastnostmi (tab. 1)[12, 18].
Mechanismus účinku je založený na kombinaci bobtnání a vzlínání. Částice jsou porézní (obr. 3) a usnadňují průnik kapaliny do PLF. Vzhledem k vysoké hustotě kapilární sítě krospovidon rychle poutá vodu bez tvorby gelu, který by mohl zpomalit rozpad. Používá se především při přímém lisování tablet v koncentraci 2–5 %, ale i v suché či vlhké granulaci[5].

• *Nízko-substituovaná hyprolosa*
Nízko-substituovaná hyprolosa je bílý nebo nažloutlý prášek nebo granule bez zápachu a chuti, ve vodě se nerozpouští, ale bobtná, je prakticky nerozpustná v ethanolu a étheru. Získává se reakcí alkalické celulosy s propylenoxidem za zvýšené teploty[12].
Nízko-substituovaná hyprolosa (L-HPC) se používá v perorálních lékových formách, a to především jako rozvolňovadlo a pojivo pro tablety a granuláty připravované metodou vlhké nebo suché granulace. V současné době se často využívá jako rozvolňovadlo u tablet s rychlým rozpadem připravených přímým lisováním[12].
Odlišnost od běžné hyprolosy spočívá v nízkém podílu O-hydroxypropylových skupin na glukosových podjednotkách celulosy. Díky této odlišnosti je L-HPC ve vodě nerozpustná a vzhledem ke své schopnosti bobtnat ve vodě je její použití jako rozvolňovadla v koncentraci od jednotek procent až do 15 a více % vysoce efektivní. L-HPC má velmi dobrou stlačitelnost, jejím přidáním do tabletovací směsi je možné získat tablety s pevností podobnou tabletám obsahujícím mikrokrystalickou celulosu. Další výhodnou vlastností L-HPC je zabránění víčkování tablet při lisování, díky propleteným vláknům, která snižují zbytkový lisovací tlak[21].
Na trhu se vyskytuje několik typů nízko substituované hyprolosy lišící se velikostí částic, tvarem částic a stupněm substituce. Pro funkci rozvolňovadla je za nejvhodnější považován typ s větší velikostí částic a vyšším zastoupením hydroxypropylových skupin[21].

• *Předbotnalý škrob*
Vyskytuje se jako bílý nebo špinavě bílý prášek se středně hrubými až jemnými zrny, bez zápachu s nevýraznou chutí[12]. Připravuje se z kukuřičného škrobu, který se podrobí fyzikální kompresi při vysoké vlhkosti, přičemž se zvýší teplota a následně dojde k předbobtnání. Výsledný produkt se skládá jak z jednotlivých škrobových zrn, tak z agregátů škrobových zrn vázaných na hydrolyzovaný škrob. Během výrobního procesu některé z vodíkových vazeb mezi amylosou a amylopektinem zaniknou, takže výsledný produkt obsahuje 5 % volné amylosy, 15 % volného amylopektinu a 80 % nemodifikovaného škrobu. Volný amylopektin poskytuje rozpustnost ve studené vodě a vazebné vlastnosti, zatímco volná amylosa a nemodifikovaný škrob jsou zodpovědné za desintegrační vlastnosti[22].
Díky výhodným vlastnostem je používán jednak v přímém lisování, ale také je možné jeho použití při vlhké granulaci, kde plní funkci pojiva díky volnému amylopektinu. Tím, že plní několik funkcí – pojivo, rozvolňovadlo, mazadlo, a plnivo, eliminuje potřebu dalších pomocných látek. V roli efektivního rozvolňovadla je dostačující v koncentraci 5–10 % a dominantním mechanismem účinku je bobtnání[8, 22].

• *Polakrilin draselný*
Polakrilin draselný je volně tekoucí prášek, krémovité barvy, bez chuti a zápachu, vodné disperze mají chuť nahořklou[12]. Jedná se o slabě kyselou katexovou iontoměničovou pryskyřici používanou jako superrozvolňovadlo v orodispergovatelných tabletách. Chemicky jde o částečnou draselnou sůl zesítěného kopolymeru kyseliny methakrylové s divinilbenzenem[23]. Představuje efektivní rozvolňovadlo již v nízkých koncentracích jak v hydrofilních, tak v hydrofobních PLF. Při použití polakrilinu draselného jako superrozvolňovadla je jeho optimální množství 0,5–10 %. Mezi výhody jeho použití lze zařadit kompatibilitu s běžně užívanými léčivy a pomocnými látkami a dobrou mechanickou pevnost PLF. Kromě enormního bobtnání je důležitým mechanismem rozpadu PLF s polakrilinem vzlínání a kapilární aktivita[23, 24].

Přírodní superrozvolňovadla
V dnešní době se výzkum v oblasti přírodních superrozvolňovadel zabývá především různými polysacharidy[25]. Patří mezi ně rostlinné polysacharidy – např. sójový, rostlinné gumy a slizy, dále polysacharidy řas a mikroorganismů.

• *Sójový polysacharid*
Sójová hemicelulosa je extrahována ze sójové vlákniny, která je složena z celulosových a necelulosových jednotek nacházejících se ve vnitřní stěně sójový bobů rostliny sója luštinatá (*Glycine max)*. Při zpracovávání sóji se pro různé účely oddělují triglyceridy a proteiny, zbytek pak tvoří sójový polysacharid využívaný farmaceutickým a potravinářským průmyslem. Složení sacharidových jednotek je proměnlivé, liší se procentuálním obsahem jednotlivých komponent. Všechny typy se skládají z galaktosy, arabinosy, galakturonové kyseliny, rhamnosy, fukosy, xylosy a glukosy. Ve farmaceutické technologii se používá jako superrozvolňovadlo v koncentraci 5–10 %[8].

• *Rostlinné gumy*
Rostlinné gumy a slizy tvoří skupinu polysacharidů, které bývají také označovány názvem hydrokoloidy. *Rostlinné gumy* (klovatiny) vylučují dřeviny při poranění jako ochranu před mikrobiální infekcí, zatímco *rostlinné slizy* se izolují extrakcí vodou zejména z rostlinných semen. Ve vodě bobtnají a částečně se rozpouštějí na viskózní tekutinu[26]. Po chemické stránce jde o polymery z více druhů monosacharidů (nejčastěji pentos a hexos) a jejich derivátů. Mohou být tvořeny homopolysacharidy

proLékaře.cz | 5.5.2024

(méně častý případ), které jsou složené pouze z jednoho druhu sacharidu, zejména xylosy či arabinosy, nebo heteropolysacharidy, které jsou složeny z různých typů sacharidů, zejména glukosy, galaktosy, arabinosy, rhamnosy, manosy, a často obsahují uronové kyseliny, zejména kyselinu galakturonovou nebo jejich soli[26, 27].

• *Sliz ze semen jitrocele vejčitého*
Psyllium nebo *Ispaghula* je obecný název pro několik druhů rostlin rodu *Plantago*, jejichž semena se používají komerčně k získání slizu přítomného v epidermu v koncentraci asi 30 %. Sliz patří mezi polysacharidy skládající se především z xylosy, arabinosy a galakturonové kyseliny[9, 28, 29]. Sušená semena se 48 hodin namáčejí v destilované vodě a poté se několik minut vaří pro úplné uvolnění slizu. Po přefiltrování materiálu se k filtrátu přidá aceton v poměru 1 : 1, aby došlo k vysrážení slizu[9]. Díky svým vlastnostem se může používat při přípravě gelů, suspenzí a u PLF může zastávat funkci pojiva nebo rozvolňovadla[29]. Sliz ze semen jitrocele vejčitého (*Plantago ovata)* má velmi dobré rozvolňovací vlastnosti, které zajišťují srovnatelný až o něco rychlejší rozpad než v případě syntetického krospovidonu[30].

• *Sliz ze semen řeřichy seté*
Rostlina *Lepidium sativum* (řeřicha setá), také známá jako *asaliyo*, má široké uplatnění nejen ve farmacii. Sliz získaný ze semen lze využít při přípravě tablet nebo suspenzí v roli rozvolňovadla či suspenzního činidla[28]. Jako rozvolňovadlo lze sliz ze semen řeřichy seté použít v koncentraci 2–14 % např. u orálně dispergovatelných tablet[29].

• *Sliz ze semen pískavice řecké seno*
Trigonella foenum-graecum (pískavice řecké seno) představuje jednoletou bylinu patřící do čeledi bobovitých *(Fabaceae)*. Její semena obsahují vysoké procento slizovitých látek, díky kterým se využívá nejen jako potravina, ale jako léčivá bylina. Sliz se v trávicím traktu nevstřebává, ale iniciuje střevní pohyby[28]. V roli rozvolňovadla (v koncentraci 1–6 %) lze sliz ze semen pískavice využít v přípravě rychle rozpustných/dispergovatelných tablet[31].

• *Sliz ze semen ibišku*
Sliz se získává z listů ibišku neboli čínské růže z čeledi slézovitých (*Malvaceae*). Sliz z listů ibišku, který může ve farmaceutické technologii plnit funkci superrozvolňovadla, se skládá ze sacharidů jako je L-rhamnosa, D-galaktosa, D-galakturonová kyselina a D-glukuronová kyselina[32]. Ve studii týkající se přípravy tablet s aceklofenakem se jako rozvolňovadlo použil sliz z listů ibišku nebo kroskarmelosa sodná sůl v koncentracích 2, 4, 6 a 8 % (w/w). Všechny vzorky tablet vyhovovaly lékopisným požadavkům a nejrychleji se rozpadaly tablety s 6% obsahem slizu, kde byl naměřený čas rozpadu nižší než v případě použití kroskarmelosy[32].

• *Guma guar*
Guma guar představuje neutrální polysacharid skládající se z galaktomananu, jehož hlavní složkou je D-galaktosa spojená s lineárním řetězcem (1,4)-D-manosových jednotek. Je to rozpustná vláknina vytvářející s vodou silně viskózní roztoky. Získává se z endospermu semen rostliny *Cyamopsis tetragonoloba* z čeledě bobovitých (*Fabaceae*). Ve farmaceutické technologii se používá v PLF především jako pojivo a rozvolňovadlo, v topických přípravcích pak jako zahušťovadlo, emulgátor a stabilizátor suspenzí. Je vhodná také pro přípravu matricových tablet s prodlouženým uvolňováním[9, 12].

• *Karajová guma*
Guma karaja (indická guma) je sušený exsudát ze stromů *Sterculia urens* (*Sterculiaceae*). Podobné vlastnosti mají gumy některých dalších druhů rodu *Sterculia* nebo *Cochlospernum*. Chemicky se jedná o kyselý polysacharid – glykanorhamnogalaktouronan. Hlavní řetězec tvoří střídající se jednotky L-rhamnopyranosy a D-galakturonové kyseliny, které jsou spojeny glykosidovými vazbami α-(1→4) a α-(1→2). Jednotky hlavního řetězce jsou substituovány β-D-galaktopyranosou a β-D-glukuronovou kyselinou nebo jsou nesubstituované. Je velmi špatně rozpustná ve vodě[28, 33].

• *Guma ze semen kasie obecné*
Cassia fistula jsou původem africké stromy, které se řadí do čeledi bobovitých (*Fabaceae*). Guma získaná ze semen kasie se chemicky skládá z β-(1→4) D-manopyranosových jednotek (hlavní řetězec) s náhodnou distribucí α-(1→6) D-galaktopyranosových jednotek jako postranní řetězec manosy (poměr manosa : galaktosa – 3 : 1)[34]. Karboxymethylace a karbamoylethylace vede ke zlepšení některých vlastností gumy, mezi které lze zařadit rozpustnost ve vodě, viskozitu a mikrobiální odolnost[35, 36].

• *Gellanová guma*
Jedná se o lineární aniontový extracelulární polysacharid s vysokou molekulovou hmotností, který vzniká činností bakterie *Pseudomonas elodea*. Základní opakující se jednotku polysacharidového řetězce tvoří tetrasacharid, skládající se z L-rhamnosy, kyseliny D-glukuronové a D-glukosy v molárním poměru 1 : 1 : 2[28].
Gellan se rozpouští ve vodě za vzniku vysoce viskózních roztoků již při nízké koncentraci. Je gelotvornou látkou. Používá se forma deacetylovaná nebo acetylovaná lišící se vlastnostmi hydrogelu, který vytváří. Gelovatění závisí na stupni acetylace. Nativní acetylovaný produkt tvoří měkké, pružné gely, deacetylovaný produkt tvoří gely tvrdé a křehké[33, 37]. Může zastávat funkci účinného rozvolňovadla, přičemž rozpad PLF je založen na principu okamžitého bobtnání gumy při kontaktu s vodou[28, 37].

Kombinace superrozvolňovadel
Kombinování různých pomocných látek je založeno na použití více látek zpracovaných definovaným způsobem

proLékaře.cz | 5.5.2024

do konečné lékové formy. Pomocné látky lze spolu buď jednoduše smíchat (fyzikální směsi), nebo použít moderní kombinace připravené již při výrobě samotným výrobcem metodou společného zpracování (co-processing)[38].

• *Fyzikální směsi rozvolňovadel*
Efektivita superrozvolňovadel sodné soli glykovaného škrobu, kroskamelosy a krospovidonu zapracovaných jednoduchým mísením v různých kombinacích se zkoumala u formulace systémů kapalina v pevné fázi pomocí vícenásobné regrese. Z výsledků vyplynulo, že se zvyšujícím se množstvím krospovidonu se snižuje doba rozpadu a zrychluje se čas smáčení tablety. Také se ukázalo, že kombinace krospovidonu a sodné soli glykovaného škrobu vede ke zrychlení rozpadu tablety. Negativní vliv na dobu smáčení tablety měla kombinace sodné soli glykovaného škrobu a kroskamelosy[39].

• *Pomocné látky připravené metodou společného zpracování (co-processing)*
Tzv. co-processed excipienty jsou směsi více pomocných látek, které nejsou připraveny pouhým smísením jednotlivých složek, ale jsou zpracovány společně a vzájemně spolu interagují a doplňují své výhodné vlastnosti, případně překrývají nevýhodné[40]. Tyto excipienty jsou formulovány ko-krystalizací, ko-mletím, ko-srážením, sprejovým sušením a dalšími specifickými metodami určenými k výrobě konkrétních pomocných látek. Fyzikální vlastnosti, jako jsou velikost částic, tvar a hustota, se mohou u jednotlivých komponent lišit. Tyto faktory však mohou být metodou spoluzpracování dobře kontrolovány a ovlivněny a výsledný materiál následně vykazuje lepší vlastnosti, než kdyby byl připraven jednoduchým smísením složek, nebo byly jednotlivé pomocné látky použity samotné[38].
Testování byl podrobený např. společně zpracovaný materiál z krospovidonu a sodné soli kroskarmelosy v různých poměrech 1 : 1, 1 : 2, 1 : 3. Z výsledků provedených zkoušek vyplynulo, že vzorek obsahující 4 % sodné soli kroskarmelosy a krospovidonu (v poměru 1 : 1) měl nejlepší efekt na rozpad tablet a disoluci[41]. Dalším příkladem použití „co-processed" superrozvolňovadel může být studie popisující kombinaci krospovidonu a sodné soli glykovaného škrobu v tabletách s účinnými látkami ibuprofenem a cefixiem. Z výsledků této studie plyne, že tato kombinace má pozitivní vliv na rozpad i disoluční profily tablet[38].
Na trhu s farmaceutickými pomocnými látkami se dnes objevuje celá řada inovativních materiálů, které v sobě za pomoci spoluzpracování kombinují nejčastěji látky ze skupiny plniv, pojiv a superrozvolňovadel, které mají oproti fyzikálním směsím zlepšené tokové vlastnosti, sníženou hygroskopicitu a vynikající vazebné vlastnosti, a lze z nich připravit vysoce kvalitní PLF s vysokou stabilitou[42-47].

Závěr

Rozvolňovadla představují nedílnou součást většiny pevných lékových forem. V současné době již široce používané inovativní materiály v podobě vysoce efektivních superdesintegrantů podstupují další vývoj vycházející z principu spoluzpracování pomocných látek, s jasným cílem o zjednodušení procesu výroby pevných lékových forem v průmyslovém měřítku.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **Bhowmik D., Chiranjib B., Yadav J., Chandira R. M., Kumar S.** Emerging trends of disintegrants used in formulation of solid dosage form. Pharm. Lett. 2010; 2, 495–504.
2. **Mangal M., Thakral S., Goswami M., Ghai P.** Superdisintegrants: An updated review. Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2012; 2, 26–35.
3. **Roy D., Bhowmik D., Kumar K. S.** A comprehensive review on superdisintegrants used in orodispersible tablets. Indian J. Res. Pharm. Biotechnol. 2014; 2, 1297–1303.
4. **Mohanachandran P. S., Sindhumol P. G., Kiran T. S.** Superdisintegrants: An overview. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2011; 6, 105–109.
5. **Priyanka S., Vandana S.** A review article on: Superdisintegrants. Int. J. Drug Res. Technol. 2017; 3, 11.
6. **Guyot-Hermann A. M., Ringard D. J.** Disintegration mechanisms of tablets containing starches. Hypothesis about the particle-particle repulsive force. Drug Dev. Ind. Pharm. 1981; 7, 155–177.
7. **Naga A. T., Sambasiva R. A.** Traditional and emerging disintegrants: A review. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2013; 22, 205–212.
8. **Moreton R. CH.** Disintegrants in tableting. In: Augsburger L. L., Hoag S. W. (eds.) Pharmaceutical dosage forms – Tablets, 3rd ed. New York: Informa Healthcare 2008.
9. **Nagar P. K., Parvez N., Sharma P. K.** Superdisintegrants – current approach. J. Drug Deliv. Therapeutics. 2014; 4, 37–44.
10. **FE Pharma.** Superdisintegrants: Technical papers: Introduction to chemistry and performance. http://www.dfepharma.com/en/excipients/superdisintegrants/technical-documents.aspx (5. 3. 2016).
11. **Medicines complete.** Excipient: sodium starch glycolate (Glycolys). https://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/login.htm?uri=https%3A%2F%2Fwww.medicinescomplete.com%2Fmc%2Fexcipients%2F2012%2F1002062746.html (25. 4. 2016).
12. **Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C.** Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. Washington DC: American Pharmacists Association 2009.
13. **Ministerstvo zdravotnictví ČR.** Český lékopis 2009. Praha: Grada Publishing 2009.
14. **Zhao N., Augsburger L. L.** The influence of swelling capacity of superdisintegrants in different pH media in the dissolution of hydrochlorothiazide from directly compressed tablets. AAPS PharmSciTech. 2005; 6, E120–E126.
15. **Medicines complete.** Excipient: croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol). https://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/login.htm?uri=https%3A%2F%2Fwww.medicinescomplete.com%2Fmc%2Fexcipients%2F2012%2F1002154757.html (25. 4. 2016).
16. **Bindra D. S., Stein D., Pandey, P., Barbour N.** Incompatibility of croscarmellose sodium with alkaline excipients in a tablet formulation. Pharm. Dev. Technol. 2014; 19, 285–289.
17. **Larsen J., Melander C.** Study of interaction between croscarmellose and escitalopram during sample preparation. Drug Dev. Ind. Pharm. 2012; 38, 1195–1199.
18. **Bühler V.** Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals, 1st ed. Berlin: Springer 2005.
19. **Prokopová I.** Makromolekulární chemie. 2. vydání. Praha: VŠCHT 2007.
20. **Basf S. E.** Products & Industries: Kollidon® CL-F. https://industries.BASF SE.com/en/Drug–Formulation/Kollidon–CL-F.html (1. 11. 2017).

proLékaře.cz | 5.5.2024

21. **Shin-Etsu Chemical.** Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose NF. http://www.elementoorganika.ru/files/lhpc.pdf (12. 4. 2017).
22. **Colorcon.** Product brochure: Starch 1500. https://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/Starch%201500/COLORCON_Starch_1500_Brochure_2008.01.15_Webiste.pdf (14. 8. 2017).
23. **Kaur A. L. P.** Superdisintegrants: An arising exemplar in orodispersible tablets. Int. J. Drug Res. Technol. 2015; 5.
24. **Bele M. H., Derle D. V.** Effect of polacrilin potassium as disintegrant on bioavailability of diclofenac potassium in tablets: A technical note. AAPS PharmSci Tech. 2012; 13, 756–759.
25. **Yadav N. D., Pingale P. L., Tatane, S. R.** Comparative study on effect of natural and artificial superdisintegrant in the formulation of fast dissolving aspirin tablet. J. Pharm. Res. 2010; 3, 1594–1597.
26. **Hřivna L.** Technologie sacharidů. Brno: Mendelova univerzita v Brně 2014.
27. **Biotox.** Slizy a kleje. http://www.biotox.cz/naturstoff/chemie/ch–sach–slizy.html (16. 5. 2016).
28. **Pawan P., Sudhir CH., Mayur P.** Natural superdisintegrants: Recent investigations and current approaches. Int. J. Pharm. Sci. 2012; 3, 2015–2026.
29. **Mehta D. M., Shelat P. K., Parejiya P. B., Patel A. J., Barot, B.** Investigations of Plantago ovata husk powder as a disintegrating agent for development of famotidine tablets. Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol. 2011; 4, 1412–1417.
30. **Shirsand S. B., Suresh S., Para M. S., Swamy P. V., Kumar, D. N.** Plantago ovata mucilage in the design of fast disintegrating tablets. Indian J. Pharm. Sci. 2009; 71, 41.
31. **Kumar M. U., Babu M. K.** Design and evaluation of fast dissolving tablets containing diclofenac sodium using fenugreek gum as a natural superdisintegrant. Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2014; 4, S329–S334.
32. **Shah V., Patel R.** Studies on mucilage from Hibiscus Rosa-Sinensis Linn as oral disintegrant. Int. J. App. Pharm. 2010; 2, 18–21.
33. **Velíšek J.** Chemie potravin. 1. vyd. Tábor: OSSIS 1999. 339 s.
34. **Shrivastava M., Kapoor V. P.** Seed galactomannana: An overview. Chem. Biodivers. 2005; 2, 295–317.
35. **Sharma B. R., Kumar V., Soni, P. L.** Carbamoylethylation of Cassia tora gum. Carbohydr. Polym. 2003; 54, 143–147.
36. **Soni P. L., Sharma P.** Cassia tora gum as viscosifier and fluid loss control agent in oil well drilling. India Patent Application No. 680/DEL/2000. 25. 7. 2000.
37. **Osmałek T., Froelich A., Tasarek S.** Application of gellan gum in pharmacy and medicine. Int. J. Pharm. 2014; 466, 328–340.
38. **Gohel M. C., Parikh R. K., Brahmbhatt B. K., Shah A. R.** Preparation and assessment of novel coprocessed superdisintegrant consisting of crospovidone and sodium starch glycolate: a technical note. AAPS PharmSciTech. 2007; 8, E63–E69.
39. **Vraníková B., Pavloková S., Gajdziok, J.** Experimental design for determination of effects of superdisintegrant combinations on liquisolid system properties. J. Pharm. Sci. 2017; 106, 817–825.
40. **Mirani G. A., Patankar P. S., Borole S. V., Pawar S. A., Kadam J. V.** Direct compression high functionality excipient using coprocessing technique: A brief review. Curr. Drug Deliv. 2011; 8, 426–435.
42. **Basf SE.** Products & Industries: Ludipress®. https://industries.basf.com/en/Drug–Formulation/Ludipress.html (18. 8. 2016).
43. **Avantor.** Performance Profile: PanExcea® MH300G. https://www.avantormaterials.com. (18. 8. 2016).
44. **F-Melt.** Product Information. http://www.f-melt.com/product/ (9. 8. 2017).
45. **Basf S. E.** Products & Industries: Ludiflash®. https://industries.basf.com/en/Drug–Formulation/Ludiflash.html (18. 8. 2017).
46. **Colorcon.** Product brochure: Starcap 1500®. http://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/excipients/capsules/starcap-1500 (14. 8. 2016).
47. **Bala R., Khanna S., Pawar P.** Polymers in fast disintegrating tablets – A review. Asian J. Pharm. Clin. Res. 2012; 8–14.