

## STUDIUM VLASTNOSTÍ VÝLISKŮ ZE SMĚSNÉHO SUCHÉHO POJIVA NA BÁZI $\alpha$ -LAKTOSY MONOHYDRÁTU A MIKROKRISTALICKÉ CELULOSY

MUŽÍKOVÁ, J., PÁLENÍK, L.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie

### SOUHRN

#### Studium vlastností výlisků ze směsného suchého pojiva na bázi $\alpha$ -laktosy monohydrátu a mikrokrystalické celulosy

Práce se zabývá studiem pevnosti a doby rozpadu výlisků ze směsného suchého pojiva MicroceLac®100. Pevnost a doba rozpadu tablet jsou testovány v souvislosti s faktory: lisovací síla, lisovací rychlost, přídavek stearanu hořečnatého, přídavek modelové účinné látky kyseliny askorbové. Použité lisovací síly byly 5, 6 a 7 kN, lisovací rychlosti 20 a 40 mm/min, koncentrace stearanu 0; 0,4 a 0,8 %, koncentrace kyseliny askorbové 25 a 50 %. S přidavkem stearanu klesala pevnost výlisků z MicroceLacu100 pro obě rychlosti lisování, ale při vyšší rychlosti byl pro 0,4% koncentraci pokles pevnosti výraznější. Doba rozpadu rostla s lisovací silou a s přidavkem stearanu, ale ve všech případech byla velmi krátká. Zvýšený přídavek kyseliny askorbové dále prohloubil pokles pevnosti výlisků a snížil dobu rozpadu i negativní vliv stearanu na ni. Doba rozpadu výlisků s 50% koncentrací kyseliny askorbové nerostla s lisovací silou.

**Klíčová slova:** MicroceLac®100 – stearan hořečnatý – kyselina askorbová – pevnost tablet v tahu – doba rozpadu

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 118–122

### SUMMARY

#### A Study of the Properties of Compacts from a Mixed Dry Binder on the Base of $\alpha$ -Lactose Monohydrate and Microcrystalline Cellulose

The paper studies the tensile strength and disintegration time of compacts from the mixed dry binder MicroceLac®100. Tensile strength and disintegration time of tablets were tested in connection with the following factors: compression force, compression rate, addition of magnesium stearate, addition of ascorbic acid, the model active principle. The compression forces employed were 5, 6, and 7 kN, compression rates, 20 and 40 mm/min, stearate concentration 0, 0.4, and 0.8%, ascorbic acid concentration, 25 and 50%. With increasing addition of the stearate, the strength of compacts from MicroceLacu100 was decreased for both compression rates, but with a higher rate, in a concentration of 0.4%, the decrease in strength was more marked. Disintegration time was increased with compression force and the addition of the stearate, but in all cases it was very short. Increased addition of ascorbic acid further intensified the decrease in the strength of compacts and decreased the disintegration time and the effect of the stearate on it. Disintegration time of compacts with ascorbic acid in a concentration of 50% did not increase with compression force.

**Keywords:** MicroceLac®100 – magnesium stearate – ascorbic acid – tensile strength of tablets – disintegration time

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 118–122

Má

### Úvod

Pro technologii výroby tablet přímým lisováním je důležité zvolit vhodné suché pojivo či směs suchých pojiv, která svými vlastnostmi nejlépe vyhoví požadované formulaci. Mezi tyto vlastnosti patří dobrá sypanost a lisovatelnost, inertnost, vyhovující parametry

získaných tablet, tedy hmotnostní stejnoměrnost, pevnost a oděr, doba rozpadu, disoluce<sup>1)</sup>. Pro splnění těchto požadavků se suchá pojiva často používají ve směsi, která se připraví prostým smísením anebo specifickým technologickým postupem. V těchto směsích jsou látky nakombinovány s cílem zvýraznit požadované vlastnosti jednotlivých komponent a zároveň

potlačit jejich nevýhody. Velmi populární v přímém lisování je směs  $\alpha$ -laktosy monokrystalické celulosy. Výsledkem této kombinace je silný synergistický efekt příznivě ovlivňující dobu rozpadu, pevnost tablet vzrůstá s procentuálním zastoupením mikrokrystalické celulosy ve výlisku <sup>2)</sup>. Velmi významná je také otázka ovlivnění těchto vlastností přídavkem hydrofobního mazadla, např. stearanu hořečnatého, bez kterého nelze směs s vysokým zastoupením přímo lisovatelné laktosy lisovat, neboť se lepí na trny a výlisek nelze lehce vysunout z matrice. Je známo, že pevnost výlisků z plasticky deformovatelných suchých pojiv, jakým je mikrokrystalická celuloza, je přídavkem mazadla snižována. U suchých pojiv lisujících se drcením částic k poklesu pevnosti výlisků nedochází. Mezi tyto patří přímo lisovatelné laktosy <sup>3)</sup>. Tato skutečnost opět poukazuje na výhodnost použití směsi mikrokrystalické celulosy a přímo lisovatelné laktosy. Komerčně vyráběným suchým pojivem, které se z těchto dvou látek skládá, je MicroceLac<sup>®</sup>100, jenž vyrábí německá firma Meggle. Toto suché pojivo obsahuje 75 %  $\alpha$ -laktosy monohydrátu a 25 % mikrokrystalické celulosy.

Cílem této práce bylo studium vlastností výlisků z této látky v souvislosti s faktory: lisovací síla, lisovací rychlost, přídavek stearanu hořečnatého a přídavek modelové účinné látky kyseliny askorbové. Sledovanými parametry tablet byla jejich pevnost a doba rozpadu.

---

## POKUSNÁ ČÁST

---

### Materiál

MicroceLac<sup>®</sup>100 – 75 %  $\alpha$ -laktosy monohydrátu a 25 % mikrokrystalické celulosy (Meggle GmbH, Wasserburg, SRN), stearan hořečnatý (Acros organics, New Jersey, USA), Acidum ascorbicum (Northeast General Pharmaceutical Factory, Čína)

### Příprava tabletovin a tablet

Pro hodnocení vlivu přídavku mazadla stearanu hořečnatého na vlastnosti tablet z MicroceLacu 100 byly připraveny směsi suchého pojiva s 0, 0,4 a 0,8% koncentrací stearanu. Látky byly míseny po dobu 5 minut v mísící krychli KB 15S firmy Erweka.

Ve druhé fázi práce se hodnotily výlisky obsahující navíc modelovou účinnou látku ve dvou koncentracích. Touto látkou byla kyselina askorbová. Ze suchého pojiva MicroceLac 100 a kyseliny askorbové byly připraveny směsi v poměru 3:1 a 1:1 s přídavkem 0, 0,4 a 0,8 % stearanu hořečnatého. Nejprve byl mísen MicroceLac100 s kyselinou askorbovou po dobu 5 minut, následně byl přidán stearan hořečnatý a bylo míseno opět 5 minut.

Ze všech tabletovin se lisovalo 16 tablet na materiálovém testovacím stroji T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Tablety měly válcovitý tvar bez fazet o průměru 13 mm a hmotnosti 0,5 g. Lisovací rychlosti pro výlisky bez kyseliny askorbové byly 20 a 40 mm/min, s kyselinou askorbovou se testovaly výlisky jen při rychlosti 20 mm/min. Lisovací síly byly 5; 6 a 7 kN. Po zhodnocení výsledků se lisovala ještě směs s kyselinou askorbovou v poměru látek 1:1 a stearanem v koncentracích 0; 0,4 a 0,8% lisovací silou 14 kN.

### Měření pevnosti tablet a hodnocení citlivosti tabletovin na přídavek mazadla

Pevnost se hodnotila vždy u 10 tablet a to nejdříve za 24 hodin po vylisování. Měření se provádělo na Schleunigerově přístroji, který změřil rozměry tablet s přesností na 0,01 mm a destrukční sílu v N. Pevnost tablet v tahu byla vypočítána dle vzorce:

$$P = 2F / (\pi \cdot d \cdot h),$$

kde P je pevnost tablet v tahu (MPa), F je destrukční síla (N), d je průměr tablety (mm) a h je výška tablety (mm) <sup>4)</sup>.

Z průměrných pevností se spočítaly hodnoty LSR („lubricant sensitivity ratio“), které umožňují kvantifikovat a vzájemně porovnat citlivost tabletovin na přídavek mazadla.

$$LSR = (C_{su} - C_{sl}) / C_{su},$$

kde C<sub>su</sub> je pevnost tablet bez přídavku mazadla a C<sub>sl</sub> je pevnost tablet s mazadlem. Čím více se tato hodnota blíží hodnotě 1, tím víc je suché pojivo citlivé na přídavek mazadla z hlediska snížení pevnosti výlisků <sup>5)</sup>.

### Měření dob rozpadu tablet

Doba rozpadu byla hodnocena nejdříve za 24 hodin po vylisování vždy u 6 tablet. Měření bylo prováděno na přístroji pro stanovení doby rozpadu dle metody ČL 2002 v prostředí číštěné vody temperované na 37 °C ± 1 °C. Tableta byla považována za rozpadlou v okamžiku, kdy na síťce nezůstal žádný zbytek <sup>6)</sup>.

Výsledky pevností a dob rozpadu byly statisticky zpracovány pomocí počítačových programů Excel a Adstat. Průměrné hodnoty byly vyneseny do závislostí na lisovací síle.

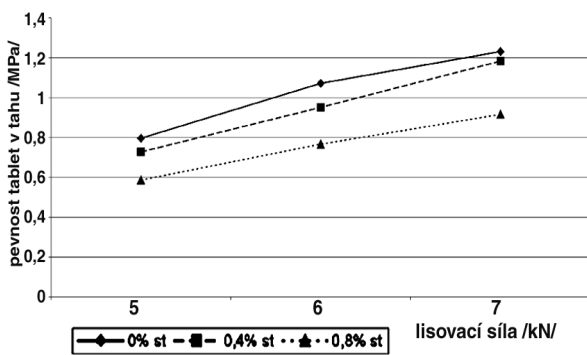
---

## VÝSLEDKY A DISKUZE

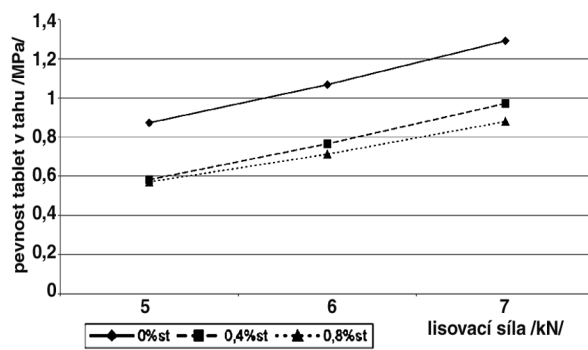
---

MicroceLac<sup>®</sup>100 je sprayově sušená směs obsahující 75 %  $\alpha$ -laktosy monohydrátu a 25 % mikrokrystalické celulosy. Tato látka se využívá jako suché pojivo pro přímé lisování. Plnivové vlastnosti laktosy a pojivové vlastnosti mikrokrystalické celulosy jsou spojeny do jedné pomocné látky zajišťující lepší tabletovací vlastnosti a zároveň nízkou cenu. Prakticky se látka využívá při výrobě tablet malých rozměrů, minerálních formulací, pastilek, přípravků s vysokou dávkou účinných látek a přípravků s mikronizovanou aktivní látkou disponující špatnými tokovými vlastnostmi. Mezi výhodné vlastnosti MicroceLacu100 patří výborná lisovatelnost a tokové vlastnosti. MicroceLac100 má lepší sypanost než fyzikální směs sprayově sušené laktosy a mikrokrystalické celulosy typu 102, čímž se dosáhne lepší hmotnostní stejnoměrnosti tablet a možnosti rychlejšího tabletování. Stálý poměr laktosy a mikrokrystalické celulosy vede ke konstantní pevnosti tablet <sup>7)</sup>.

Tato práce si kladla za cíl hodnotit pevnost a dobu rozpadu výlisků z čistého MicroceLacu100, jeho směsí se stearanem hořečnatým jako mazadlem a kyselinou askorbovou jako modelovou účinnou látkou. Lisovací síly pro testování látky byly voleny tak, aby se pevnos-



Obr. 1. Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle MicroceLac100 a stearan hořečnatý, lisovací rychlost 20 mm/min



Obr. 2. Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle MicroceLac100 a stearan hořečnatý, lisovací rychlost 40 mm/min

Tab. 1. Hodnoty LSR

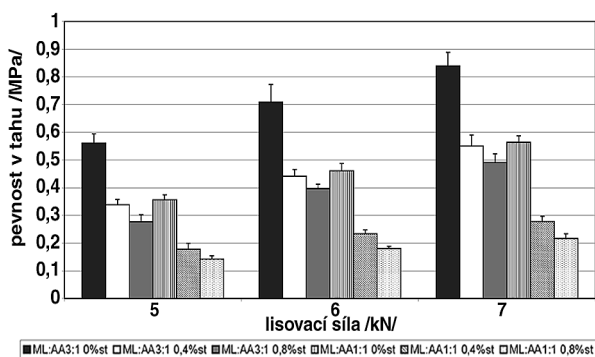
Tabletovina	lisovací síla (kN)	LSR	
		přídavek 0,4 % stearanu	přídavek 0,8 % stearanu
MicroceLac100 l.r. 20 mm/min	5	0,0864	0,2635
	6	0,1122	0,2845
	7	0,0392	0,2564
MicroceLac100 l.r. 40 mm/min	5	0,3325	0,3454
	6	0,2828	0,3325
	7	0,2481	0,3193
MicroceLac100 a kyselina askorbová 3:1, l.r. 20 mm/min	5	0,3963	0,5052
	6	0,3764	0,4395
	7	0,3444	0,4153
MicroceLac100 a kyselina askorbová 1:1, l.r. 20 mm/min	5	0,5006	0,6020
	6	0,4931	0,6082
	7	0,5074	0,6166

ti výlisků z MicroceLacu100 a látky se stearem pohybovaly co nejbližší optimálnímu rozmezí (0,56–1,11 MPa) <sup>8</sup>, konkrétně 5, 6 a 7 kN. U směsi bez kyseliny askorbové se použily dvě lisovací rychlosti, a to 20 a 40 mm/min. Použité koncentrace stearanu

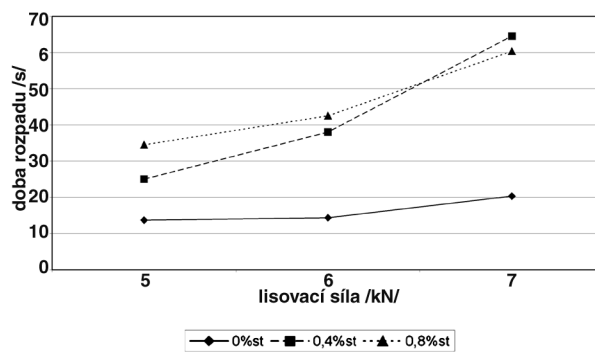
hořečnatého byly 0; 0,4 a 0,8 % a obsahy kyseliny askorbové 25 a 50 %.

První dva obrázky zachycují závislosti pevnosti tablet na lisovací síle pro MicroceLac100 s různou koncentrací stearanu hořečnatého pro dvě rychlosti lisování, a to 20 a 40 mm/min. S přídavkem stearanu klesá v obou případech pevnost, ale u vyšší rychlosti lisování je pokles pevnosti pro 0,4% koncentraci stearanu mnohem výraznější a zvyšuje se s rostoucí lisovací silou. 0,8% koncentrace stearanu při dvojnásobné rychlosti lisování pevnost výlisků již tak výrazně neovlivní, u lisovací síly 5 kN není dokonce v hodnotách pevnosti výlisků s 0,4 a 0,8% stearanu statisticky významný rozdíl.

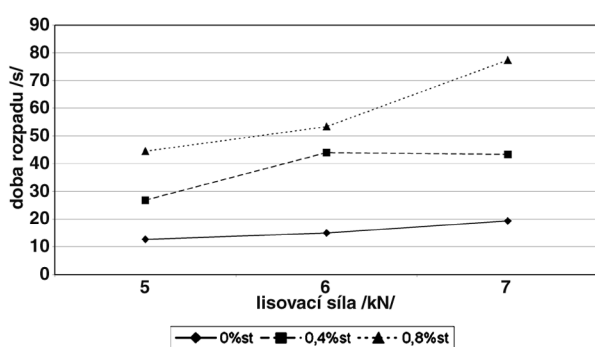
Tabletoviny s kyselinou askorbovou se lisovaly pouze rychlostí 20 mm/min. Obrázek 3 ukazuje závislosti pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro směsi MicroceLac100 a kyselina askorbová v poměru 3:1 a 1:1 různou koncentrací stearanu hořečnatého. Směs MicroceLacu 100 a kyseliny askorbové v poměru 3:1 bez stearanu poskytuje optimálně pevné výlisky pro všechny lisovací síly, což je dáno vyšším podílem mikrokrytalické celulózy. Pevnost výlisků ze směsi látek v poměru 1:1 bez mazadla je na spodní hranici optimální pevnosti jen u nejvyšší lisovací síly 7 kN. Zvýšený podíl kyseliny askorbové zapříčiňuje výrazný pokles pevnosti výlisků. Pro obě směsi platí, že přídavek 0,4% stearanu snižuje pevnost výlisků a rozdíl v hodnotách pevnosti se prohlubuje s rostoucí lisovací silou.



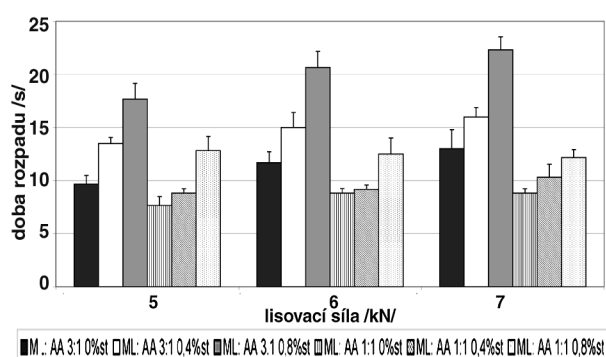
Obr. 3. Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle MicroceLac100 a kyselina askorbová 3:1 a 1:1



Obr. 4. Závislost doby rozpadu na lisovací síle MicroceLac100 a stearan hořečnatý, lisovací rychlost 20 mm/min



Obr. 5. Závislost doby rozpadu na lisovací síle MicroceLac100 a stearan hořečnatý, lisovací rychlost 40 mm/min



Obr. 6. Závislost doby rozpadu na lisovací síle MicroceLac100 a kyselina askorbová 3:1 a 1:1 st – stearan hořečnatý, ML – Microcelac100, AA – kyselina askorbová

Tab. 2. Hodnoty pevnosti, doby rozpadu a LSR

Tabletovina	lisovací síla (kN)	pevnost v tahu (MPa)	doba rozpadu (s)	hodnoty LSR
MicroceLac100	7	0,5641	8,83	
a kys. askorbová 1:1	14	0,9764	11,20	
MicroceLac100	7	0,2779	10,33	0,5074
a kys. askorbová 1:1, 0,4 % st	14	0,6310	16,50	0,3537
MicroceLac100	7	0,2163	12,17	0,6166
a kys. askorbová 1:1, 0,8 % st	14	0,5579	30,50	0,4287

Citlivost tabletovin na přidavek mazadla stearanu hořečnatého z hlediska snížení pevnosti výlisků byla hodnocena pomocí hodnoty LSR („lubricant sensitivity ratio“), která čím více se blíží 1, tím větší je citlivost na přidavek mazadla. Tyto hodnoty shrnuje tabulka 1. Z hodnot je patrný mnohem větší pokles pevnosti výlisků při vyšší rychlosti lisování, u lisovací síly 6 kN není dokonce statisticky významný rozdíl v citlivosti na přidavek mazadla u výlisků s koncentrací stearanu 0,4 % lisovaných rychlostí 40 mm/min a 0,8 % rychlostí 20 mm/min. Hodnoty u směsí s kyselinou askorbovou se zvyšují s přidavkem stearanu v rámci jedné koncentrace kyseliny askorbové. Samotná kyselina askorbová tyto hodnoty také zvyšuje, tzn., že prohlubuje pokles pevnosti výlisků.

Druhou zkouškou, které byly podrobeny výlisky z MicroceLacu100, jeho směsí se stearem hořečnatým a kyselinou askorbovou, byl rozpad tablet.

Obrázky 4 a 5 jsou závislosti dob rozpadu na lisovací síle pro MicroceLac100 s různou koncentrací stearanu hořečnatého pro dvě lisovací rychlosti 20 a 40 mm/min. Doba rozpadu roste s lisovací silou a s přidavkem stearanu, je ve všech případech velmi krátká, nejkratší je u výlisků ze samotného MicroceLacu100, tj. mezi 10 a 20 s. Nejdelší dobu rozpadu mají výlisky s 0,8 % stearanu lisované 7 kN lisovací rychlostí 40 mm/min, průměrná hodnota je 77,33 s. Pouze v případě této koncentrace stearanu se projevil vliv lisovací rychlosti, kdy vyšší rychlost lisování poskytuje pro všechny lisovací síly tablety s delší dobou rozpadu než mají výlisky lisované poloviční rychlostí. Obrázek 6 znázorňuje závislost doby rozpadu na liso-

vací síle u výlisků ze směsí MicroceLac100 s kyselinou askorbovou v poměrech 3:1 a 1:1 s různou koncentrací stearanu. V případě směsí s kyselinou askorbovou byla pro lisování využita pouze rychlost 20 mm/min. U směsi látek v poměru 3:1 roste doba rozpadu opět s lisovací silou a s přidavkem stearanu, ale pohybuje se převážně pouze mezi 10–20 s, tzn., že přidavek kyseliny askorbové snižuje dobu rozpadu a negativní vliv stearanu, neboť 0,8 % přidavek stearanu prodlouží dobu rozpadu mnohem méně než v případě samotného MicroceLacu100. Průměrné hodnoty dob rozpadu výlisků ze směsí látek v poměru 1:1 se pro koncentrace stearanu 0 a 0,4 % pohybují pod 10 s. Rozdíly dob rozpadu v rámci jedné lisovací síly pro různé koncentrace stearanu nejsou zdaleka tak významné jako v případě samotného MicroceLacu100. Doba rozpadu neroste s lisovací silou, rozdíly hodnot nejsou statisticky významné. Po výše uvedeném zjištění jsme se pokusili optimalizovat lisovací sílu, aby měly tablety optimální pevnost (0,56–1,11 MPa). Ze směsí s kyselinou askorbovou s MicroceLacem100 v poměru 1:1 se lisovaly ještě výlisky lisovací silou 14 kN. Výsledky pevností, dob rozpadu a hodnot LSR jsou uvedeny v tabulce 2, kde jsou pro porovnání uvedeny i hodnoty získané při lisovací síle 7 kN. Zdvojnásobením lisovací síly se pevnost výlisků dostala na spodní hranici optimální pevnosti, přičemž hodnoty LSR klesly, což značí, že citlivost směsi na přidavek mazadla se s rostoucí lisovací silou snižuje. Doba rozpadu vzrostla, ale ne příliš výrazně. Její hodnoty poukazují na případné praktické použití tablet jako perorálních tablet dispergovatelných v ústech.

Tato práce vznikla z grantové podpory MSM 111600001 a díky firmě Meggle GmbH, která poskytla vzorek testovaného suchého pojiva.

## LITERATURA

1. **Armstrong, N. A.:** Pharm. Technol. Europe, 1997; 9, 24-30.
2. **Bolhuis, G. K., Chowhan, Z. T.:** In: Pharmaceutical Powder Compaction Technology (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York Basel Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 484 až 486.
3. **Jaros, P. J., Parott, E. L.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 1984; 10, 259-273.
4. **Fell, J. T., Newton, J. M.:** J. Pharm. Sci., 1970; 59, 688-691.
5. **Bos, C. E., Bolhuis, H., Van Doorne, Lerk, C. F.:** Pharm. Weekbl., 1987; Sci. Ed. 9, 274-282.
6. Český lékopis 2002, 1. díl. Praha, Grada Publishing, a. s., 2002, s. 399.
7. MicroceLac®100, firemní lit. Meggle, dostupný na: <http://meggle.de/en/products/overview/content.html>. [cit. 2003-10-9]
8. **Belousov, V. A.:** Chim. Farm. ž., 1976; 10, 105-111.

Došlo 21. 6. 2004.

Přijato ke zveřejnění 20. 10. 2004.

PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.  
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
e-mail: muzikova@faf.cuni.cz

## Z ČINNOSTI FARMACEUTICKÝCH SPOLEČNOSTÍ

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE  
Ročník LIV – Číslo 3 – KVĚTEN 2005

### ● Ze zasedání výboru České farmaceutické společnosti

Dne 17. února 2005 se konalo na Farmaceutické fakultě VFU Brno první letošní zasedání výboru České farmaceutické společnosti (ČFS) ČLS JEP. Jednání vedl předseda ČFS prof. L. Jahodář, který shrnul činnost ČFS za období od minulé schůze. Informoval o probíhajících jednání s GR firmy Zentiva a.s. týkajících se konkrétní spolupráce s ČFS. Pro výroční souhrn činnosti ČFS zašlou sekce a spolky zprávu o jejich činnosti dr. P. Grodzovi.

V Brně se koná 12.–14. září 2005 na FaF VFU 34. konference Syn- téza a analýza léčiv 2005. Konferenci pořádají ČFS (sekce syntetických léčiv a sekce farmaceutické kontroly a bioanalytiky) a SFS (sekce farmaceutické chemie a sekce farmaceutické analýzy) ve spolupráci s FaF VFU Brno. Informace jsou k dispozici na internetové stránce [www.faf.vfu.cz](http://www.faf.vfu.cz).

Výbor navrhuje obnovení kontaktů s Českou farmakologickou společností ČLS JEP. Předseda ČFS bude kontaktovat předsedu České farmakologické společnosti a zjistí možnosti pořádat společné akce ovládnuté tématy „Nová léčiva“, „DURG“ apod.

Výbor ČFS předloží na základě výzvy MZ ČR návrhy na členy zkušebních komisí pro specializační obory farmaceutů, dané zákonem č. 95/2004 Sb., které poskytnou předsedové příslušných odborných sekcí.

V rámci zahraničních aktivit plánuje ČFS v roce 2005 účast na

mezinárodních kongresech FIP, EUFEPS, EAHP, ESCP. Předseda přislíbil a výbor souhlasí s účastí a spoluprací ČFS na připravovaném sjezdu v Marburgu, který jako „Joint Meeting Marburg 2006“ uspořádá Německá farmaceutická společnost. ČFS poskytne prostřednictvím sekretáře EUFEPS všem členským společnostem EUFEPS kontakty na jednotlivé předsedy sekcí ČFS, aby se v případě potřeby v rámci aktivit jednotlivých profesních farmaceutických skupin členů EUFEPS zlepšil kontakt.

V nové modernizované podobě byly ve spolupráci se společností Green Planet spuštěny webové stránky ČFS s dosavadní adresou [www.cfs-cls.cz](http://www.cfs-cls.cz)

Mezi další projednávané záležitosti patří souhlas výboru ČFS udělovat, v souladu se stanovami ČLS, čestné členství v ČFS i význačným osobám, které členy ČFS nejsou. Dr. P. Grodza informoval o přípravě nového časopisu Praktický lékárník. Výbor souhlasí, aby časopis vydáván ve spolupráci s ČFS, která k tomuto účelu poskytne své logo. Na příští schůzi se výbor bude zabývat informací a možnostmi kontaktů s představitelkou E.I.P.G. (European Industrial Pharmacists Group) dr. Jane Nicholson, která nabídla průmyslovým farmaceutům z naší ČFS možnost zastoupení ve výše uvedené evropské organizaci. Výbor souhlasí, aby sekce farmaceutických asistentů vyřizovala žádosti o zařazení akcí svých členů do kreditního systému. Tuto činnost za období 6 měsíců vyhodnotí. Výbor ČFS projednal došlé připomínky k novele zákona o léčivech, které předseda zaslal na MZ ČR.

Dále projednal další organizační záležitosti a došlou korespondenci.

P. Komárek