

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

DOMEN MATJAŽ

MAGISTRSKA NALOGA

MAGISTRSKI ŠTUDIJ INDUSTRIJSKE FARMACIJE

Ljubljana, 2017

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



DOMEN MATJAŽ

**NAČRTOVANJE SESTAVE IN SLOJEVITOSTI
OBLOŽENIH PELET ZA NAMEN TABLETIRANJA**

Magistrska naloga

**DESIGNING COATING COMPOSITION AND
STRATIFICATION OF DELAYED RELEASE PELLETS TO
PROMOTE TABLET COMPRESSION**

Master's thesis

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljal na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo pod mentorstvomizr. prof. dr. Roka Dreua, mag. farm.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem mentorjuizr. prof. dr. Roku Dreuu za vso strokovno pomoč in nasvete ter usmerjanje pri eksperimentalnem delu in pisanju magistrske naloge. Prav tako se zahvaljujem vsem ostalim zaposlenim na Katedri za farmacevtsko tehnologijo za koristne nasvete ter korektno sodelovanje. Zahvala starim staršem, ki so mi omogočili brezskrbno šolanje in študij. Hvala staršem in sestri za spodbude ter podporo. Hvala študijskim kolegom za prijetno preživete študijske dni, prijateljem in vsem ostalim, ki so mi kadarkoli pomagali.

Ustvarjeno delo posvečam preminulemu dedku Otu Matjažu v zahvalo za vse, kar je storil zame.

IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelal pod mentorstvomizr. prof. dr. Roka Dreua, mag. farm.

Domen Matjaž

KAZALO VSEBINE

KAZALO SLIK.....	III
KAZALO PREGLEDNIC.....	V
POVZETEK	VI
ABSTRACT	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV	X
1. UVOD.....	1
1.1 VEČENOTNE FARMACEVTSKE OBLIKE	1
1.1.1 Pelete kot osnova za večnotno farmacevtsko obliko	2
1.2 FILMSKO OBLAGANJE PELET	3
1.2.1 Vrste polimernih oblog za namen acidorezistence	5
1.3 VPLIVI RAZLIČNIH FORMULACIJSKIH IN PROCESNIH DEJAVNIKOV NA STISKANJE OBLOŽENIH PELET	5
1.3.1 Vpliv lastnosti nevtralnega peletnega jedra in velikosti pelet pri stiskanju	6
1.3.2 Ustrezne filmske obloge in mehčala.....	7
1.3.3 Blažilne pomožne snovi in obloge	10
1.3.4 Vpliv sile stiskanja na sproščanje učinkovine	12
1.3.5 Vpliv deleža obloženih pelet	13
1.4 SEGREGACIJA TABLETNE ZMESI IN TEHNOLOŠKE REŠITVE	13
1.4.1 Sprememba površine obloženih pelet.....	14
1.4.2 Oblaganje tablet s stiskanjem z enovitim postopkom oblaganja s stiskanjem ...	14
1.4.3 Večslojno oblaganje pelet s pomožnimi snovmi	15
1.5 PRIMERJAVA PROCESOV TABLETIRANJA IN KAPSULIRANJA.....	15
2. NAMEN IN NAČRT EKSPERIMENTALNEGA DELA	16
3. MATERIALI IN METODE	17
3.1. MATERIALI.....	17

3.2 APARATURE	21
3.3 METODE DELA	23
3.3.1 Oblaganje nevtralnih peletnih jeder z nadomestkom učinkovine – tartrazinom	23
3.3.2 Oblaganje pelet z acidorezistentnima polimeroma.....	25
3.3.3 Oblaganje acidorezistentnih pelet z disperzijo hidroksipropilmetil celuloze.....	28
3.3.4 Oblaganje obloženih pelet z disperzijo polietilen glikola	30
3.3.5 Oblaganje obloženih pelet s prahovi	31
3.3.6 Izdelava tablet z direktnim tabletiranjem večslojno obloženih pelet	35
3.3.7 Sproščanje in analitika večslojno obloženih pelet ter tablet.....	35
3.3.8 Fizikalno vrednotenje tablet	39
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	41
4.1 IZBOR USTREZNEGA RAZMERJA EUDRAGIT [®] -NIH POLIMEROV.....	44
4.2 VPLIV DELEŽA PELET IN EKSTRAPELETNE ZMESI NA TABLETIRANJE.	47
4.3 VPLIV SESTAVE VMESNIH OBLOG (HPMC, PEG)	50
4.4 VPLIV VELIKOSTI PELETNIH JEDER	54
4.5 VPLIV UPORABE RAZVLAŽEVALNIKA VSTOPNEGA ZRAKA	55
4.6 VPLIV HIDRODINAMSKIH POGOJEV NA PROFIL SPROŠČANJA	57
4.7 VREDNOTENJE SEGREGACIJE ZMESI ZA TABLETIRANJE.....	58
4.8 VPLIV OBLAGANJA S PRAHOVI	59
5. SKLEP	61
6. LITERATURA	63
PRILOGE	69

KAZALO SLIK

Slika 1: Enoetna FO (levo), večetna FO (desno).....	1
Slika 2: Koncept priprave tablet po novem postopku (zgoraj) in koncept priprave tablet po konvencionalnem postopku (spodaj) (povzeto po 30).....	11
Slika 3: Kemijska struktura tartrazina.....	17
Slika 4: Anionski kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata.....	18
Slika 5: V vodi netopen etilakrilat metilmetakrilat – Eudragit [®] NE 30 D.....	18
Slika 6: Kemijska struktura kopovidona.....	21
Slika 7: Shematski prikaz Wursterjeve komore z najpomembnejšimi konstrukcijskimi deli.	24
Slika 8: Shematski prikaz rotorske komore z najpomembnejši konstrukcijskimi deli.	33
Slika 9: Profili sproščanj formulacij F1 in F2 v primerjavi s P1 in P2 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 50 obr/min.	45
Slika 10: Profili sproščanj formulacij F3 in F4 v primerjavi s P1 in P2 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 50 obr/min.	46
Slika 11: Profili sproščanja formulacij F18, F19, F20 v primerjavi s P6 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min) – Cellets [®] 700 (večje pelete); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 100 obr/min.	48
Slika 12: Profili sproščanja formulacij F15 in F10 v primerjavi s P4 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min) – Cellets [®] 700 (večje pelete); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 100 obr/min.	49
Slika 13: Profili sproščanja formulacij F12 in F13 v primerjavi s P5 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min) – Cellets [®] 500 (manjše pelete); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 100 obr/min.	49
Slika 14: Razporeditev pelet P2 in P6 v različnih formulacijah z naraščajočim deležem obloženih pelet (F2 – 50 %, F4 – 60 %, F6 – 70 % in F19 – 99,9 %).	50
Slika 15: Profili sproščanja formulacije F10 in F15 v primerjavi s P4 ter F18, F19 v primerjavi s P6 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 100 obr/min.	52

Slika 16: Profili sproščanja formulacije F11 in F21 v primerjavi s P3 ter F18 v primerjavi s P6 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 100 obr/min.....	53
Slika 17: Profili sproščanja formulacije F10 in F15 v primerjavi s P4 ter F12 in F13 v primerjavi s P5 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 100 obr/min.....	55
Slika 18: Profili sproščanja formulacije F18 v primerjavi s P6 ter profil F2 v primerjavi s P2 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 100 obr/min.....	56
Slika 19: Profili sproščanja formulacij F10 v primerjavi s P4 ob variaciji hidrodinamskih pogojev pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min).....	58

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Aparature, ki smo jih uporabljali pri eksperimentalnem delu.	21
Preglednica II: Priprava disperzije za oblaganje s tartrazinom.	23
Preglednica III: Vodenje procesa oblaganja nevtralnih peletnih jeder.....	24
Preglednica IV: Priprava disperzije Eudragit [®] -a L 30 D-55 z uravnanim pH-jem.	26
Preglednica V: Priprava disperzije Eudragit [®] -a NE 30 D z uravnanim pH-jem.	26
Preglednica VI: Priprava disperzije za oblaganje z acidorezistenima polimeroma.	27
Preglednica VII: Pregled procesnih spremenljivk tekom oblaganja pelet z acidorezistentnima polimeroma.....	27
Preglednica VIII: Sestava disperzije za oblaganje s HPMC.	29
Preglednica IX: Pregled procesnih spremenljivk tekom oblaganja pelet z disperzijo HPMC.....	29
Preglednica X: Sestava disperzije za oblaganje z disperzijo PEG.....	30
Preglednica XI: Pregled procesnih spremenljivk tekom oblaganja pelet z disperzijo PEG.	31
Preglednica XII: Sestava raztopine HPMC.	32
Preglednica XIII: Fizikalna zmes prahov za oblaganje.....	33
Preglednica XIV: Pregled procesnih spremenljivk tekom oblaganja pelet s prahovi.....	34
Preglednica XV: Odvisnost absorbance od koncentracije tartrazina pri pH = 1,2.	36
Preglednica XVI: Odvisnost absorbance od koncentracije tartrazina pri pH = 6,8.	36
Preglednica XVII: Izdelane formulacije večslojno obloženih pelet.....	41
Preglednica XVIII: Sestava formulacij tablet z večslojno obloženimi peletami in ekstrapeletne zmesi z rezultati različnih analiz tablet.	43
Preglednica XIX: Rezultati simulacij sproščanja v mediju s pH=1,2 in rezultati farmakopejskih sproščanj večslojno obloženih pelet s končno oblogo prahov ter formulacij tablet.	44

POVZETEK

Pelete, kot osnovne delce večletnih farmacevtskih oblik polnimo v kapsule ali jih stiskamo v tablete. Stiskanje pelet v tablete v primerjavi s kapsuliranjem kljub zahtevnosti samega procesa omogoča tvorjenje mehansko trdnih farmacevtskih oblik-tablet, s prednostjo cenejše tehnologije izdelave tablet z visokimi hitrostmi tabletiranja ter vgradnjo višjih odmerkov zdravilne učinkovine. Največji izziv stiskanja obloženih pelet je ohranitev integritete funkcionalnih oblog pelet, ki se lahko zaradi visokih sil tekom tabletiranja deformirajo, pri tem pa pride do neželenih sprememb profilov sproščanja. Rešitev takšnega tehnološkega izziva predstavlja osnovni cilj magistrske naloge.

Na osnovna peletna jedra smo z uporabo Wursterjeve in rotorske komore ter uporabo izključno vodnih disperzij nanесли več vrst oblog, ki smo jih nato same ali ob dodatku ekstrapeletnih pomožnih snovi stisnili v tablete. Najprej smo na osnovna peletna jedra s procesom oblaganja nanесли nadomestek učinkovine – tartrazin. Nato smo s procesom filmskega oblaganja na pelete nanесли acidorezistentno oblogo dveh različnih vrst Eudragit[®]-nih polimerov, Eudragit[®]-a L 30 D-55 ter Eudragit[®]-a NE 30 D v razmerju 3 : 1. Na acidorezistentno oblogo pelet smo nadalje opcijsko nanесли oblogo hidroksipropilmetil celuloze ter še oblogo polietilenglikola in s tem dodatno izboljšali mehansko zaščito funkcionalne obloge med stiskanjem pelet. Kot končno oblogo peletnih jeder smo s posebnim procesom oblaganja s praški v rotorski komori nanесли oblogo prahov in tako zmanjšali mehanske poškodbe acidorezistentne obloge ter vpliv segregacije zmesi obloženih pelet in ekstrapeletnih pomožnih snovi tekom nadaljne faze – tabletiranja na tabletirki na udarec.

Izdelane tablete smo fizikalno in kemijsko vrednotili in z rezultati pojasnili vplive vmesnih oblog, različnih velikosti pelet, deležev pelet in ekstrapeletnih pomožnih snovi, uporabe razvlaževalnika, oblaganja s prašovi, segregacije zmesi in hidrodinamskih pogojev preskusov sproščanja. Pokazali smo, da je možno pridobiti takšne formulacije tablet, ki zadostijo vsem farmakopejskim predpisom ob hkratni ohranitvi profilov sproščanja po stiskanju acidorezistentnih pelet v tablete. Tako smo za najboljši vzorec tablet, ki so formirane s peletami manjših velikosti (500 μm – 600 μm), dosegli po 120 minutah preskusa sproščanja v kislem mediju le 0,35 % sproščenega tartrazina, kar smo potrdili tudi z nefarmakopejsko metodo simulacije sproščanja. Kljub kompleksnosti postopka izdelave

smo pokazali, da je moč pridobiti robustne večnotne tablete z acidorezistentnimi peletami z uporabo le vodnih disperzij za oblaganje.

Ključne besede: večnotne tablete, pelete, oblaganje pelet, oblaganje s prahovi, stiskanje pelet.

ABSTRACT

Pellets, as basic particles of multiple-unit dosage forms, are filled into capsules or compressed into tablets. Despite the complexity of the compression process itself, compression of pellets into tablets compared to capsule filling, enables the formation of mechanically strong dosage forms-tablets, with the advantage of lower production costs, a higher production rate and the possibility of administering higher doses of the active substance. The greatest challenge of compressing coated pellets is to maintain the integrity of pellets functional coatings, which can be deformed due to high stresses during the compression. This consequently causes unwanted changes in release profiles. Overcoming such technological challenge is the main goal of the master's thesis.

Several types of coating were applied to basic pellet cores solely with the usage of Wurster or rotary chamber and aqueous polymer dispersions. These coated pellets were compressed into tablets either solely or with the addition of extrapellet excipients. First, neutral pellet cores were coated with a surrogate drug substance – tartrazine. Then we applied an acid-resistant coating consisted of two different types of Eudragit[®] polymers, Eudragit[®] L 30 D-55 and Eudragit[®] NE 30 D in a ratio of 3 : 1. In the next step we optionally applied hydroxypropylmethyl cellulose coating and a coating of polyethylene glycol over the pellets acid-resistant layer and thereby improved the mechanical protection of the functional coating during the compression of pellets. As a final coating of pellet cores, we applied a powder layer by employing a special powder layering process in the rotary chamber. As a consequence mechanical damages of the pellets acid-resistant coating were reduced and the effect of the tableting mixture segregation diminished during the phase of tableting on a single punch tableting machine.

Prepared tablets were physically and analytically evaluated. With obtained results we then explained the effects of intermediate coatings, different sizes of pellets, the proportions of pellets and extrapellet excipients, the usage of dehumidifier, powder layering, mixture segregation and hydrodynamic conditions of release tests. It was demonstrated that it is possible to obtain such formulations of tablets, which suffice all pharmacopoeia regulations while at the same time maintaining release profiles after compression of acid-resistant pellets into tablets. Thus, for the best sample of tablets formed with pellets of smaller sizes (500 µm– 600 µm), only 0.35 % of tartrazine was released after 120 minutes of release test in an acid medium, which was also confirmed with the non-pharmacopoeia

method of release testing. Despite the complexity of the manufacturing process, it has been demonstrated that it is possible to obtain robust multiple-unit tablets comprising acid-resistant pellets by using only the aqueous coating dispersions.

Key words: multiple-unit tablets, pellets, coating of pellets, powder-layering, compression of pellets.

SEZNAM OKRAJŠAV

angl.: angleško

AV (angl. *Acceptance value*): faktor sprejemljivosti

FO: farmacevtska oblika

GMS: gliceril monostearat

HPMC: hidroksipropilmetil celuloza

IPS: izguba mase pri sušenju

KVA64: Kollidon[®] VA64

LM: laktoza monohidrat

MCC: mikrokristalna celuloza

MFT (angl. *Minimum film-forming temperature*): minimalna temperatura tvorbe polimernega filma

Mg-St: magnezijev stearat

PEG: polietilenglikol

Ph. Eur: evropska farmakopeja

PRUV: natrijev stearil fumarat

PS: pomožne snovi

PV: prečiščena voda

PVP: polivinilpirolidon

SEM (angl. *Scanning Electron Microscop*): elektronski vrstični mikroskop

T: temperatura

TEC: trietilcitrát

Tg: temperatura steklastega prehoda

USP: ameriška farmakopeja

ZU: zdravilna učinkovina

1. UVOD

1.1 VEČENOTNE FARMACEVTSKE OBLIKE

Farmacevtske oblike (FO) s prilagojenim sproščanjem veljajo za nadgradnjo FO s takojšnjim sproščanjem. S prilagojenim sproščanjem je možno nadzorovati mesto in kinetiko sproščanja zdravilne učinkovine (ZU) in s tem vplivati na absorpcijo ZU iz gastrointestinalnega trakta (1). Takšne FO bodisi zadržijo sproščanje bodisi omogočajo sproščanje skozi daljši čas ali pa dosejajo pulzirajoče sproščanje ter tako vzdržujejo raven koncentracije ZU v terapevtskem območju, oziroma omogočajo doseganje konceptov kronoterapije. Kot slabost takšnih sistemov se največkrat navaja nevarnost sprostitve celotnih odmerkov naenkrat (angl. *dose-dumping*) ter zmanjšane možnosti enostavnega prilagajanja odmerka posamezniku (1, 2).

Dostavne sisteme s prilagojenim sproščanjem lahko oblikujemo bodisi kot enoenotne FO, bodisi kot večnotne FO. Enoenotne FO zaznamuje enoten volumen, kot v primeru tablete, medtem ko večnotne FO vsebujejo številne diskretne delce, ki so združeni v posamezno FO (največkrat kapsulo), kot prikazuje slika 1. Ti delci lahko predstavljajo pelete, granule, mini-tablete ali obložene kristale, v katerih je ZU navadno ujeta v matriksu ali nanescena v obliki obloge na nevtralna jedra (1, 3). Enoenotni, monolitni sistemi ostajajo pogosta FO predvsem zaradi enostavnosti in ekonomičnosti izdelave. Večnotni sistemi v obliki kapsul ali tablet pa predstavljajo sistem z nekaj tehnološkimi in biofarmaceutskimi prednostmi pred enoenotnimi oblikami (4).



Slika 1: Enoenotna FO (levo), večnotna FO (desno).

Večnotni sistemi med drugim omogočajo učinkovito platformo za razvoj in izdelavo FO z možnostjo kombinacije ene ali več ZU z različnimi profili sproščanja ali pa kombiniramo ZU s sinergističnim delovanjem. Na primer, v kapsulo lahko polnimo frakciji obloženih in neobloženih pelet in s tem takšni FO zagotovimo kombinirano kinetiko sproščanja (angl. *dual release*) (5).

1.1.1 Pelete kot osnova za večnotno farmacevtsko obliko

V farmaciji so pelete definirane kot dobro pretočni sferični delci z ozko porazdelitvijo velikosti, običajno med 0,5 in 1,5 mm, lahko tudi manj. Imajo gladko, zbito površino ter največkrat izkazujejo nizko poroznost in krušljivost (2, 6). Pelete niso nikoli končna FO in jih zato navadno polnimo v kapsule ali pa stisnemo v tablete. Zanimanje za pelete, kot gradnike večnotnih FO, z leti narašča, saj kot del takšnih sistemov omogočajo več prednosti pred enoenotnimi FO, in sicer (7):

- enakomeren nanos ZU na majhne delce (pelete) zmanjšuje tveganje lokalno visokih koncentracij ZU in potencialno draženje stene gastrointestinalnega trakta,
- v primeru obloženih pelet, ki tvorijo večnotno FO, vsaka peleta predstavlja svoj rezervoar ZU s svojo kinetiko sproščanja in zato potencialna razpoka v filmski oblogi povzroči le manjši del izgube odmerka v primerjavi z obloženimi enoenotnimi FO, kjer lahko ob podobnem defektu naenkrat izgubimo celoten odmerek,
- večnotne FO omogočajo kombinacije več ZU, tudi inkompatibilnih ZU in ZU z različnimi profili sproščanja v isti FO,
- učinkovitejše oblaganje zaradi gladkih površin, ozke porazdelitve velikosti, sferične oblike in nizke krušljivosti,
- ponovljivo polnjenje matrične vdolbine oziroma polnjenje kapsul zaradi dobrih pretočnih lastnosti pelet in posledično boljše enakomernost vsebnosti.

V osnovi ločimo med dvema vrstama pelet, in sicer med z učinkovino obloženimi peletami ter ogrodnimi peletami. Pri slednjih je ZU enakomerno porazdeljena po celotnem volumnu pelete. Izdelujemo jih z aglomeracijo prahov ali zrnc ZU in pomožnih snovi (PS). To lahko izvedemo z različno farmacevtsko procesno opremo in tehnološkimi postopki, kot so: peletiranje z uporabo hitro vrtečega mešalnika, direktna izdelava pelet v rotorski komori s tehnologijo z vrtinčenjem ter z najbolj pogostim postopkom izdelave pelet v industriji – tehnologijo iztiskanja in krogliččenja (2, 8).

Kadar nevtralna peletna jedra obložimo z ZU v obliki suspenzije, raztopine ali prahov govorimo o procesu oblaganja z ZU (angl. *layering*). Pelete te vrste so bolj sferičnih oblik kot tiste, ki jih dobimo z aglomeracijo. ZU je v tem primeru enakomerno porazdeljena v oblogi. Oblaganje z učinkovino največkrat izvajamo v komori z razprševanjem od spodaj (Wursterjeva komora) ali z rotorsko komoro. Alternativno lahko pelete izdelamo še z:

aglomeracijo z uporabo sušenja z razprševanjem, s krogličanjem, z razprševanjem taline v komoro s hladnim zrakom, s termoplastično peletizacijo ali z oblaganjem s praški (8, 9).

Obe vrsti pelet lahko nadalje v več slojih filmsko oblagamo in s tem zagotovimo kozmetične ali funkcionalne lastnosti oblog, odvisno od namena oblaganja (10).

1.2 FILMSKO OBLAGANJE PELET

Filmsko oblaganje je tehnološki proces nanašanja filma ali sloja materiala na površino tablet, zrnca ali pelet. Izvajamo ga s polimernimi oblogami, ki so v obliki koloidnih raztopin ali suspenzij z namenom tvorbe obloge velikosti od 5 do 200 μm (9).

Filmsko oblaganje pelet izvajamo z vrtnično-slojno tehnologijo, najpogosteje v izvedenki z razprševanjem od spodaj – v Wursterjevi komori. Disperzija, s katero oblagamo pelete običajno sestoji iz (9, 11):

- **funkcionalnega polimera**, ki je raztopljen ali suspendiran v vodi ali organskem topilu. Uporaba vodnih koloidnih raztopin je zelo zaželena, saj se tako lahko izognemo uporabi organskih topil. S tem se izognemo dražji tehnologiji oblaganja, zaostanku organskih topil in ekološko bolj sporni tehnologiji.
- **mehčal**, ki z znižanjem temperature steklastega prehoda (T_g) in minimalne temperature formiranja polimernega filma (MFT) povečajo fleksibilnost ter tvorbo filma iz vodnih disperzij. S tem dosežemo večjo plastičnost in posledično manjšo krhkost polimerne obloge. V ta namen se največ uporabljajo polietilenglikoli (PEG), propilenglikoli ali trietilcitrat (TEC). Univerzalno mehčalo je tudi voda.
- **drsila (antiadhezivov)**, ki ščitijo pred lepljivostjo in aglomeracijo delcev tekom faze oblaganja, sušenja in shranjevanja. Največkrat se uporabljajo smukec, gliceril monostearat (GMS), magnezijev stearat (Mg-St) ali silicijev dioksid.
- **stabilizatorjev/močljivcev**, ki stabilizirajo ali delno nevtralizirajo naboj v polimernih disperzijah, zlasti ob dodanih polielektrolitih, kot recimo različnih anionskih poli(meta)akrilatih. Kot stabilizatorje polimernih disperzij uporabimo različne polisorbate ali natrijev lavril sulfat, saj izboljšajo močljivost polimerov, dosežejo večjo homogenost disperzije za oblaganje in pripomorejo h kakovostnemu nanosu polimerov na površine delcev, ki jih oblagamo.
- **barvil ali pigmentov**, ki definirajo izgled obloge. Običajno se uporablja železov oksid ali titanov dioksid. Pigmenti lahko tudi zaščitijo FO pred svetlobo.
- **protipenilcev**, ki preprečujejo penjenje disperzije za oblaganje. Običajno se uporablja simetikon.

Tehnološki postopek filmskega oblaganja sestoji iz treh faz, in sicer: temperiranja delcev, razprševanja disperzije in sušenja obloženih delcev. V fazi temperiranja je pomembno, da so peletna jedra dovolj segreta. S tem zagotavljamo učinkovito izhlapevanje topila tekom faze razprševanja in preprečimo aglomeracijo delcev. Nato pričenemo razprševati disperzijo polimera na gibajoče delce z uporabo šobe za razprševanje. Ob naključnih trkih kapljic raztopljenih polimerov z delci oblaganca prihaja do omočenja in razprostiranja polimera na površini delcev ter sočasnega izhlapevanja topila s površine delcev. Tako prihaja do koalescence in formiranja zveznega polimernega filma. Tekom oblaganja je pomembno, da je stični kot razpršenih kapljic s površino delcev čim manjši, saj se takrat razpršene kapljice učinkovito razprostrejo po površini delcev. Pomemben parameter procesa oblaganja je tudi hitrost gibanja kapljic disperzije za oblaganje, ki jo posredno uravnavamo s tlakom razprševanja. Ta ne sme biti prevelik niti premajhen, da ne prihaja do povratne razpršitve kapljice ob trkih z delci (ob previsokem tlaku) in da se izognemo pojavu prehitre osušitve razpršenih kapljic polimerov (angl. *spray-drying*) še predno bi te dosegle površino delcev, saj so kapljice pri višjem tlaku razprševanja prav tako manjše. To je nezaželeno in zmanjšuje izkoristek oblaganja (9). Nizek tlak razprševanja omogoča manjše hitrosti kapljic, vendar so te kapljice hkrati večje, kar vodi do nezadostne hitrosti sušenja.

Najbolj pomemben procesni parameter je temperatura (T) produkta, ki je funkcija hitrosti izhlapevanja topila in jo uravnavamo s pretokom in T vhodnega zraka ter hitrostjo razprševanja. Kadar smo s T produkta prenizko, je večja možnost pojava aglomeracije (peletnih) jeder kot posledice tvorbe tekočinskih mostičkov med njimi, kar ni zaželeno. V primeru previsoke T produkta pa je aglomeracija delcev lahko posledica povečane lepljivosti polimerne obloge, čemur se želimo prav tako izogniti. Fazi oblaganja delcev s polimerom sledi faza sušenja, s katero dosežemo ustrezno nizko vsebnost vlage v polimerni oblogi. Vse tri faze tehnološkega postopka oblaganja potekajo zaporedno v isti procesni opremi. Temu navadno sledi le še temperiranje obloženih delcev v sušilnih omarah, pri T višji od T_g funkcionalnega polimera, da se zagotovi stabilizacija polimerne obloge (9).

Filmsko oblaganje FO je v farmaciji pomemben postopek, ki ga izvajamo za doseg različnih funkcij bodisi z nanosom ene ali več vrst različnih oblog. Nanos obloge omogoča možnost doseganja časovno nadzorovanega sproščanja, prekrivanja vonja in okusa, estetske korekcije, zaščite FO pred vlago in kisikom, ciljne dostave ZU v kolon, lažjega

požiranja, ločevanja inkompatibilnih komponent FO, zagotavljanja bioadhezije FO, povečanja biološke uporabnosti ter zagotavljanja dolgoročne stabilnosti FO (9, 12).

1.2.1 Vrste polimernih oblog za namen acidorezistence

Funkcionalne polimere, ki tvorijo filmske obloge, v grobem delimo na celulozne, različne metakrilne in vinilne polimere. Metakrilne polimere poznamo pod zaščitenimi imeni Eudragit[®] in Kollicoat[®], vinilne prav tako kot Kollicoat[®], celulozne pa najpogosteje pod imeni Aquacoat[®] ali Surelease[®]. Z njimi lahko zagotavljamo različne oblike prirejenih sproščanj, tako zakasnjeno, podaljšano ali pulzirajoče sproščanje. Za doseg acidorezistentnosti se v ta namen uporabljajo različne vrste anionskih polimerov metakrilne kisline, celulozni acetat ftalati, HPMC ftalati, HPMC acetat sukcinati, polivinil ftalati in drugi. Ti polimeri so občutljivi na pogoje pH v gastrointestinalnem traktu in svojo acidorezistentnost izkazujejo s slabo topnostjo v kislem mediju. Po prehodu FO v območje višjega (alkalnega) pH-ja ionizirajo in se pričnejo raztapljati (1, 13).

1.3 VPLIVI RAZLIČNIH FORMULACIJSKIH IN PROCESNIH DEJAVNIKOV NA STISKANJE OBLOŽENIH PELET

Stiskanje pelet, ki so obložene z ZU in z več filmskimi oblogami v večnotno tableto predstavlja velik izziv. Tako kot pri monolitnih sistemih, mora tudi tu tabletna zmes pelet in ekstrapeletnih PS izkazovati ustrezno pretočnost, kompresibilnost ter kompaktilnost, da izdelamo mehansko dovolj odporno tableto s ponovljivo maso. Kot je že omenjeno, pelete zaradi sferične oblike in gladke površine izkazujejo dobre pretočne lastnosti. Glede na to, da želimo ohraniti integriteto polimerne obloge čim bolj intaktno tudi po stiskanju obloženih pelet, je za uspešnost procesa tabletiranja pomemben zlasti obseg deformacije filmske obloge in njene morebitne poškodbe (1, 2).

Želimo si, da tablete po stiku z želenim medijem razpadejo na posamezne osnovne delce - pelete in da je obloga teh posameznih pelet tista, ki nadzira sproščanje ZU. Skupki nerazpadlega matriksa namreč zavirajo sproščanje ZU, ki postane s tem neponovljivo. Prav tako želimo zagotoviti, da bi se profili sproščanja obloženih pelet tekom stiskanja ohranili in izkazovali čim bolj podobne profile sproščanja kot jih formulacije pelet z oblogo pred stiskanjem. Ohranitev profila sproščanja dokazuje, da je filmska obloga tekom stiskanja ostala skoraj nepoškodovana. Na ohranitev profilov sproščanja po stiskanju in na lastnosti večnotnih tablet lahko vplivamo z deležem obloženih pelet v tabletni zmesi, z velikostjo pelet, z ustreznim peletnim jedrom, z izbiro polimera filmske obloge, njeno debelino ter z

dodatkom mehčal, ki spremenijo mehanske lastnosti polimerne obloge. Poleg naštetega pa morajo takšne večnotne tablete izkazovati še ustrezno visoko trdnost in nizko krušljivost, po fizikalnem vrednotenju morajo namreč ustrezati enakim farmakopejskim zahtevam kot monolitne enoentne tablete (1, 4, 13).

1.3.1 Vpliv lastnosti nevtralnega peletnega jedra in velikosti pelet pri stiskanju

Nevtralno peletno jedro ima znaten vpliv na integriteto polimerne obloge pri stiskanju, pa tudi na kompaktilnost formulacije. Za nevtralna peletna jedra je tako kot za filmsko oblogo zaželeno, da izkazujejo elastično deformacijo in hkrati dovolj veliko rigidnost. S tem lahko tekom stiskanja v tableto kompenzirajo aplicirane sile z manj neželenih poškodb obloge (1, 13). Glavna sestavina nevtralnega peletnega jedra je običajno mikrokristalna celuloza (MCC), ki zaradi svojih fizikalnih lastnosti omogoča nastanek rigidne pelete. Z namenom modificiranja stisljivosti peletnih jeder jim dodajamo v manjšem deležu še druge bolj krhke PS, največkrat laktozo, kalcijev hidrogen fosfat, kar poveča rigidnost ali pa dodamo mehkejše PS, kot so polietilen glikoli (PEG) ali karagenani, ki povečajo plastičnost nevtralnih peletnih jeder (13, 14).

Tekom stiskanja pelet v tablete se predpostavlja, da se sila stiskanja po preurejanju tabletne zmesi prenese do stičnih točk med bolj rigidnimi peletami. Z večjo velikostjo pelet se v enakem volumnu tabletne zmesi zmanjša celokupno število stikov med peletami, zato sila na teh stičnih točkah naraste, kar vodi v večjo deformacijo delcev – pelet. Nasprotno se pri manjših peletah, z manjšo poroznostjo med delci, sila porazdeli bolj enakomerno, po več stičnih točkah med peletami. Zaradi tega so manjše pelete z vidika porazdelitve tlaka po večji površini in posledičnega zmanjšanja neželene deformacije pelet bolj primerne za ohranitev integritete filmske obloge (15–17). V raziskavi Bashaiwolda in sodelavcev so v več raziskavah proučevali mehanske lastnosti neobloženih peletnih jeder z različnimi sestavami, obloženih peletnih jeder ter mehanske lastnosti tablet po stiskanju obloženih pelet. Pri izdelavi peletnih jeder so k MCC, kot osnovni PS peletnih jeder dodajali različne deleže laktoze monohidrata (LM) in gliceril monostearata (GMS), kot granulacijsko tekočino pa varirali različne deleže prečiščene vode, etanola in glicerola. Iz profilov sproščanja je razvidno, da so se ob različnih silah stiskanja (33, 67 in 100 MPa) pri enaki debelini obloge najmanj poškodovale pelete s sestavo MCC/LM. Izsledki raziskav kažejo, da mora biti za ohranitev integritete filmske obloge deformabilnost peletnih jeder čim manjša, natezna trdnost pa čim večja (18–20).

Poleg že naštetega, ima tudi poroznost peletnih jeder veliko vlogo. Tunon je s sodelavci opravil študijo vpliva intra-granularne poroznosti pelet na denzifikacijo in deformacijo peletnih jeder ter posledične vplive na profile sproščanj. Pripravili so pelete (MCC : ZU = 9 : 1) nizkih, srednjih in visokih poroznosti, jih obložili z enako debelino filmske obloge iz etilceluloze ter jih z različnimi silami stiskanja stisnili v tablete. V svojem raziskovalnem delu so odkrili, da se z manjšo poroznostjo obloženih peletnih jeder, profili sproščanja spremenijo bolj kot pri tistih z večjo poroznostjo. To kaže na to, da ima proces stiskanja pri bolj poroznih peletnih jedrih manjši vpliv na profile sproščanj. Filmska obloga takšnih pelet je torej bolj intaktna kljub večji stopnji deformacije in denzifikacije peletnih jeder (21).

Večina opravljenih raziskav vpliva peletnih jeder kaže, da se s stališča ohranitve integritete filmske obloge po stiskanju tablet najbolj odrazijo peletna jedra manjših velikosti, mehansko trdnejša in hkrati bolj porozna jedra, čeravno sta si ti zadnji lastnosti kontradiktorni. Tudi zato je le iz mehanskih lastnosti peletnih jeder težko napovedati, kakšna formulacija peletnih jeder bi naj bila najbolj optimalna. V splošnem pa velja, da naj bi bile za ustrezno integriteto polimerne obloge mehanske lastnosti peletnega jedra ter filmske obloge čim bolj podobne (1, 18).

1.3.2 Ustrezne filmske obloge in mehčala

Stiskanje peletnih jeder s polimerno oblogo v tablete vpliva na integriteto filmske obloge in njeno funkcionalnost. Polimerna obloga mora izkazovati kombinacijo vtisne trdote, fleksibilnosti in ustrezne debeline, da vzdrži sile stiskanja. Tekom stiskanja obloženih peletnih jeder v tableto prihaja do deformacij filmske obloge, pri tem pa ne sme priti do njenega pretrganja ali znatnega stanjšanja in s tem posledične izgube njene funkcije (1, 9).

Za ustrezen izbor polimernih filmov, ki jih lahko uporabljamo za oblaganje večletnih sistemov, namenjenih stiskanju, je zelo pomembno vrednotenje njihovih mehanskih lastnosti. Ti podatki nam omogočajo vrednotenje vpliva dodanih mehčal, ki jih dodajamo krhkim polimerom. Mehanske lastnosti vključujejo testiranje natezne trdnosti, elongacije do pretrganja (raztezka filma) in Youngovega modula elastičnosti. Najbolj pogosto se izvaja merjenje natezne trdnosti izolirane filmske obloge, kjer z merilno napravo izmerimo raztezek filmske obloge in silo, ki je bila potrebna za pretrganje filma ob raztezanju. Bolj kot absolutna sila pretrganja filma, ki jo lahko zaradi razlik dejanskih debelin obloge obravnavamo zgolj informativno, je pomembnejši podatek o raztezkju (odstotkovnem podaljšanju filma) v trenutku, ko se ta pretrga. Pravilo palca je, da morajo filmske obloge

pelet, ki jih želimo tabletirati izkazovati vsaj 75 % raztezek (9, 13). Za polimerne filmske obloge je zaželeno, da izkazujejo višje natezne trdnosti ter čim višji raztezek ob aplicirani natezni sili (22).

V farmaciji se, kot je že omenjeno, za filmsko oblaganje uporabljajo različni akrilni in celulozni polimeri. Večina raziskav kaže, da filmske obloge iz celuloznih polimerov (zlasti etilceluloze) tekom stiskanja izgubijo svojo funkcijo in karakteristike podaljšanega (prirejenega) sproščanja. To je posledica slabih mehanskih lastnosti etilceluloze zaradi njene krhke in toge narave (1, 23). Izkazuje se, da krhkih in šibkih lastnosti etilceluloznih filmskih oblog, ki se odražajo preko nizkih vrednosti natezne trdnosti in elongacije (<5 %), ne izboljšamo niti z dodatki raznih plastifikatorjev, kakor tudi ne z različnimi debelinami filmske obloge ter tlaka stiskanja. Zato so filmske obloge iz celuloznih polimerov za oblaganje, kateremu sledi še stiskanje pelet, manj primerne (24). V primerjavi z etilceluloznimi filmi sintezno pridobljeni filmi iz različnih (poli)metakrilnih polimerov izkazujejo boljše mehanske lastnosti (zlasti večjo fleksibilnost), kar se odlično izkorišča pri formulacijah, ki se nato stisnejo v tablete. Glede na vrsto funkcionalnih skupin ti polimeri omogočajo različne vrste prirejenega sproščanja, kot tudi zaščito ZU pred vlago ali svetlobo (11).

Tudi pri (poli)metakrilnih polimerih se srečujemo s krhko naravo polimerov, zlasti pri anionskih (npr. Eudragit[®] L 100-55). Takšnim krhkim polimerom lahko dodamo 10-20 % mehčal ter tako znižamo T_g polimera, izboljšamo njegovo fleksibilnost in dosežemo učinkovito tvorbo filmske obloge pri nižjih temperaturah produkta (25-30 °C). Količina dodanih mehčal mora biti zadostna, saj lahko v nasprotnem prihaja do tvorbe razpok v filmski oblogi ter s tem do izgube njene funkcije. V primeru prekomernega dodatka mehčala lahko prihaja do povečane lepljivosti obloge, kar zopet ni zaželeno. V splošnem h krhkim polimerom dodamo od 5-30 % pa tudi do 70 % mehčala glede na maso suhega polimera, vendar je to odvisno od izbora (poli)metakrilnih polimerov in vrste mehčal, ki jih uporabimo (11, 25). Za najbolj učinkovito mehčalo se izkaže trietil citrat (TEC), ki zagotovi ustrezno fleksibilnost filmske obloge z znižanjem T_g polimera in MFT ter posledično možnostjo oblaganja pri zmernih T. To sta v svoji raziskavi potrdila raziskovalca Gutierrez-Rocca in McGinity, ki sta vrednotila različne količine dodanih mehčal in njihov vpliv na mehanske lastnosti Eudragit[®]-a L 30 D-55 in Eudragit[®]-a L100-55. Poleg triacetina, TEC v največji meri zniža krhkost poliakrilnih polimernih filmov v primerjavi z drugimi plastifikatorji. To povezujejo z majhno velikostjo molekul TEC, ki s

tem bolj učinkovito interagirajo s polimernimi verigami (26). Krhkim polimerom (npr. Eudragit[®] L 30 D-55) lahko fleksibilnost izboljšamo tudi z dodatkom polimerov (npr. Eudragit[®] E, Eudragit[®] NE 30 D, Eudragit[®] FS 30 D), ki že v osnovi izkazujejo nizke Tg in visoko fleksibilnost, kar je v svoji raziskavi potrdil tudi El-Malah s sodelavcem (22). V njuni raziskavi se je izkazalo, da večji kot je delež Eudragit[®]-a NE 30 D v zmesi, manjša je natezna trdnost in manjši je Youngov modul elastičnosti, kar se kaže v večji fleksibilnosti polimerne obloge. Prav tako se je izkazalo, da se z večjim deležem Eudragit[®]-a NE 30 D sproščanje bolj zadrži, tako da lahko omenjeni polimer izkoriščamo tudi za nadzor nad hitrostjo sproščanja (11, 22).

Oblaganje in sledeče stiskanje pelet so preučevali tudi z vodno polivinil acetatno disperzijo z zaščitenim imenom Kollicoat[®] SR 30 D. Gre za novejšo koloidno disperzijo, ki tvori filme namenjene podaljšanemu sproščanju in izkazuje kar nekaj prednosti v primerjavi z drugimi koloidnimi polimernimi disperzijami. S polivinil acetatnimi polimeri obložene pelete navadno ne potrebujejo dodanih mehčal za ustrezno tvorjenje polimernega filma in tudi ne temperiranja po koncu procesa oblaganja zaradi že po naravi nizke MFT. V raziskavi Dashevsky-ega in sodelavcev se je izkazalo, da so osnovni Kollicoat[®] SR polimerni filmi vseeno krhki in tako potrebujejo vsaj majhen dodatek mehčala, ki bistveno izboljša raztezek filmske obloge (iz 1 % na 137 %) in prepreči pojav razpok ob izbranih silah stiskanja. V omenjeni raziskavi so k suhi zmesi Kollicoat[®]-a SR za doseg takšne fleksibilnosti dodali 10 % TEC. Zaradi izboljšanih mehanskih lastnosti filmske obloge omogoča tolikšen dodatek količine TEC ohranitev profilov sproščanja (s polimerom obloženih stisnjenih pelet v primerjavi z nestisnjenimi obloženimi peletami) pri različnih silah stiskanja (23). Tudi pri Kollicoat[®] koloidnih disperzijah lahko fleksibilnost krhkih polimerov izboljšamo bodisi z dodatkom mehčal in/ali z dodatkom drugega, veliko bolj fleksibilnega polimera. To so potrdili tudi v omenjeni raziskavi Dashevsky-ga, kjer so bolj krhkemu Kollicoat[®] MAE 30 DP dodali fleksibilnejši Kollicoat[®] EMM 30 D v razmerju 70 : 30. K zmesi so dodali še 10 % TEC in s tem dosegli ustrezen profil sproščanja ter zadostili farmakopejskim predpisom (<10 % sproščene ZU v 0,1 M HCl po 2 urah sproščanja) glede acidorezistence omenjene formulacije (23, 27). Z večanjem debeline filmske obloge se možnosti poškodb filmske obloge tekom tabletiranja zmanjšajo, kljub uporabi višjih sil stiskanja. Mehanska trdnost bolj obloženih pelet se poveča in takšne pelete so v primerjavi z manj obloženimi sposobne absorbirati višje sile tekom stiskanja,

preden pride do tanjšanja in neželenih razpok v filmski oblogi. Paziti je potrebno le, da prevelika debelina filmske obloge dodatno ne zavira sproščanja ZU (4, 18, 28).

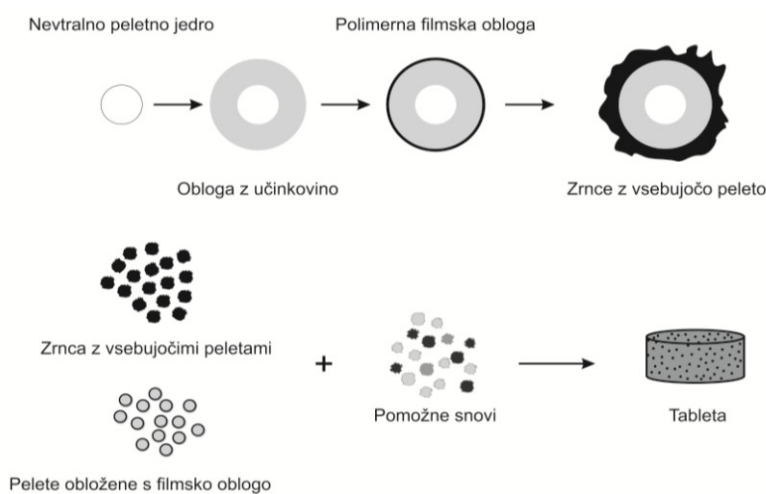
1.3.3 Blažilne pomožne snovi in obloge

Blažilne PS v ekstrapeletni zmesi zapolnjujejo prostor med peletami in delujejo kot blažilci, saj med stiskanjem formulacije absorbirajo sile stiskanja ter s tem zmanjšujejo možnosti poškodbe filmske obloge. Poleg tega predvidoma preprečujejo neposreden stik med peletami ter onemogočajo njihovo združevanje (fuzijo filmov) in neželene vplive na spremembo profilov sproščanja. Blažilne PS so največkrat v zmesi prisotne v obliki delcev ali alternativno v obliki nanosov dodatne obloge v eni od plasti na peletnih jedrih. Delci blažilne PS morajo biti bolj plastični od filmske obloge ter pri nizkih silah stiskanja prispevati k tvorjenju ustrezno trde ter hitro razpadajoče tablete. V ta namen se pri tabletiranju pelet največ uporabljata MCC in laktoza (1, 23). Blažilne lastnosti so značilne tudi za zmesi, ki izkazujejo močno elastično relaksacijo ali plastičnost. Elastične so na primer zmesi s karagenani, ki dodatno pripomorejo k razpadnosti formulacije, medtem ko PEG ter voski izkazujejo značilno plastične lastnosti (14, 17, 28). Kot primerna blažilna PS se izkaže tudi stearinska kislina, ki jo v 10 % (m/m) deležu dodajo k zmesi MCC in škroba ter s procesom sušenja z razprševanjem izdelajo učinkovite ko-procesirane blažilne delce. S tem procesom, ob nudenju ustrezne zaščite filmske obloge, še dodatno izboljšajo natezno trdnost takšnih večenoletnih tablet (29).

V raziskavi Kucere in sodelavcev (4) so proučevali vplive različnih velikosti in nasipnih volumnov MCC ter njihovih zmesi v ekstrapeletni zmesi na segregacijo in integriteto filmske obloge. Dokazali so, da pri 50 % deležu obloženih pelet ter enakem deležu ekstrapeletne zmesi MCC različnih velikosti (od 50 μm do 170 μm) le-te izkazujejo dobre blažilne lastnosti, kar je bilo potrjeno z ustreznimi profili sproščanja (<10 % sproščene ZU po 2 urah sproščanja v 0,1 M HCl). Takšen rezultat je posledica ustreznih fizikalnih lastnosti MCC, njene izrazite plastične deformacije ter možnosti tvorbe tablet visokih trdnosti ob nizkih silah stiskanja. Ugotovljeno je bilo tudi, da različna velikost delcev ter nasipna gostota ne vplivata na blažilne lastnosti MCC (4).

Zanimiv pristop k varovanju filmske obloge so z različnimi PS obložene pelete, ki so bile predhodno že obložene s filmsko oblogo. Te predhodno obložene pelete s procesom granulacije v rotorski komori nadalje granulirajo in tako pridobijo t.i. pelete vsebujoča zrnca (slika 2). Zunanja obloga iz PS tekom procesa stiskanja ščiti notranjo filmsko oblogo pred poškodbami in s tem ohranja profil sproščanja stisnjenih pelet. Hkrati ta granulirana

obloga preprečuje združevanje pelet, kljub preurejanju zmesi v fazi stiskanja. Tako obložene pelete so manj okrogle in bolj hrapave, kar pomembno vpliva tudi na zmanjšanje segregacije tabletne zmesi. V raziskavi so zunanjo oblogo pripravili iz 90 % MCC, preostalih 10 % pa posamično variirali: polivinilpirolidon (PVP), laktoza, manitol, natrijev alginat in škrob (Starch 1500). Tem petim različnim formulacijam obloženih pelet so kot ekstrapeletno zmes (v razmerju 50 : 50) dodali še zrnca (MCC : PVPP = 9 : 1) z namenom dodatnega blaženja in zaščite filmske obloge. Izsledki raziskave kažejo, da se po tabletiranju profili sproščanja tako pripravljenih pelet v primerjavi z obloženimi peletami dovolj ohranijo pri formulaciji z dodanim PVP ter pri formulaciji z laktozo, kar kaže na to, da je izbor teh dveh blažilnih PS posamično v kombinaciji z MCC najboljša izbira (30).



Slika 2: Koncept priprave tablet po novem postopku (zgoraj) in koncept priprave tablet po konvencionalnem postopku (spodaj) (povzeto po 30).

V študiji Hosseinija in sodelavcev so za namen zaščite filmske obloge in preprečevanja segregacije pripravili pelete, ki so jih obložili z več različnimi oblogami. Najprej so sladkorna peletna jedra obložili z ZU, tem pa v sledečem vrstnem redu nanесли etilcelulozno filmsko oblogo, oblogo drsila magnezijevega stearata (Mg-St – 3 % m/m) ter nanjo še blažilno MCC z razgrajevalom (Ac-Di-Sol[®]). Tako pridobljene pelete so nato direktno stiskali s silo 10 kN v bikonveksne tablete. V raziskavi se je izkazalo, da dodatek obloge Mg-St močno izboljša zaščito filmske obloge zaradi učinkovite disipacije mehanske obremenitve tekom stiskanja. To so dokazali tudi s profili sproščanja, ki izkazujejo dobro ujemanje ($f_2 > 50$) z nestisnjeno formulacijo obloženih pelet. Še bolje kot Mg-St, se izkaže dodatek obloge natrijevega stearil fumarata, saj le-ta, poleg ohranitve profilov sproščanja, zaradi manjše lipofilnosti izboljša tudi razpadnost tablet (iz 14 min na 11 min), medtem ko

je trdnost le malce nižja kot pri Mg-St. Zanimivo je, da so v preteklih raziskavah kot vmesno oblogo preferirali HPMC oblogo, kar so v tej raziskavi ovrgli, saj je ob zamenjavi obloge drsila s HPMC oblogo vrednost f_2 faktorja močno padla (<50). To jasno nakazuje, da zaščita filmske obloge z omenjenim polimerom ni bila zadostna (3, 31).

Zanimiv primer ščitenja filmske obloge je tudi primer obloženih pelet z dodatno oblogo visoko lepljivega polimera. Ker ta izkazuje tudi visoko plastičnost to dodatno pripomore k večjemu in boljšemu stiku s sosednjimi peletami tekom procesa stiskanja, kar se odraža v visoki natezni trdnosti takšnih tablet že ob nižjih silah stiskanja. V omenjeni raziskavi so na predhodno obložena peletna jedra nanесли visoko lepljiva polimera bodisi povidon (PVP K30) bodisi kopovidon (PVP VA 64) ter jima dodali še 1 % silike. Takšni formulaciji so izpostavili 75 % vlagi in v obeh primerih uporabe različnih polimerov dokazali, da takšni formulaciji posamično ustrezno zaščitita integriteto filmske obloge, kar se je potrdilo tudi z ohranitvijo profilov sproščanja (32).

1.3.4 Vpliv sile stiskanja na sproščanje učinkovine

Sile stiskanja, ki jih apliciramo na zmesi obloženih pelet in različnih PS tekom tabletiranja vplivajo na trdnost, krušljivost, razpadnost in na profile sproščanja ZU izdelanih tablet. V primeru stiskanja zmesi PS in obloženih pelet s funkcionalno filmsko oblogo je primarni cilj zagotoviti ohranitev profilov sproščanja stisnjenih pelet (tablet) v primerjavi z nestisnjenimi peletami. Vpliv sile stiskanja na ohranitev integritete filmske obloge je odvisen od različnih dejavnikov, kot na primer: deleža obloženih pelet v zmesi, vrste in količine blažilnih PS, fleksibilnosti in debeline filmske obloge ter lastnosti peletnega jedra (31). V splošnem relativno visoki tlaki stiskanja vodijo k pretrganju ali v boljšem primeru le tanjšanju filmske obloge in s tem k neželeni spremembi profilov sproščanja. Z višjim tlakom stiskanja se podaljša čas razpadnosti in poveča trdnost tablet, nasprotno pa (pre)nizka sila stiskanja vodi k tabletam neustreznih mehanskih lastnosti, kot sta nizka natezna trdnost in neustrezna, visoka krušljivost (1, 33, 34).

V že omenjeni raziskavi Hosseinija in sodelavcev so z zaščitno oblogo drsila (PRUV[®]) na obloženih peletah dosegli, da se kljub povišanju sile stiskanja iz 10 kN na 25 kN profili sproščanja stisnjenih pelet v primerjavi z nestisnjenimi peletami ohranijo ($f_2 > 50$), izboljša pa se trdnost tablet. Dodatek obloge drsila se izkaže kot ključen pri ohranitvi integritete filmske obloge tudi ob višjih silah stiskanja (31). Ohranitev profilov sproščanja je kljub uporabi različnih sil stiskanja tekom tabletiranja (5 kN, 15 kN, 25 kN) rezultat dobre fleksibilnosti filmske obloge z dodanim mehčalom ter 50 % deležem pelet v tabletni

zmesi (23). Ohranitev profilov sproščanja pri različnih silah stiskanja poleg ustrezne fleksibilnosti filmske obloge omogoča tudi zadostna debelina le-te. Pri stiskanju obloženih pelet z uporabo rotacijske tabletirke so ugotovili, da se z večjo silo stiskanja delež pelet s poškodovano filmsko oblogo povečuje. Povečan čas zadržanja stiskanja tablet (angl. *dwell time*) pri enaki sili stiskanja (pri 20, 30 ali 40 MPa) bistveno izboljša mehansko trdnost tablet, medtem ko se profili sproščanja pri naraščajočih časih zadržanja stiskanja ne spreminjajo več, kar nakazuje na ohranitev integritete filmske obloge. To je koristno zlasti pri materialih, ki se viskoplastično deformirajo, saj je njihova deformacija časovno odvisna. To pomeni, da se bodo med delci ob daljših časih stiskanja tvorile močnejše vezi (35).

1.3.5 Vpliv deleža obloženih pelet

Pri stiskanju pelet je z vidika zaščite in zagotavljanja minimalne deformacije obloženih pelet ter zagotavljanja enakomernosti mase in vsebnosti tablet zelo pomembno razmerje deleža obloženih pelet in ekstrapoletne zmesi. V literaturi navajajo, da je sprejemljiv delež obloženih pelet v tabletni zmesi med 30 in 70 % (m/m). Nižji deleži obloženih pelet (pod 30 % m/m) v primerjavi z višjimi deleži (nad 70 % m/m) ob enaki sili stiskanja izkazujejo višje natezne trdnosti, manjšo krušljivost, daljši čas razpadnosti ter večja nihanja v masi in vsebnosti nastalih tablet (17, 33, 36). Z večjim deležem pelet v zmesi za tabletiranje je enakomernost mase in vsebnosti ZU lažje doseči, a se možnost poškodb filmske obloge obloženih pelet poveča, saj je v stiku s pečati tabletirke večji delež pelet, prav tako je več stikov med samimi peletami. V študiji Xua in sodelavcev so celo dokazali, da je ustrezen profil sproščanja obloženih pelet moč doseči tudi z 80 % (m/m) deležem pelet, t.j. ob ustrezno vodenem procesu ter pravem izboru blažilnih PS (35). V več raziskavah se 50 % (m/m) delež obloženih pelet izkaže kot najbolj optimalen z vidika izpolnjevanja farmakopejskih zahtev nastalih tablet ter ohranjanja profilov sproščanj (14, 23, 31).

1.4 SEGREGACIJA TABLETNE ZMESI IN TEHNOLOŠKE REŠITVE

Znano je, da sipke snovi v zmesi izkazujejo večjo težnjo po segregaciji oziroma ločevanju. Segregacija snovi v zmesi se lahko pojavi zaradi razlik v fizikalnih in mehanskih lastnostih delcev, in sicer kot posledica različne velikosti, oblike, gostote, kohezivnosti, trenja in teksture površin delcev. Najpomembnejši dejavnik segregacije delcev je velikost delcev, manjši pa gostota delcev, ki se odrazi predvsem pri vibracijah. Kadar so v zmesi prisotni delci različnih velikosti, potem manjši med gibanjem zmesi zapolnjujejo prazne prostore

med velikimi in tako pride do prerazporeditve delcev. Večja kot je razlika v velikosti delcev, več vmesnega prostora med velikimi delci lahko zapolnijo manjši, kar poveča možnost segregacije zmesi. V splošnem velja, da ožja porazdelitev velikosti delcev in njihova manjša velikost zmanjšata nagnjenost zmesi k segregaciji. Segregacijo zaradi razlik v velikosti lahko zmanjša groba in nepravilna oblika delcev. Medtem ko se sferični delci zmešajo (in tudi lažje razmešajo) hitreje, se delci nepravilnih oblik zaradi večjega trenja med seboj zagozdijo, kar zmanjša možnost segregacije zmesi (37). Pri tabletiranju obloženih pelet in ekstrapeletne zmesi se s segregacijo srečujemo tekom mešanja zmesi in ter nato še tabletiranja. Na segregacijo med tabletiranjem vplivajo vibracije tabletirke med obratovanjem, (pre)visoka hitrost tabletiranja in strig veternic pri prisilnem polnjenju matrične vdolbine. Posledica je neenakomerno polnjenje le-te, kar vodi k neenakomernosti mase in vsebnosti ZU končnih tablet. Uspešno se lahko segregaciji izognemo že s podobno velikostjo in nasipno gostoto pelet ter delcev ekstrapeletne zmesi (16, 36, 37). Poleg tega, je na voljo nekaj v nadaljevanju opisanih tehnoloških rešitev.

1.4.1 Sprememba površine obloženih pelet

V raziskavi Pana in sodelavcev so zmanjšali segregacijo zmesi za tabletiranje z metodo granuliranja pelet v rotorski komori. Z omenjeno metodo so na gladke površine filmsko obloženih pelet nanесли različne PS. Na ta način so gladko površino pelet spremenili v bolj grobo in neenakomerno ter s tem namerno poslabšali pretočne lastnosti takšnih pelet. Z grobo površino se je povečala sila trenja, nastale so mehanske zagozditve, ki so onemogočale ločevanje zmesi. Nasipni kot omenjenih pelet se je povečal do vrednosti nasipnega kota blažilnih PS, kar se je odrazilo v večji homogenosti zmesi tekom mešanja in tabletiranja. Tablete so kljub razlikam v nasipni in zbiti gostoti granuliranih pelet in blažilnih PS izkazovale majhno nihanje mase in homogeno porazdelitev ZU (30).

1.4.2 Oblaganje tablet s stiskanjem z enovitim postopkom oblaganja s stiskanjem

V raziskavi Anda in sodelavcev so problematiko segregacije zmesi reševali s stiskanjem slabo stisljivih pelet v tableto z OSDRC (angl. *One-Step Dry-Coating Technology*) tehnologijo na rotacijski tabletirki. V enovitem postopku izdelave so tablete vsebovale pelete le v svojem jedru. Pri tem so uporabili posebne pečate z anularno strukturo zgornjega in spodnjega pečata, ki omogočajo izdelavo tablet s tremi plastmi. Postopek tvorjenja takšnih tablet poteka tako, da tabletirka najprej stisne dobro stisljivo spodnjo zunanjo plast tablete, nato se stisne osrednji del s slabo stisljivimi peletami, v zadnjem

koraku pa se doda še zgornja, dobro stisljiva, zunanja plast tablete. Tovrstna tehnologija poleg preprečevanja segregacije omogoča tudi tabletiranje zelo slabo kompaktilnih PS, ki so v tableti obdane z dobro kompaktilnimi PS (38).

1.4.3 Večslojno oblaganje pelet s pomožnimi snovmi

Hosseini in sodelavci so segregacijo zmesi reševali z nanosom PS direktno na filmsko obložene pelete s tehnologijo oblaganja in se tako izognili standardni metodi tabletiranja, ko se k filmsko obloženim peletam primešajo PS. S tem so se izognili potencialni segregaciji tekom mešanja zaradi različnih fizikalnih lastnosti PS in zagotovili, da ima vsak obloženi peletni delec primerljivo velikost, gostoto, obliko in površinske lastnosti. Na tak način se lahko zagotovi odlična enakomernost mase in vsebnosti ZU v tabletah (31).

1.5 PRIMERJAVA PROCESOV TABLETIRANJA IN KAPSULIRANJA

Končne enote večletnih farmacevtskih sistemov se običajno polnijo v kapsule ali stiskajo v hitro razpadajoče tablete (31). Pelete običajno polnimo v kapsule, ki se zdijo primeren izbor zlasti pri obloženih peletah, saj sama tehnologija polnjenja trdih kapsul ne povzroča poškodb filmske obloge tovrstnih pelet, pretočne lastnosti so dobre, kar vodi v majhno nihanje v masi in vsebnosti ZU. Vendarle pa tudi kapsule ne dosežajo vseh zahtev idealnega nosilca pelet, zato se v zadnjih letih vedno bolj uveljavlja pristop stiskanja obloženih pelet v končno FO – tableto (38). Prednosti tablet pred kapsulami vključujejo zlasti visoko hitrost tabletiranja v primerjavi s kapsuliranjem in možnost vgradnje višjih odmerkov ZU, saj tu nismo omejeni z volumnom polnjenja kot pri kapsulah. Tudi nakup ovojnic kapsul in potrebna zahtevna kontrola procesa polnjenja kapsul, predstavljata dodaten strošek, ki se mu lahko s tabletiranjem izognemo. Kapsule so lahko problematične še s stališča vira želatine (transmisivne spongiformne encefalopatije), stabilnosti ter inkompatibilnosti z vsebino kapsul (2, 34). Prednosti tablet so v lažji aplikaciji (požiranju) tablet in zmanjšani možnosti adhezije tablet na ezofagealnem predelu, manjša je tudi možnost kopiranja tehnološkega procesa s strani konkurence. Z izdelanimi tabletami z razdelilno zarezo je moč prilagajati odmerke z deljenjem tablet na polovico ali več delov in tako povečati fleksibilnost odmerjanja. Že v osnovi tablete s strani pacientov veljajo za najbolj priljubljene FO in so na farmacevtskem trgu najbolj zastopane (30). Tabletiranje filmsko obloženih pelet predstavlja velik izziv zlasti z vidika ohranitve integritete filmske obloge in zahteva znanja različnih področij, da končna formulacija ustreza zahtevam varnosti, kakovosti in učinkovitosti.

2. NAMEN IN NAČRT EKSPERIMENTALNEGA DELA

Namen magistrske naloge bo razvoj in vrednotenje večslojnih pelet z acidorezistentno oblogo, ki bodo po stiskanju z ali brez ekstrapeletne zmesi zagotovile primerljiv profil sproščanja glede na nestisnjene pelete. Cilj je izdelati tablete, ki bi ustrezale vsem farmakopejskim predpisom – enakomernosti mase, trdnosti, krušljivosti, razpadnosti, enakomernosti vsebnosti in enakomernosti odmernih enot. Prav tako nas bo zanimala občutljivost formulacije na razslojevanje tekom tabletiranja, ki jo bomo ovrednotili z odstopom od povprečne vsebnosti skozi čas.

Sprva bomo nevtralna MCC peletna jedra obložili z vrtinčnoslojno tehnologijo ob uporabi izključno vodnih disperzij z različnimi vrstami oblog. Pri tem bomo uporabljali GPCG-1 procesno opremo v Wursterjevi ali rotorski izvedenki. Najprej bomo nevtralna peletna jedra obložili s tartrazinom, ki bo predstavljal nadomestek dobro topne ZU. Nato bomo nanje nanegli zmes dveh acidorezistentnih polimerov, in sicer kombinacijo Eudragit®-a L 30 D-55 ter Eudragit®-a NE 30 D v različnih razmerjih. V kolikor bo za doseg ustreznosti integritete acidorezistentne obloge to potrebno, bomo na pelete z acidorezistentno oblogo nanegli še HPMC oblogo ter oblogo PEG. Kot zadnjo bomo na pelete s postopkom oblaganja s praški in uporabo rotorske komore vedno nanegli še blažilno MCC oblogo. Po zadnjem nanosu obloge (prahov) bomo preverjali acidorezistentnost obloženih pelet preko preskusa sproščanja s košaricami (Ph.Eur naprava 1) in menjavi pH medija. Obložene pelete bomo nadalje s tabletirko na udarec stisnili v bikonveksne tablete z različnim deleži obloženih pelet in ekstrapeletne zmesi pri konstantni sili stiskanja in uporabi enakega pečata. Ustreznost integritete acidorezistentne obloge po tabletiranju pelet bomo preverjali s preskusom sproščanja s farmakopejsko napravo z vesli (Ph.Eur naprava 2) in rezultate sproščanja primerjali s profili sproščanj večslojno obloženih pelet.

Glavni cilj magistrske naloge bo z ustrežno kombinacijo uporabljenih PS in postopkov izdelati takšne tablete, ki bodo po 2 urah sproščanja v kislem mediju (0,1 M HCl) sprostile manj kot 10 % nadomestka učinkovine – tartrazina. Ustreznost farmakopejsko dobljenih rezultatov sproščanj (v kislem mediju) bomo dodatno podprli z nefarmakopejsko simulacijo sproščanja večslojno obloženih pelet in izdelanih tablet. Ob tem bomo preverili še vpliv vmesnih oblog večslojno obloženih pelet, različnih velikosti peletnih jeder, deleža pelet in ekstrapeletne zmesi za tabletiranje, uporabe razvlaževalnika na končne lastnosti večnotnih tablet ter vrednotili segregacijo zmesi za tabletiranje.

3. MATERIALI IN METODE

3.1. MATERIALI

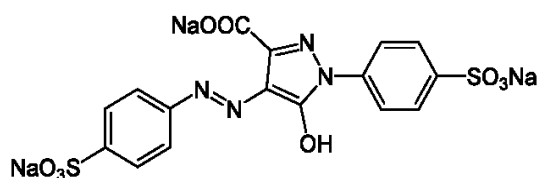
NEVTRALNA PELETNA JEDRA (HARKE Pharma, Nemčija)

Nevtralna peletna jedra z zaščitenim imenom Cellets[®] 500 (velikosti 500-710 μm) in Cellets[®] 700 (velikosti 700-1000 μm) po svojih lastnostih ustrezajo evropski (Ph.Eur), ameriški (USP) in japonski farmakopeji. Gre za pelete, ki vsebujejo izključno MCC. So bele barve, okrogle oblike, gladke površine ter brez okusa in vonja. Zaradi nizke krušljivosti se odlično obnesejo tekom oblaganja (39, 40).

- **Pomožne snovi za pripravo različnih disperzij za filmsko oblaganje**

TARTRAZIN (Sigma-Aldrich, Nemčija)

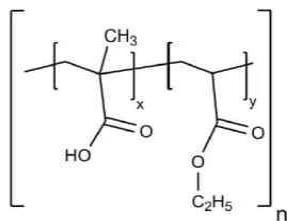
Tartrazin uvrščamo med organska barvila in je v Evropi poznan tudi z oznako E 102. Kemijsko gre za monoazno spojino (slika 3), ki je v trdem v obliki oranžno rumenega prahu. V vodi je dobro topen, vodne raztopine se obarvajo rumeno. Na svetlobi in pri povišani T je stabilen ter obstojen v širokem pH območju. Zaradi absorpcijskega maksimuma vidne svetlobe pri valovni dolžini 425 nm ga, raztopljenega v raztopini, lahko določamo z UV-VIS spektrofotometrijo (41).



Slika 3: Kemijska struktura tartrazina.

EUDRAGIT[®] L 30 D-55 (Evonik, Nemčija)

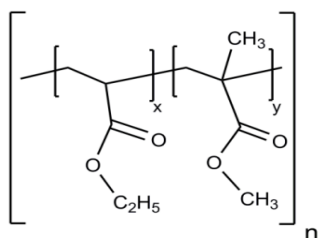
Eudragit[®] L 30 D-55 je anionski kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata, katerega strukturna formula je prikazana na sliki 4. Na trgu je prisoten v obliki 30 % vodne disperzije, ki je bele barve, značilnega vonja in nizke viskoznosti. Omenjeni polimer uvrščamo med acidorezistentne polimere in je namenjen filmskemu oblaganju trdnih FO. Filmska obloga polimera je odporna na želodčni sok in se raztoplja v medijih s pH nad 5,5. Za večjo stabilnost polimerne disperzije za oblaganje jo pred nanosom nevtraliziramo z alkalno raztopino 1M natrijevega hidroksida (NaOH) (41, 42).



Slika 4: Anionski kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata.

EUDRAGIT[®] NE 30 D (Evonik, Nemčija)

Polimer sestoji iz estrov polimetakrilne kisline in je prikazan na sliki 5. Na trgu je prisoten v obliki nevtralne kopolimerne 30 % vodne disperzije, ki je bele barve, nizke viskoznosti in značilnega vonja. Filmske obloge omenjenega polimera v vodi nabrekajo in so permeabilne. Namenjene so podaljšanemu sproščanju in so pH neodvisne (41, 43).



Slika 5: V vodi netopen etilakrilat metilmetakrilat – Eudragit[®] NE 30 D.

CITRONSKA KISLINA MONOHIDRAT (Merck KGaA, Nemčija)

Citronska kislina je bodisi v obliki brezbarvnih prosojnih ali belih kristalov bodisi v obliki higroskopenega prahu. Na vlažnem zraku je podvržena delikviscenci, zato se shranjuje v suhem prostoru v zrakotesni ovojnini. V farmaciji se v obliki raztopin uporablja za uravnavo pH disperzij za filmsko oblaganje (npr. Eudragit-a NE[®] 30 D), pa tudi kot antioksidant ali konzervans (41).

NATRIJEV HIDROKSID (Merck KGaA, Nemčija)

Natrijev hidroksid je zelo močna baza. Izkazuje trdo in hkrati krhko strukturo različnih oblik delcev. Je zelo higroskopen, koroziven in se posledično shranjuje v zrakotesni, nekovinski ovojnini. V farmaciji se v obliki raztopine uporablja za uravnano pH koloidnih disperzij. V reakciji s kisljinami tvori soli (41).

HIDROKSIMETILPROPIL CELULOZA – PHARMACOAT[®] 606 (ShinEtsu, Japonska)

HPMC ustreza zahtevam Ph.Eur, USP in japonske farmakopeje. Kemijsko gre za viskoelastični polysintezni celulozni polimer in sicer gre za delno O- metilirano in O-(2-

hidroksipropilirano celulozo substitucijskega tipa 2910 (USP). Je bele barve, brez vonja in okusa ter v obliki prahu. Ni toksična niti iritirajoča. V farmaciji široko uporabljana. V vodi je dobro topna in kompatibilna s številnimi PS. Visokomolekularna HPMC se v 2-5 % m/m koncentracijah uporablja kot vezivo pri granulaciji, medtem ko višje koncentracije (do 20 % m/m) nižje molekularnih HPMC uporabljamo za tvorbo filmske obloge (41). Pharmacoat® 606 je med različnimi vrstami HPMC srednje (100 mPas^{-1} pri $40 \text{ }^\circ\text{C}$ in 8 % m/m koncentraciji) viskozna zvrst, namenjena filmskem oblaganju (44).

POLIETILEN GLIKOLI – PEG 6000 (Sigma-Aldrich, Nemčija)

PEG so kemijsko polietilenoksidi, so hidrofilni in kemijsko stabilni. Glede na molekulsko maso so v tekočem (PEG 200-600) ali trdnem (PEG > 1000) agregatnem stanju. Trdne oblike so bele barve, sladkega okusa in voskastega izgleda. Z naraščajočo molekulsko maso narašča T tališča, ki je pri PEG 6000 $55\text{-}63 \text{ }^\circ\text{C}$. Med različnimi možnostmi rabe v farmaciji, lahko PEG 6000 uporabljamo samostojno za oblaganje različnih FO, pa tudi kot hidrofilen material za poliranje tablet. Ob tvorbi filmske obloge lahko kot dodatek k polimerom deluje kot mehčalo in zmanjšuje možnosti pojava razpok, toda hkrati tudi poveča permeabilnost acidorezistentnih oblog in s tem zmanjša zaščitno funkcijo polimerne obloge. V omejenem obsegu formulacij lahko deluje tudi kot mazivo in antiadheziv pri tabletiranju (41, 45).

GLICERIL MONOSTEARAT (Lex, Slovenija)

Gliceril monostearat je bele barve, voskastega izgleda, značilnega vonja in okusa po maščobah. Kemijsko je ester stearinske kisline in glicerola. Je v obliki granul, prahov ali večjih delcev. V splošnem se gliceril monostearat v farmaciji uporablja kot topilo, neionski emulgator, emoliens, plastifikator in stabilizator. Pri tabletiranju se uporablja kot drsilo, pri filmskem oblaganju pa kot PS v disperziji za oblaganje preprečuje zlepljanje delcev (pelet) in pretirano oprijemanje disperzije na kovinske in elastomerne dele procesne opreme (4, 41, 46).

TRIETILCITRAT (Lek, Slovenija)

Trietilcitrat je bistra, nizko viskozna, higroskopna tekočina, brez vonja in okusa. Kemijsko je ester citronske kisline in etanola. V farmaciji se uporablja kot učinkovito mehčalo polimerov pri oblaganju različnih FO (41).

POLISORBAT – TWEEN[®] 80 (Sigma-Aldrich, ZDA)

Polisorbati so kemijsko zmesi delnih estrov polioksietiliranega sorbitana z maščobnimi kislinami, značilnega vonja in rahlo grenkega okusa. Polisorbat 80 je hidrofilna, neionska površinsko aktivna snov. V farmaciji se pogosto uporablja kot emulgator za stabilizacijo emulzij tipa O/V (4, 41).

• Pomožni snovi uporabljeni pri oblaganju s prahovi**KOLOIDNI SILICIJEV DIOKSID – AEROSIL[®] 200 (Evonik, Nemčija)**

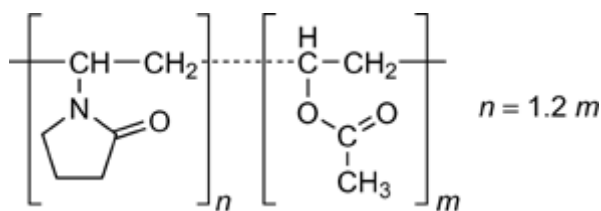
Aerosil[®] 200 je zaščiteno ime za silicijev dioksid. Gre za hidrofilen, bel, lahek, droben amorfen prah z veliko specifično površino (200 m²/g) in majhnih delcev (15 nm), brez vonja in okusa. V koncentracijah 0,2-1 % deluje kot drsilo in izboljša pretočne lastnosti zmesi za tabletiranje in kapsuliranje ter preprečuje segregacijo (47). Poleg tega se uporablja še kot adsorbent, stabilizator emulzij in kot snov za povečevanje viskoznosti (41).

MIKROKRISTALNA CELULOZA – AVICEL[®] PH 101 (FMC BioPolymer, ZDA)

MCC je kemijsko delno depolimerizirana celuloza pripravljena s postopkom kisle hidrolize. Gre za bel, kristalen prah z veliko specifično površino in poroznostjo, brez vonja in okusa. Na trgu je na voljo v različnih velikostih in deležu vlage. Zaščiteno ime Avicel[®] PH 101, predstavlja MCC, ki vsebuje delce velikosti 50 µm z deležem vlage ≤5%. V farmaciji MCC uporabljamo kot polnilo pri izdelavi tablet in polnjenju kapsul, njena nitasta struktura pa prispeva še k vlogi suhega veziva in razgrajevala. Zaradi svojih odličnih plastičnih lastnosti je glavni izbor pri izdelavi pelet s tehnologijo iztiskanja in krogliččenja. Je higroskopna, a stabilna PS (7, 41).

• Pomožne snovi uporabljene pri tabletiranju**KOPOVIDON – KOLLIDON[®] VA64 (BASF, Nemčija)**

Kollidon[®] VA64 (KVA64) je zaščiteno ime za kopovidon in je kemijsko kopolimer vinilpirolidona in vinilacetata v masnem razmerju 3 : 2 (slika 6) in je topen v alkoholih in vodi. Gre za bel do rumeno bel amorfen prah, z rahlim značilnim vonjem in okusom. V farmaciji se uporablja kot suho vezivo (2-5 %) pri direktnem tabletiranju, vezivo pri vlažnem granuliranju, pri disperzijah za filmsko oblaganje pa ga dodajamo za namene formiranja obloge. Izkazuje dobro adhezivnost, elastičnost in trdnost (41, 46).



Slika 6: Kemijska struktura kopovidona.

MAGNEZIJEV STEARAT (Merck KGaA, Nemčija)

Magnezijev stearat je zelo droben, bel prah z majhno zbito gostoto in z rahlim vonjem po stearinski kislini. V vodi in etanolu je netopen. Kemijsko je zmes magnezijevih soli višjih maščobnih kislin, predvsem magnezijevih soli stearinske in palmitinske kisline v različnih razmerjih. V farmaciji se primarno uporablja kot drsilo in ga k zmesi za tabletiranje ali kapsuliranje dodajamo v koncentracijah 0,25-5 % m/m. Izboljša pretočne lastnosti zmesi, deluje pa tudi kot mazivo in antiadheziv (41).

MIKROKRISTALNA CELULOZA – AVICEL[®] PH 200 (FMC BioPolymer, ZDA)

Avicel[®] PH 200, zaščiteno ime MCC, vsebuje delce velikosti 180 μm z deležem vlage $\leq 5\%$ (41).

- **Reagenti za pripravo pufrov in izvajanje kemijskih analiz**

0,067 M KALIJEV DIHIDROGEN FOSFAT (KH_2PO_4) (Merck KGaA, Nemčija)

(45 %) KOH (Merck KGaA, Nemčija)

1 M KLOOROVODIKOVA KISLINA (HCl) (Merck KGaA, Nemčija)

0,2 M $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ (Carlo Erba, Italija)

3.2 APARATURE

Med raziskovalnim delom smo uporabljali naslednje aparature, ki so našteje v preglednici.

Preglednica I: Aparature, ki smo jih uporabljali pri eksperimentalnem delu.

APARATURA	TIP	PROIZVAJALEC
Analitska tehtnica	AG245	Mettler Toledo, Švica
Precizna tehtnica	CP3202S	Sartorius, Nemčija
Precizna tehtnica	AJ-1200 CE	Vibra, Slovenija
Precizna tehtnica	CPA42025	Sartorius, Nemčija
Kljunasto merilo	MIB	Messzeuge, Nemčija
pH meter	Seven Compact	Mettler Toledo AG, Švica

APARATURA	TIP	PROIZVAJALEC
Ultrazvočna kadička	Sonis 2	Iskra, Slovenija
Ultrazvočna kadička	Sonis 4	Iskra, Slovenija
UV spektrofotometer	HP 8453	Hewlett Packard, ZDA
Vrtinčnoslojni granulator z nastavkom (»Wurster«)	GPCG - 1	Glatt GmbH, Nemčija
Krilni anemometer	FV A915 SMA 1	Ahlborn, Nemčija
Mešalnik	PWR CV	Ika, ZDA
Termogravimetrični analizator	B-302	Büchi, Švica
Naprava z vesli za spremljanje raztapljanja	Erweka DT 6	ERWEKA, Švica
Centrifuga	Centric 322A	Tehtnica, Slovenija
Tabletirka na udarec	Kilian SP 300	IMA, Nemčija
Naprava za določanje trdnosti	VK 200 Vanderkamp®	Agilent, ZDA
Membranski filter 0,45 µm	RC	Sartorius, Nemčija
Propelersko mešalo	Eurostar digital	IKA, Nemčija
Rotor-stator homogenizator	Ultra-Turrax t 25	IKA, Nemčija
Naprava za izvajanje krušljivosti tablet	TA 10	Erweka, Nemčija
Naprava za izvajanje razpadnosti tablet	ZT4	Erweka, Nemčija
Laboratorijske sušilnik	SP-45	Kambič, Slovenija
Laboratorijski stresalnik	AS 200 basic	Retsch, Nemčija
Mešalnik »Paul Schatz«	Tumbler Mixer 2 L	Inversina, Švica

3.3 METODE DELA

3.3.1 Oblaganje nevtralnih peletnih jeder z nadomestkom učinkovine – tartrazinom

A) Oblaganje nevtralnih peletnih jeder večjih velikosti (Cellets® 700)

Nevtralna peletna jedra (Cellets® 700) nazivne velikosti 700–1000 µm smo dodatno mehansko presejali skozi siti 800 µm in 710 µm ter pridobili zeleno frakcijo peletnih jeder velikosti 710–800 µm. Natehtali smo 800 g frakcije nevtralnih pelet ter pripravili disperzijo za oblaganje nevtralnih peletnih jeder.

- **Postopek priprave disperzije**

V 3 L čaši, ki smo jo predhodno stehtali, smo pripravili 2000 g disperzije za oblaganje. Najprej smo na grelni plošči segreli 95 % (m/m) prečiščene vode do 50 °C in med mešanjem s propelerskim mešalom vmešali celotno količino PEG 6000 ter nato v vrtinec propelerskega mešala počasi še celotno količino Pharmacoat®-a 606. Ko sta se dodani PS raztopili, smo v čašo počasi dodali celotno količino tartrazina. Po upadu pen, ohladitvi ter zbistritvi disperzije smo vanjo dodali še preostalo količino prečiščene vode do končne mase disperzije.

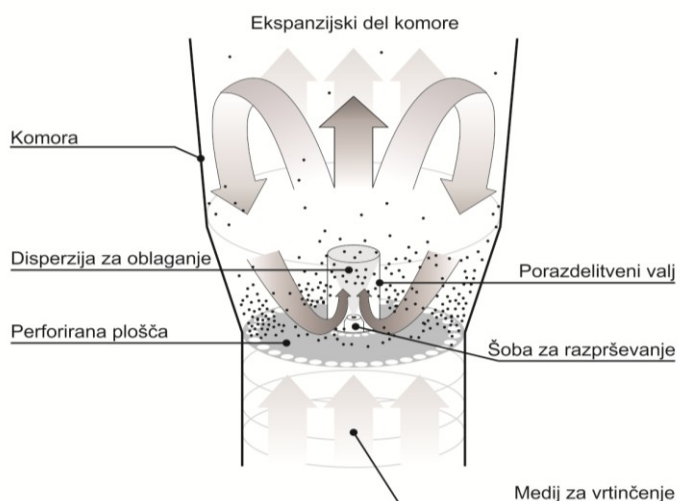
Preglednica II: Priprava disperzije za oblaganje s tartrazinom.

SESTAVINE	VLOGA SESTAVIN	KOLIČINE (m/m %)
PHARMACOAT® 606	vezivo	8
PEG 6000	mehčalo	1
TARTRAZIN	nadomestek ZU	2
PREČIŠČENA VODA	topilo	89

- **Postopek oblaganja nevtralnih pelet**

Filmsko oblaganje vseh vrst pelet smo izvajali s tehnologijo z vrtinčenjem, in sicer z GPCG-1 procesno opremo, kjer šobo za razprševanje nastavimo v spodnjem delu procesne komore (Wursterjeva komora – slika 7). V vseh primerih oblaganj smo uporabljali distribucijsko ploščo z oznako C. Ravno tako smo v vseh primerih oblaganj porazdelitveni valj od distribucijske plošče odmaknili za 20 mm. Polimerno disperzijo z dodanim tartrazinom smo razprševali skozi šobo z notranjim premerom 0,8 mm in pri tem kapico šobe privili do mesta, kjer je bila oznaka na glavi šobe 0 v smeri dovodnih cevi stisnjenega zraka in kapljevine. S tem smo dosegli dovolj ozko razpršino disperzije preko dvokanalne

šobe ter tako preprečili lepljenje in aglomeracijo pelet na porazdelitvenem valju. Vse sestavne dele sistema razprševanja (šobo, kapico šobe) smo dodatno zatesnili s teflonom, da smo preprečili neželjeno pulziranje razpršine disperzije in posledično večjo možnost aglomeracije med delovanjem šobe. Morebitno pulziranje šobe smo preverili pred vsakim oblaganjem in popravili nanos teflona, če je pulziranje bilo prisotno. Nad Wursterjevo komoro smo namestili 3-10 µm poliamidne filtre (PACF).



Slika 7: Shematski prikaz Wursterjeve komore z najpomembnejšimi konstrukcijskimi deli.

V posameznem oblaganju nevtrálnih pelet s tartrazinom smo natehtali 800 g predhodno presejanih pelet, katerim smo pred oblaganjem vsakokrat s termogravimetričnim analizatorjem pomerili izgubo vlage po sušenju. Med oblaganjem smo gravimetrično spremljali časovno porabo polimerne disperzije in s tem kontrolirali enakomernost nanosa obloge skozi čas. Hitrost zraka za fluidizacijo je bila tekom celotnega procesa oblaganja 7,0 – 7,2 m/s, sicer pa smo proces vodili tako, kot je zapisano v preglednici III.

Preglednica III: Vodenje procesa oblaganja nevtrálnih peletnih jeder.

FAZA PROCESA	TEMPERATURA		RAZPRŠEVANJE			OPOMBE
	Vhodna (°C)	Produkt (°C)	tlak (bar)	črpalka (pozicija)	masni pretok (g/min)	
Predogrevanje procesne komore	55	28	-	-	-	-
Temperiranje	55	45	-	-	-	Temperiramo do T produkta 45°C
Razprševanje	55-57	39-40	2	11	10,5	Razprševati začnemo s pozicijo črpalke 5**

Sušenje	70	40-54	-	-	-	-
---------	----	-------	---	---	---	---

* Zapisani parametri so v ravnotežju procesa oblaganja.

** Pretok črpalke do pozicije 11 dosežemo v 6 minuti razprševanja.

Na nevtralne pelete smo nanegli toliko disperzije, da je bila ob upoštevanem 88 % izkoristku procesa oblaganja teoretična vsebnost tartazina v oblogi pelet 3 % (m/m). Nato smo izvedli fazo sušenja. Stehtanim obloženim peletnim jedrom smo po koncu procesa oblaganja s tartrazinom znova pomerili izgubo vlage pri sušenju ter s pomočjo sita odstranili aglomerate.

B) Oblaganje nevtralnih peletnih jeder manjših velikosti (Cellets® 500)

Nevtralna peletna jedra (Cellets® 500) nazivne velikosti 500-710 µm smo dodatno mehansko presejali skozi siti 600 µm in 500 µm ter pridobili želelno frakcijo peletnih jeder velikosti 500-600 µm. Natehtali smo 800 g frakcije nevtralnih pelet ter pripravili disperzijo za oblaganje nevtralnih peletnih jeder po povsem enakem postopku, kot smo jo pri večjih peletah (preglednica II). Prav tako smo proces oblaganja vodili z enako nastavitvijo procesnih parametrov (preglednica III), le da smo hitrost zraka za fluidizacijo zaradi manjših velikosti peletnih jeder variirali med 6,8-6,9 m/s. Nevtralne pelete manjših velikosti smo obložili z enako količino disperzije, kot smo večje. Tu razmerja med površino in velikostjo pelet nismo upoštevali, ker debelina obloge tartrazina (pri peletah manjših velikosti) ne vpliva na nadaljne procese.

3.3.2 Oblaganje pelet z acidorezistentnima polimeroma

A) Oblaganje peletnih jeder večjih velikosti (Cellets® 700)

- ***Uravnava pH disperzije Eudragit®-a L 30 D-55***

V 2 L čašo smo zatehtali 30 % vodno disperzijo Eudragit®-a L 30 D-55, dodali celotno količino prečiščene vode in vse skupaj mešali na magnetnem mešalu. Nato smo med mešanjem k disperziji dodali še toliko pripravljene raztopine 1 N NaOH (preglednica IV), da smo dosegli pH 5 končne disperzije. Po uravnavi pH-ja, smo disperzijo na magnetnem mešalu mešali nadaljnih 30 minut. Pripravili smo 1100 g (ob razmerju Eudragit® L 30 D-55 : Eudragit® NE 30 D = 3 : 1) oziroma 900 g (ob razmerju polimerov 3 : 2) disperzije.

Preglednica IV: Priprava disperzije Eudragit[®]-a L 30 D-55 z uravnanim pH-jem.

SESTAVINE	VLOGA SESTAVIN	KOLIČINE (m/m %)
EUDRAGIT [®] L 30 D-55 (30 % vodna raztopina)	Tvorilec obloge	65,14
PREČIŠČENA VODA	Topilo	32,62
1 N NaOH	Uravnava pH	2,24

- **Uravnavanje pH disperzije Eudragit[®]-a NE 30 D**

V 800 ml čašo smo zatehtali 30 % vodno disperzijo Eudragit[®]-a NE 30 D, dodali celotno količino prečiščene vode in vse skupaj mešali na magnetnem mešalu. Nato smo med mešanjem k disperziji dodali še toliko pripravljene raztopine 20 % (m/m) citronske kisline (preglednica V), da smo dosegli pH 5 končne disperzije. Po uravnavi pH-ja, smo disperzijo na magnetnem mešalu mešali nadaljnih 30 minut. Pripravili smo 600 g (ob razmerju Eudragit[®] L 30 D-55 : Eudragit[®] NE 30 D = 3 : 1) oziroma 400 g (ob razmerju polimerov 3 : 2) disperzije.

Preglednica V: Priprava disperzije Eudragit[®]-a NE 30 D z uravnanim pH-jem.

SESTAVINE	VLOGA SESTAVIN	KOLIČINE (m/m %)
EUDRAGIT [®] NE 30 D (30 % vodna raztopina)	Tvorilec obloge	65,43
PREČIŠČENA VODA	Topilo	34,34
CITRONSKA KISLINA (20 % vodna raztopina)	Uravnava pH	0,22

- **Postopek priprave disperzije za oblaganje**

Pripravili smo 1500 g disperzije za oblaganje pelet, predhodno obloženih s tartrazinom. Celotno količino prečiščene vode smo v 800 ml čaši najprej segreti na 75 °C. V čašo smo k segreti vodi dodali zatehtan Polisorbat 80, glicerilmonostearat in trietilcitrat ter vse skupaj homogenizirali s homogenizatorjem 10 minut. Nato smo nastalo suspenzijo hladili v vodni kopeli in hkrati mešali z nizkimi vrtljaji propellerskega mešala nadaljnih 15 minut. Med tem smo v 3 L čašo zatehtali ustrezni količini na pH 5 (preglednici IV in V) uravnana Eudragit[®]-na polimera in ju mešali s propellerskim mešalom pri 400 obr/min. Po preteku 15 minut smo ohlajeno suspenzijo PS ob mešanju s propellerskim mešalom dodali v čašo k Eudragit[®]-nima polimeroma. Disperzijo (preglednica VI) smo nato prefiltrirali skozi sito 300 µm, da smo odstranili večje delce, ki bi lahko zamašili šobo tekom oblaganja. Z

mešanjem disperzije (400 obr/min) smo nadaljevali tudi med oblaganjem, da se delci glicerilmonostearata niso posedali.

Preglednica VI: Priprava disperzije za oblaganje z acidorezistentnima polimeroma.

SESTAVINE	VLOGA SESTAVIN	KOLIČINE (m/m %)
EUDRAGIT [®] L 30 D-55 (30 % vodna raztopina)	Tvorilec obloge	67,9 (54,3)*
EUDRAGIT [®] NE 30 D (30 % vodna raztopina)	Tvorilec obloge	22,6 (36,2)*
GLICERILMONOSTEARAT	Preprečuje lepljenje pelet	1,2
TRJETILCITRAT	Mehčalo	0,9
POLISORBAT 80 (33 % vodna disperzija)	Mehčalo, PAS	0,7
PREČIŠČENA VODA	Topilo	6,7

* V oklepaju zapisani vrednosti predstavljata razmerje Eudragit[®]-nih polimerov 3 : 2, medtem ko vrednosti izven oklepajev predstavljata razmerje Eudragit[®]-nih polimerov 3 : 1.

• **Postopek oblaganja pelet z acidorezistentnima polimeroma**

Oblaganje z acidorezistentnima polimeroma smo izvajali z enako tehnologijo in nastavitvami procesne komore kot pri oblaganju s tartrazinom. Za razprševanje polimerne disperzije smo uporabili šobo z notranjim premerom 0,8 mm in jo privili do mesta, kjer je bila navidezna oznaka 1 na glavi šobe poravnana v smeri dovodnih cevi stisnjenega zraka in kapljevine. Pred oblaganjem smo šobo testirali glede morebitnega pulziranja. Uporabili smo poliamidne PACF filtre. Hitrost zraka za fluidizacijo je bila med oblaganjem v območju od 6,8 do 7,0 m/s, ostali parametri procesa oblaganja pa so podani v preglednici VII. V komoro smo vnesli 800 g s tartrazinom obloženih pelet, ki smo jim predhodno pomerili izgubo vlage pri sušenju ter pričeli s procesom filmskega oblaganja.

Preglednica VII: Pregled procesnih spremenljivk tekom oblaganja pelet z acidorezistentnima polimeroma.

FAZA PROCESA	TEMPERATURA		RAZPRŠEVANJE			OPOMBE
	Vhodna (°C)	Produkt (°C)	tlak (bar)	črpalka (pozicija)	masni pretok (g/min)	
Predogrevanje procesne komore	35	-	-	-	-	10 minut

Temperiranje	35	31	-	-	-	Temperiramo 5 minut
Razprševanje	35-40**	26-28	2	11	11	Razprševati začnemo s pozicijo črpalke 8*
Sušenje	35-40***	32	-	-	-	-

* Razprševati začnemo z 8 rpm in postopoma povečujemo do pozicije 11 rpm tako, da je T produkta vseskozi 26-28 °C.

** Vhodno T postopoma povečujemo do 40 °C, ko preide sistem v ravnotežje.

*** Prvih 10 minut sušimo pelete s T vhod 35 °C, nadaljnih 5 minut pa s T vhod 40 °C.

Na s tartrazinom obložena peletna jedra smo nanесли 1119 g disperzije acidorezistentnih polimerov; nanos je ekvivalenten oblogi 25 % suhega polimera glede na začetno maso peletnih jeter (800 g). Obloženim peletam smo po procesu oblaganja pomerili izgubo vlage pri sušenju, jih presejali skozi sito 1120 µm in jih v sušilni omari temperirali 2 h pri 40 °C.

B) Oblaganje peletnih jeter manjših velikosti (Cellets® 500)

Priprava disperzije in predhodno uravnavanje pH-jev za oblaganje s tartrazinom obloženih manjših peletnih jeter sta potekala na enak način kot pri peletah večjih velikosti. Pomembno je bilo ohraniti razmerje med površino pelet večjih in manjših velikosti ter maso nanešene disperzije na manjša in večja peletna jedra. Prirejeno količino disperzije smo izračunali po spodnji enačbi 1.

$$m \text{ disperzije } M = \frac{P \text{ vseh pelet } M}{P \text{ vseh pelet } V} \times m \text{ disperzije } V$$

Enačba 1

M – pelete manjših velikosti, V – pelete večjih velikosti, P – površina peletnih jeter

Iz tega sledi, da je bilo potrebno na pelete manjših velikosti nanesti več disperzije (in tudi pripraviti večjo količino) za oblaganje za dosego enake debeline nanosa kot pri večjih jedrih. Oblagali smo enako količino peletnih jeter – 800 g in nanje nanесли 1515 g disperzije acidorezistentnih polimerov. Po meritvi izgube mase pri sušenju (IPS) smo obložene pelete temperirali 12 h pri 40 °C.

3.3.3 Oblaganje acidorezistentnih pelet z disperzijo hidroksipropilmetil celuloze

A) Oblaganje peletnih jeter večjih velikosti (Cellets® 700)

• Postopek priprave disperzije za oblaganje

Pripravili smo 1300 g disperzije za oblaganje (preglednica VIII). V 2 L čašo smo najprej zatehtali 95 % (m/m) prečiščene vode in jo segreti na 50 °C. Nato smo ob mešanju s

propelerskim mešalom dodali vso količino PEG ter nato v vrtinec propelerskega mešala še celotno količino Pharmacoat®-a 606. Ko se je disperzija ohladila, smo dodali še preostanek prečiščene vode ter pričeli z oblaganjem.

Preglednica VIII: Sestava disperzije za oblaganje s HPMC.

SESTAVINE	VLOGA SESTAVIN	KOLIČINE (m/m %)
PHARMACOAT® 606	Tvorilec obloge	8
PEG 6000	Mehčalo	1
PREČIŠČENA VODA	Topilo	91

• **Postopek oblaganja pelet z disperzijo HPMC**

Za oblaganje s HPMC uporabljamo že predhodno opisano procesno opremo z enakimi nastavitvami in postopki, le da tu šobo za razprševanje znova privijemo do mesta, kjer je bila oznaka 0 na glavi šobe poravnana v smeri dovodnih cevi stisnjenega zraka in kapljevine. Natehtamo 800 g pelet obloženih z acidorezistentno oblogo in pričnemo s procesom oblaganja. Hitrost zraka za fluidizacijo je bila 7,0–7,2 m/s, ostale procesne spremenljivke pa so zapisane v preglednici IX.

Preglednica IX: Pregled procesnih spremenljivk tekom oblaganja pelet z disperzijo HPMC.

FAZA PROCESA	TEMPERATURA		RAZPRŠEVANJE			OPOMBE
	Vhodna (°C)	Produkt (°C)	tlak (bar)	črpalka (pozicija)	masni pretok (g/min)	
Predogrevanje procesne komore	55	28	-	-	-	-
Temperiranje	55	40	-	-	-	-
Razprševanje	55-57	39-40	2	11*	9,8	Razprševati začnemo s pozicijo črpalke 8*
Sušenje	55	45**	-	-	-	-

* Razprševati začnemo z 8 rpm in postopoma povečujemo do pozicije 11 rpm tako, da je T produkta vseskozi 39-40 °C.

** Sušimo do T produkta 45 °C.

Na obložene pelete smo nanесли toliko disperzije, da je bil prirastek mase 10 %, kar pomeni, da smo ob upoštevanem 90 % izkoristku procesa nanесли 1010 g disperzije HPMC. Obloženim peletam smo po koncu procesa oblaganja pomerili IPS s termogravimetričnim analizatorjem in pelete presejali čez 1120 µm sito.

B) Oblaganje peletnih jeder manjših velikosti (Cellets® 500)

Priprava disperzije in postopek oblaganja z disperzijo HPMC sta potekala enako kot pri peletah večjih velikosti. Poskuse smo izvajali v enaki procesni opremi z enakimi nastavitvami in postopki kot pri peletah večjih velikosti. Za razliko smo tu začeli z razprševanjem disperzije z nastavitvijo peristaltične črpalke 6 rpm in postopoma povečevali pretok disperzije do nastavitve 11 rpm v ravnotežju. Razvlaževalec smo vklopili šele v 4 minuti razprševanja disperzije. Poleg tega, smo morali za ohranitev enakomernega nanosa obloge nanesti več disperzije, da je bil masni prirastek 10 % (m/m) glede na maso vstopnih pelet na začetku oblaganja. Zaradi večje specifične površine, smo po preračunu (enačba 1) na 800 g pelet manjših velikosti nanесли 1367 g disperzije za oblaganje.

3.3.4 Oblaganje obloženih pelet z disperzijo polietilen glikola

A) Oblaganje peletnih jeder večjih velikosti (Cellets® 700)

- ***Postopek priprave disperzije za oblaganje***

Na predhodna, s HPMC obležena peletna jedra, smo v naslednjem koraku nanесли oblogo z disperzijo PEG (preglednica X). Najprej smo pripravili disperzijo za oblaganje in sicer tako, da smo v stehano 3 L čašo zatehtali maso prečiščene vode, ki po recepturi ustreza 95 % (m/m) prečiščene vode in jo segreli na 50 °C. Vanjo smo med mešanjem s propellerskim mešalom dodali PEG. Ko se je le-ta raztopil in disperzija ohladila, smo dodali še preostanek prečiščene vode do končne mase disperzije – 1400 g.

Preglednica X: Sestava disperzije za oblaganje z disperzijo PEG.

SESTAVINE	VLOGA SESTAVIN	KOLIČINE (m/m %)
PEG 6000	Tvorilec obloge	8
PREČIŠČENA VODA	Topilo	92

- ***Postopek oblaganja pelet z disperzijo PEG***

Za oblaganje s PEG smo uporabili enako procesno opremo kot pri prejšnjih oblaganjih, z enakimi nastavitvami in po enakih postopkih. Šobo za razprševanje z notranjim premerom 0,8 mm privijemo do mesta, kjer je bila oznaka 1 na glavi šobe poravnana v smeri dovodnih cevi stisnjenega zraka in kapljevine. Šobo pred oblaganjem preizkusimo in v primeru pulziranja razpršine popravimo nanos teflona na navojnih delih šobe.

V komoro smo vnesli 800 g pelet predhodno obloženih s HPMC, jim izmerili IPS ter pričeli z oblaganjem. Hitrost zraka za fluidizacijo je bila med procesom od 7,0 do 7,2 m/s, ostale procesne parametre smo spreminjali glede na zapise v preglednici XI.

Preglednica XI: Pregled procesnih spremenljivk tekom oblaganja pelet z disperzijo PEG.

FAZA PROCESA	TEMPERATURA		RAZPRŠEVANJE			OPOMBE
	Vhodna (°C)	Produkt (°C)	tlak (bar)	črpalka (pozicija)	masni pretok (g/min)	
Predogrevanje procesne komore	55	28	-	-	-	-
Temperiranje	45	33	-	-	-	-
Razprševanje	45-47	32	2	11*	10,5	Razprševati začnemo s pozicijo črpalke 8*
Sušenje	45	38**	-	-	-	-

* Razprševati začnemo z 8 rpm in postopoma povečujemo do pozicije 11 rpm tako, da je T produkta vseskozi okrog 32 °C.

** Sušimo do T produkta 38 °C.

Na pelete, predhodno obložene s HPMC, smo nanесли toliko disperzije PEG, da bi bil masni prirastek po oblaganju 10 % (m/m). To pomeni, da smo nanje ob predvidenem 90 % izkoristku oblaganja nanесли 1111 g disperzije. S PEG obloženim peletam smo po procesu oblaganja izmerili IPS ter jih presejali skozi 1120 µm sito.

B) Oblaganje peletnih jeder manjših velikosti (Cellets® 500)

Za oblaganje smo uporabili enako procesno opremo z enakimi nastavitvami in postopki kot pri peletah večjih velikosti. Za razliko, smo proces razprševanja disperzije pričeli s pozicijo peristaltične črpalke 6 rpm in pretok disperzije postopoma povečevali do nastavitve 11 rpm v ravnotežju. Razvlaževalec zraka smo vklopili v 3 minuti razprševanja. Na pelete smo po preračunu (enačba 1) zaradi večje specifične površine manjših pelet (in želje po ohranitvi debeline obloge na različnih velikostih pelet) nanесли 1504 g disperzije (na 800 g vstopne mase pelet).

3.3.5 Oblaganje obloženih pelet s prahovi

Oblaganje s prahovi smo izvajali s tehnologijo vrtnčenja, z uporabo rotorske komore na GPCG-1 procesni opremi. Uporabili smo šobo z notranjim premerom 0,8 mm in jo privili do oznake 3 (na glavi šobe) v smeri zareze na zgornji strani sistema šobe. Vsakokrat smo pred oblaganjem preverili pulziranje šobe ter delovanje potenciometra in dozirnega polža

na zalogovniku rotorske komore, in sicer z merjenjem masnega pretoka prahov. Potenciometer na zalogovniku smo nastavili na takšno vrednost, da je bil pretok prahov iz zalogovnika v procesno komoro med fazo razprševanja 14,5–15,5 g/min.

Na vstopna peletna jedra smo želeli nanesti toliko prahov, da bi bil masni prirastek 37,5 %. To pomeni, da je bilo potrebno na 800 g začetnih peletnih jeter nanesti 410 g prahov ob predpostavljenem 74 % izkoristku procesa oblaganja. IPS pelet smo s termogravimetričnim analizatorjem izmerili tik pred in tik po procesu oblaganja.

A) Oblaganje peletnih jeter večjih velikosti (Cellets® 700)

- **Postopek priprave disperzije za oblaganje**

Pripravili smo 1000 g disperzije Pharmacoat®-a (preglednica XII). Najprej smo v stehtano 2 L čašo zatehtali maso prečiščene vode, ki po recepturi ustreza 95 % (m/m) prečiščene vode in jo segreli na 50 °C. Nato smo ob mešanju s propelerskim mešalom postopoma dodali celotno količino Pharmacoat®-a. Ko se je disperzija ohladila, smo dodali še preostanek prečiščene vode do končne mase raztopine.

Preglednica XII: Sestava raztopine HPMC.

SESTAVINE	VLOGA SESTAVIN	KOLIČINE (m/m %)
PHARMACOAT® 606	Vezivo	8
PREČIŠČENA VODA	Topilo	92

- **Postopek priprave fizikalne zmesi prahov**

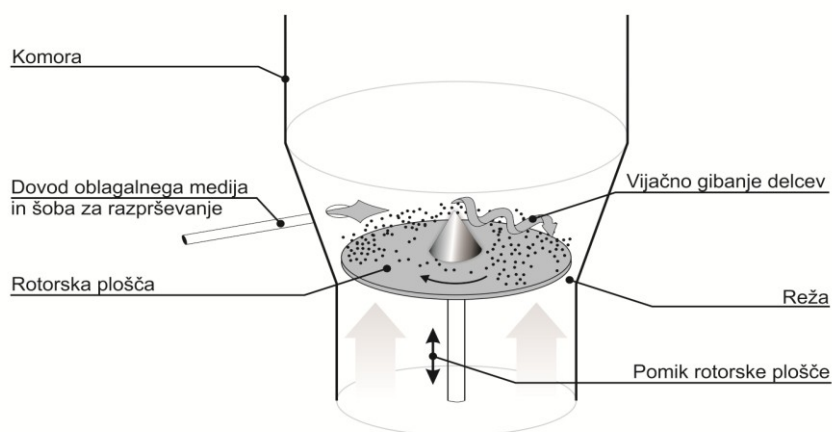
Na peletna jedra smo nanegli 410 g fizikalne zmesi prahov (preglednica XIII). Zmes prahov smo pripravili tako, da smo zatehtani količini Aerosil®-a 200 s pestilom strli nastale grudice. Nato smo postopno primešali enako količino Avicel®-a PH 101 in tako pripravili triturat Aerosil®-a. Zmes smo kvantitativno prenesli v mešalno posodo in dodali še preostanek Avicel®-a PH 101. Z mešalnikom Inversina smo fizikalno zmes mešali na stopnji 4 (27 obr/min) 5 minut. Po homogenizaciji smo zmes prenesli v zalogovnik rotorske komore in preverili ter nastavili potenciometer na takšno vrednost, da bi dosegli ustrezen (14,5–15,5 g/min) masni pretok prahov.

Preglednica XIII: Fizikalna zmes prahov za oblaganje.

SESTAVINE	VLOGA SESTAVIN	KOLIČINE (m/m %)
AVICEL [®] PH 101	Osnova blažilne obloge	99
AEROSIL [®] 200	Drsilo	1

- **Postopek oblaganja pelet s prahovi v rotorski komori**

V rotorsko komoro (slika 8) smo prenesli 800 g obloženih pelet z različnimi vrstami oblog, ki smo jih predhodno 30 minut temperirali v sušilni omari na 40 °C. S tem smo se izognili morebitnemu tanjšanju filmske obloge (še pred fazo razprševanja) ob predolgi izpostavitvi pelet vrteči se rotorski plošči. Šobo za razprševanje smo v rotorsko komoro pomaknili toliko, da so jo pelete ob gibanju rotorske plošče prekrile.



Slika 8: Shematski prikaz rotorske komore z najpomembnejši konstrukcijskimi deli.

S fazo razprševanja smo pričeli takoj, ko smo predhodno segrete pelete vnesli v procesno komoro. Dovod prahov v rotorsko komoro smo sprožili po 10 sekundah začetka razprševanja disperzije. Zaradi prevelikega prašenja znotraj komore smo dovod prahov med oblaganjem prekinili štirikrat po enakih časovnih intervalih za 45 sekund in nato nadaljevali z dovodom prahov. Hitrost vrtenja rotorske plošče je bila tekom faze razprševanja nastavljena na 300 obr/min, razliko tlakov ($\Delta P=10$ mbar) pod in nad ploščo pa smo nastavljali/korigirali z dviganjem in spuščanjem rotorske plošče.

Preglednica XIV: Pregled procesnih spremenljivk tekom oblaganja pelet s prahovi.

FAZA PROCESA	TEMPERATURA		RAZPRŠEVANJE		OPOMBE
	Vhodna (°C)	Produkt (°C)	tlak (bar)	črpalka (pozicija)	
Predogrevanje procesne komore	40*	30	-	-	-
Razprševanje	40	18-19	3	16-26**	-
Sušenje	70-80	47	-	-	sušimo do T produkta 47 °C

* Procesno komoro predogrevamo toliko časa, da se dejanska vhodna T doseže 40 °C.

** Prvo minuto smo razprševali na poziciji črpalke 16 rpm, nato smo jo nastavili na 26 rpm.

Po nanosu celotne količine prahov smo disperzijo razprševali še nadaljni 2 minuti in ob tem ročno stresali filtre, da se je čim več prahov z razpršino disperzije adheriralo na površino delcev. Med fazo sušenja smo prvih 7 minut sušili pri vhodni T zraka 70 °C in hitrostjo rotorske plošče 300 obr/min, nato pa vhodno T povišali na 80 °C, hitrost rotorske plošče pa znižali na 220 obr/min in sušili do T produkta 47 °C.

Za celoten nanos 410 g prahov smo porabili 650 g disperzije za oblaganje. Končno obloženim peletam smo pomerili zaostanek vlage ter jih presejali skozi sito 500 μm (odstranili prašno frakcijo) ter sito 1250 μm (odstranili frakcijo aglomeratov). Kadar je bil zaostanek vlage v končno obloženih peletah nad 2 %, smo jih dosušili v sušilni omari pri 40 °C.

B) Oblaganje peletnih jeder manjših velikosti (Cellets® 500)

Za oblaganje s prahovi smo uporabili enako procesno opremo z enakimi nastavitvami in postopki kot pri peletah večjih velikosti. Sestava disperzije in fizikalne zmesi prahov je bila enaka, le da smo za dosego enakega prirastka mase potrebovali večje količine disperzije in prahov. Na podlagi izhodiščnega polmera manjših pelet in načrtovane debeline obloge smo ocenili polmer manjših pelet po oblaganju s prahovi. Preko enačbe 2 smo ob oceni gostote in mase peletnih jeder izračunali potrebno maso obloge, ki bi zagotovila želeno debelino obloge. Glede na proces oblaganja večjih pelet smo upoštevali še izkoristek procesa oblaganja (76,5 %). Izračunano maso suhe snovi v oblogi smo razdelili na vezivo in vse ostale PS.

$$m_{\text{obloge}} = \left(\frac{R^3}{r^3} - 1 \right) \times \frac{m_{\text{jeder}} \times \rho_{\text{obloge}}}{\rho_{\text{jeder}}}$$

Enačba 2

r – polmer pelet pred oblaganjem, R – polmer pelet po oblaganju

Tako smo za 800 g začetnih pelet manjših velikosti nanесли 602 g prahov in ob tem porabili 904 g disperzije. Prašno frakcijo končnih pelet smo po koncu procesa oblaganja odstranili s sitom velikosti 500 μm , medtem ko smo frakcijo aglomeratov odstranili s sitom 1120 μm . Pelete smo dodatno sušili 2 uri v sušilni omari pri 40 °C.

3.3.6 Izdelava tablet z direktnim tabletiranjem večslojno obloženih pelet

Tablete smo izdelali z direktnim tabletiranjem s tabletirko na udarec. Pri tem smo spreminjali deleže obloženih pelet (50 %, 60 %, 70 %, 99,9 %) in ekstrapeletne zmesi. Med tabletiranjem smo s spreminjanjem lege zgornjega pečata vse pripravljene formulacije stisnili z enakimi silami stiskanja v območju 10-10,5 kN. Prav tako smo s spreminjanjem lege spodnjega pečata želeli pridobiti tablete enakih mas – 600 mg. Uporabljali smo konkavne pečate premera 11 mm in tabletirali s hitrostjo 36 tablet/min. Tabletiranje smo izvajali v avtomatskem načinu z gravitacijskim polnjenjem matrične vdolbine. Izdelane tablete smo vzorčili na začetku (20 tablet), na sredini (30 tablet) in na koncu (20 tablet) celotnega procesa tabletiranja, t.j. z namenom dokaza morebitne segregacije zmesi za tabletiranje.

• Postopek priprave fizikalne zmesi za tabletiranje

Za tabletiranje posamezne formulacije smo pripravili 240 g zmesi pelet in ekstrapeletnih PS. Najprej smo pripravili zmes KVA64 in Avicel[®]-a PH 200 (pri formulacijah s 50-70 % deležem pelet) ter ju 5 minut mešali na mešalniku na stopnji 4,5 (30 obr/min). Nato smo v 500 ml stekleno mešalno posodo zatehtali potrebno količino obloženih pelet ter ustrezen delež pripravljene zmesi Avicel[®]-a PH 200 in KVA64 tako, da je bil delež pelet v stekleni posodi pozicioniran v sredinskem delu. Zmes smo nato mešali nadaljnih 10 minut na mešalni stopnji 4 (27 obr/min). Po mešanju smo k zmesi v stekleno posodo dodali še delež Mg-St ter mešali 2 minuti na stopnji 4 (27 obr/min). Tako pripravljeno tabletno zmes smo prenesli v polnilni čolniček in pričeli s tabletiranjem.

3.3.7 Sproščanje in analitika večslojno obloženih pelet ter tablet

• Izdelava umeritvene premice za določanje koncentracije tartrazina pri pH = 1,2

Naredili smo 2 paralelki umeritvene krivulje pri pH = 1,2. Iz natehte tartrazina smo v 100 ml merilni bučki pripravili osnovno raztopino koncentracije 0,1017 mg/ml (oz. 0,1022 mg/ml). Z uporabo pipet in merilnih bučk smo osnovno raztopino redčili in pripravili koncentracije, ki so zapisane v preglednici XV. Za redčenje in pripravo slepega vzorca

smo uporabili 0,1 M HCl. Raztopinam različnih koncentracij smo na UV-VIS spektrofotometru pri valovni dolžini 427 nm pomerili absorbance.

Preglednica XV: Odvisnost absorbance od koncentracije tartrazina pri pH = 1,2.

Natehta tartrazina (mg)		Koncentracija ($\times 10^{-2}$ mg/ml)		Absorbanca	
1. paralelka	2. paralelka	1. paralelka	2. paralelka	1. paralelka	2. paralelka
10,17	10,22	0,1017	0,1022	0,044568	0,042203
		0,2034	0,2044	0,089453	0,085054
		0,5085	0,5110	0,22783	0,22358
		0,8136	0,8176	0,36179	0,35651
		1,017	1,022	0,45298	0,44621
$R^2 = 0,99985$		$C \text{ (mg/ml)} = 0,022690 \times A$			

• **Izdelava umeritvene premice za določanje koncentracije tartrazina pri pH = 6,8**

Naredili smo dve paralelki umeritvene krivulje pri pH = 6,8 \pm 0,05. Iz natehte tartrazina smo v 100 ml merilni bučki pripravili osnovno raztopino koncentracije 0,1085 mg/ml (oz. 0,1002 mg/ml). Z uporabo pipet in merilnih bučk smo osnovno raztopino redčili in pripravili koncentracije, ki so zapisane v preglednici XVI. Za redčenje in pripravo slepega vzorca smo uporabili 0,067 M KH₂PO₄. Raztopinam različnih koncentracij smo na UV-VIS spektrofotometru pomerili absorbance pri valovni dolžini 427 nm.

Preglednica XVI: Odvisnost absorbance od koncentracije tartrazina pri pH = 6,8.

Natehta tartrazina (mg)		Koncentracija ($\times 10^{-2}$ mg/ml)		Absorbanca	
1. paralelka	2. paralelka	1. paralelka	2. paralelka	1. paralelka	2. paralelka
10,85	10,02	0,1085	0,1002	0,054110	0,046660
		0,2170	0,2004	0,10485	0,097990
		0,5425	0,5010	0,25895	0,23875
		0,8680	0,8016	0,41282	0,38048
		1,085	1,002	0,52130	0,47598
$R^2 = 0,99996$		$C \text{ (mg/ml)} = 0,020959 \times A$			

- ***Priprava medijev za izvedbo preskusa raztapljanja***

Za določanje sproščanja tartrazina iz izdelanih tablet smo uporabili dva medija. Kot medij 1 smo pripravili 5 L 0,1 M HCl s pH=1,2 (48). To smo storili tako, da smo preračunano maso koncentrirane HCl razredčili v prečiščeni vodi ter vse skupaj prenesli v 5 L bučko. S prečiščeno vodo smo medij dodatno redčili do oznake na bučki.

Kot medij 2 smo pripravili 2 L 0,2 M Na₃PO₄×12 H₂O. V 2 L bučko smo prenesli zatehtano količino Na₃PO₄×12 H₂O in s prečiščeno vodo redčili do oznake na bučki.

- ***Preskus raztapljanja tablet z napravo z vesli (Ph.Eur, naprava 2)***

Test raztapljanja izdelanih tablet smo izvajali s farmakopejsko predpisano napravo 2 (napravo z vesli), kjer smo hitrost vrtenja mešal nastavili na 50 ali 100 obr/min (odvisno od eksperimenta), temperaturo medija za raztapljanje pa vzdrževali pri 37±0,5°C (48). Preskuse sproščanj smo izvajali na treh ali šestih paralelkah. V vsako 900 ml stekleno posodo naprave z vesli smo dodali 750 ml 0,1 M HCl (medij 1) in po doseženi ustrezni (37±0,5°C) T medija za raztapljanje vanje dodali po preračunu toliko tablet, da bi v primeru sprostitve 10 % tartrazina z vrednostmi dobljenih koncentracij že bili v območju umeritvene krivulje. Po 1 uri raztapljanja v kislem mediju (s pH = 1,2) smo iz steklenih čaš vzorčili po 10 ml medija in ga prefiltrirali skozi 0,45 µm membranski filter (Minisart RC 25) v označeno epruveto. Vzorčenje smo po 2 urah raztapljanja ponovili in takoj zatem dodali v vsako stekleno posodo še 250 ml 0,2 M Na₃PO₄×12 H₂O (medij 2) ter s tem spremenili pH medija iz 1,2 na 6,8. Medij 2 smo pred dodatkom segreli na (37 ± 0,5 °C). Postopek vzorčenja smo v nadaljevanju izvedli v 15, 30, 45, 60 in 90 minuti raztapljanja po dodatku medija 2. Vzorce smo po vzorčenju pomerili z UV-VIS spektrofotometrom pri valovni dolžini 427 nm in preko umeritvenih enačb premice dobili koncentracije sproščenega tartrazina pri različnih pH vrednostih medija za raztapljanje.

Rezultat sproščanja podamo grafično v obliki odstotkov sproščenega tartrazina ob posamezni časovni točki vzorčenja. Odstotek sproščenega tartrazina izračunamo z razmerjem med maso sproščenega tartrazina v določeni časovni točki in vsebnostjo tartrazina v zatehti tablet-e, ki smo jo testirali tekom preskusa raztapljanja.

- ***Preskus raztapljanja večslojno obloženih pelet z napravo s košaricami (Ph.Eur, naprava 1)***

Postopek preskusa sproščanja tartrazina iz večslojno obloženih pelet je bil povsem enak kot pri tabletah, le da smo tu namesto vesel uporabili rotirajoče košarice. Preskus

raztapljanja tartrazina iz obloženih pelet smo izvedli z namenom dokaza ustreznosti integritete acidorezistentne obloge ter možnosti primerjav s profili sproščanja tablet (48).

- ***Simulacija sproščanja tablet in večslojno obloženih pelet***

Simulacijo sproščanja smo izvajali v 250 ml bučkah. Vanje smo nalili 150 ml 0,1 M HCl ter v posamezne bučke dodali zatehto 3 ali 6 tablet (oziroma ekvivalentno količino pelet), odvisno od deleža pelet v tabletah. Dodali smo magnetno mešalo ter mešali na magnetnem mešalniku s približno 100 obr/min. Po 2 urah smo izvedli vzorčenje po enakem postopku, kot pri farmakopejskem preskusu raztapljanja tablet in pelet. Vzorce smo po potrebi ustrezno redčili in jih pomerili z UV spektrofotometrom. Iz pridobljenih koncentracij tartrazina smo izračunali odstotke sproščenega tartrazina v 0,1 M HCl po 2 urah preskusa. Preskus simulacije sproščanja tablet in pelet smo izvedli z namenom izboljšanja občutljivosti metode in preverjanja verodostojnosti izmerjenih rezultatov farmakopejskih preskusov raztapljanj.

- ***Preskus enakomernosti vsebnosti enodernih FO***

Stehtali smo po deset naključno izbranih tablet posamezne formulacije in jih posamezno raztopili v bučkah z 0,067 M KH_2PO_4 s pH-jem $6,8 \pm 0,05$. V bučke smo dodali magnetna mešala in vsebino eno uro mešali na magnetnem mešalniku. Po tem smo bučke 15 minut izpostavili ultrazvoku, ki je dodatno pripomogel k raztapljanju. Nato smo bučke znova eno uro mešali na magnetnem mešalniku. Vzorce smo prelili v centrifugirke in jih centrifugirali 10 minut na 3500 obr/min. Za tem smo vzorce ustrezno redčili ter jim spektrofotometrično določili koncentracijo. Iz teh smo izračunali mase tartrazina (vsebnost) v posameznih tabletah, njihovo povprečje (povprečno vsebnost) v desetih paralelkah in standardno deviacijo. Formulacija je ustrezna, če je vsebnost tartrazina v vsaki od 10 paralelk v območju med 85–115 % povprečne vsebnosti. Kadar je vsebnost v eni paralelki izven omenjenega območja, vendar še v območju med 75–125 % povprečne vsebnosti, analiziramo dodatnih 20 naključno izbranih tablet. Takšna formulacija je ustrezna takrat, ko je vsebnost le ene paralelke izven območja 85–115 % povprečne vsebnosti in hkrati nobena paralelka ne presega območja 75–125 % povprečne vsebnosti tartrazina (49).

- ***Preskus enakomernosti odmernih enot***

Preskus enakomernosti odmernih enot izvajamo enako kot enakomernost vsebnosti, le da dobljene rezultate vrednotimo drugače. Tu smo dejansko vsebnost tartrazina v posamezni paralelki (tableti) primerjali kar na povprečno vsebnost tablet skozi čas tabletiranja in ne na

deklarirano vsebnost, ki jo sicer v tem predpisu zahteva Ph.Eur. Izračunali smo povprečno vsebnost ter standardno deviacijo vseh desetih paralelek in po farmakopejskem predpisu tudi stopnjo sprejemljivosti (AV) – enačba 3.

$$AV = |M - \bar{X}| + ks$$

Enačba 3

M – referenčna vrednost, \bar{x} – povprečje posameznih vsebnosti v odstotkih, k – konstanta sprejemljivosti, s – standardna deviacija paralelek.

Formulacija ustreza preskusu enakomernosti vsebnosti, kadar deset paralelek testiranih tablet izkazuje $AV \leq 15$. V primeru, da je $AV > 15$, je potrebno tablete testirati še na 20 dodatnih paralelkah ter izračunati končni rezultat AV (50).

- ***Ugotavljanje prisotnosti razplastitve znotraj tabletirne mase***

Natehtali smo po 10 tablet iz začetka, sredine in konca tabletiranja ter jih prenesli v 500 ml bučke 0,067 M KH_2PO_4 enakega volumna. Trem paralelkam po deset tablet smo določili povprečno vsebnost vzorca. Vrednosti smo delili s številom tablet v posamezni paralelki in tako dobili vsebnost tartrazina v miligramih na posamezno tableto. Določili smo različne meje stopnje razplastitve tablet, in sicer 5 %, 10 % ter 15 % odstopa od povprečne vsebnosti skozi čas. Stopnja razplastitve je še primerna, če posamezna vsebnost iz začetka, sredine ali konca tabletiranja odstopa od povprečne vsebnosti (skozi čas) vseh treh paralelek za manj kot 5 %. Preskusa razplastitve v evropski in ameriški farmakopeji ne najdemo, je pa dobrodošel pri napovedovanju segregacije zmesi za tabletiranje. V magistrskem delu nas zanima tudi trend vsebnosti tekom procesa tabletiranja, zato smo rezultate razplastitve podajali tudi grafično (Priloge 6.1 – 6.15).

3.3.8 Fizikalno vrednotenje tablet

- ***Preskus enakomernosti mase tablet***

Enakomernost mase smo določili po farmakopejskem postopku tako, da smo iz vsake formulacije vzorčili po 20 naključno izbranih tablet, jih tehtali ter izračunali njihovo povprečno maso in relativno standardno deviacijo. Test enakomernosti mase je ustrezen, kadar največ dve tableti odstopata od povprečne mase mase tablet za več kot 5 odstotkov in hkrati nobena ne več kot 10 % (49).

- ***Preskus trdnosti tablet***

Trdnost tablet smo določali po farmakopejskem postopku na napravi za določanje trdnosti Vankel 200. Preskus smo opravljali tako, da smo tablete v aparaturo postavljali v ležečem položaju. Iz vsake formulacije smo vzorčili po 10 naključno izbranih tablet ter jim določili trdnost. Izračunali smo povprečno vrednost ter določili maksimalno in minimalno trdnost izbranih tablet (51).

- ***Preskus krušljivosti tablet***

Preskus krušljivost smo glede na predpis v Ph.Eur izvajali na 11 naključno izbranih tabletah. Najprej smo jih s fenom na situ 1250 μm dobro odprašili, jih nato stekali ter prenesli v boben naprave za izvajanje preskusa krušljivosti. Napravo smo nastavili tako, da se je boben v času preskusa zavrtel stokrat (25 obr/min, 4 minute). Tablete smo po koncu preskusa odstranili, jih znova odprašili ter jih stekali. Iz zatehte po koncu in z začetka preskusa smo izračunali odstotek izgube mase vzorca oziroma odstotek krušljivosti. Tablete ustrezajo preskusu krušljivosti takrat, ko je odstotek izgube mase po preskusu manjši od 1 %. Tablete, ki se na robovih krušijo že v manjšem deležu, so po farmakopejskem predpisu neustrezne, četudi je odstotek izgube mase po preskusu manjši od 1 % (52).

- ***Preskus razpadnosti tablet***

Preskus razpadnosti tablet smo izvajali po farmakopejskem postopku v aparaturi za določanje razpadnosti tablet. Test smo izvajali na 6 naključno izbranih tabletah iz posamezne formulacije, jih obtežili z diski ter izpostavili preizkusu ter pri tem merili čas razpada tablet. Preskus razpadnosti je ustrezen, kadar vseh 6 tablet razpade v času 15 minut. Če 1 ali 2 tableti v tem času ne razpadeta, test razširimo na dodatnih 12 tablet. Preskus je ustrezen takrat, ko 16 od 18 testiranih tablet razpade v času 15 minut.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

V eksperimentalnem delu smo iz osnovnih nevtralnih peletnih jeder pripravili 6 različnih formulacij pelet, ki smo jih obložili z različnimi nanosi filmskih oblog in so predstavljene v preglednici XVII. Z izključno vodnimi disperzijami smo oblagali dve različni velikosti nevtralnih pelet s ciljem pridobiti sestave in strukture pelet, ki bodo čim bolj odporne na sile stiskanja med tabletiranjem.

Preglednica XVII: Izdelane formulacije večslojno obloženih pelet.

PELETE	PELETE V FORMULACIJAH TABLET*	VRSTE IN ZAPOREDJE OBLOG**	VELIKOSTI PELET (μm)	RAZMERJE EUDRAGIT®-ov***	UPORABLJEN RAZVLAŽEVALEC PRI NANOSU PL	IPS pelet po PL oblaganju
P1	F1, F3, F5, F8	Ta, Ac, PL	710-800	3 : 2	NE	2,6
P2	F2, F4, F6, F7, F9, F16	Ta, Ac, PL	710-800	3 : 1	NE	2,6
P3	F11, F21	Ta, Ac, HC, PL	710-800	3 : 1	DA	1,9
P4	F10, F15	Ta, Ac, HC, PG, PL	710-800	3 : 1	DA	1,7
P5	F12, F13	Ta, Ac, HC, PG, PL	500-600	3 : 1	DA	1,5
P6	F18, F19, F20	Ta, Ac, PL	710-800	3 : 1	DA	1,5

* To pomeni, da na primer pelete z oznako P1 najdemo v formulacijah tablet 1, 3, 5, 8;

** Ta – tartrazin, Ac – acidorezistentna polimera, HC – HPMC obloga, PG – PEG obloga, PL – obloga prahov;

*** Razmerje Eudragit® L 30 D-55 : Eudragit® NE 30 D = 3 : 2 oz. 3 : 1.

Na nevtralna peletna jedra smo kot prvo oblogo v vseh poskusih nanесли dobro topen tartrazin (nadomestek ZU), ki je predstavljal odličen indikator ob neželenih poškodbah filmske obloge. V naslednji stopnji smo peletna jedra obložili z zmesjo dveh Eudragit®-nih polimerov v dveh različnih razmerjih, z namenom zasnove takšne acidorezistentne formulacije, ki bi bila manj krhka, vendar profila sproščanja po spremembi pH ne bi preveč zadržala. Da bi še dodatno izboljšali zaščito acidorezistentne filmske obloge, smo na nekatere vrste pelet dodali opcijsko najprej nanos HPMC obloge ter kot zadnjo filmsko oblogo nanесли PEG. Z namenom omejitve segregacije tabletne zmesi in dodatne zaščite acidorezistentne filmske obloge, smo na vse vrste pelet v rotorski komori s postopkom oblaganja s praški nanесли še blažilno oblogo. Končno obloženim peletam smo s farmakopejskim preskusom sproščanja s spremembo pH medija preverili funkcionalnost

acidorezistentne obloge, posredno pa s tem ovrednotili integriteto acidorezistentne filmske obloge. Dobljene rezultate smo zaradi nizkih absorbanco UV spektrofotometra dodatno potrdili še s simulacijo sproščanja z večjimi količinami pelet in magnetnim mešalom.

Preko različnih deležev večslojno obloženih pelet in variacije ekstrapeletnih PS smo pripravili 21 različnih sestav tablet, ki so zbrane v preglednici XVIII. Ekstrapeletne PS smo izbrali glede na prejšnje izsledke raziskav (31, 53) ter razpoložljivosti le-teh v laboratoriju. Različne deleže pelet in ekstrapeletnih PS smo prilagajali glede na sproti pridobljene rezultate fizikalnega vrednotenja tablet in njihovih profilov sproščanja. Pri tem smo želeli pridobiti formulacije tablet, ki bi zadostile vsem zahtevam Ph.Eur, ki so preko farmacevtsko-tehnoloških vrednotenj zapisane v preglednici XVIII ter bi primarno izkazovale ustrezen profil zakasnjenega sproščanja.

Po tabletiranju pelet in ekstrapeletne zmesi smo preko farmakopejskega preskusa sproščanja naključno izbranih tablet in s primerjavo s profili sproščanja nestisnjenih pelet želeli posredno potrditi ustreznost integritete acidorezistentne filmske obloge pelet po stiskanju v tablete in s tem izpolniti osnovni cilj magistrske naloge. Predvsem smo želeli po dveh urah farmakopejskega preskusa sproščanja tablet v kislem mediju v kar največji meri zmanjšati odstotek sproščenega tartrazina, z zgornjo mejo 10 % in tako zadostiti zahtevam farmakopeje za acidorezistentno formulacijo. To smo dosegli z večslojnimi nanosi oblog na nevtralna peletna jedra (HPMC, PEG, obloga prahov), različnimi deleži ekstrapeletnih PS in velikostjo pelet. Dodatno smo rezultate farmakopejskih sproščanj tablet po dveh urah preskusa v kislem mediju podprli z rezultati nefarmakopejske simulacije sproščanja, ki so zbrane v preglednici XIX.

Preglednica XVIII: Sestava formulacij tablet z večslojno obloženimi peletami in ekstrapeletne zmesi z rezultati različnih analiz tablet.

Formulacije	Vstopajoče pelete formulacij	Delež pelet (%)	Avicel PH 200 (%)	KVA64 (%)	Mg-St (%)	Krušlj. (%)	Trdnost (N)	Razpad. (s)	Vsebnost (%)	AV	Enakomernost mase ($\bar{x} \pm 5\%$)	Enakomernost vsebnosti ($\bar{x} \pm 15\%$)	Razplastitev ($\bar{x} \pm 5\%$)
F1	P1	50	48,65	1	0,35	2,61	80,1	10	99,6	9,2	(2,1) U	(6,4) U	(1,9) U
F2	P2	50	48,65	1	0,35	0,92	86,8	11	102,3	9,5	(1,5) U	(8,0) U	(2,5)U
F3	P1	60	38,9	0,8	0,25	4,82	49,4	5	101,2	5,4	(2,5) U	(3,2) U	(2,5) U
F4	P2	60	38,9	0,8	0,25	5,96	53,7	4	94,6	18,7	(2,5) U	(14,6) U	(9,9) NeU
F5**	P1	70	29,2	0,6	0,15	-	-	-	-	-	-	-	-
F6**	P2	70	29,2	0,6	0,15	-	-	-	-	-	-	-	-
F7*	P2	50	48,65	1	0,35	19,85	69,2	10	103,0	7,5	(3,1) U	(4,8) U	(3,0) U
F8	P1	50	47,65	2	0,35	0,84	90,5	20	98,5	9,2	(2,1) U	(9,1) U	(0,6) U
F9	P2	50	47,65	2	0,35	0,56	100,9	40	103,0	11,0	(1,8) U	(6,8) U	(2,6) U
F10	P4	50	47,65	2	0,35	0,1	164,2	720	101,6	17,4	(1,9) U	(12,0) U	(4,0) U
F11	P3	50	47,65	2	0,35	0	154,3	240	96,2	25,2	(2,1) U	(17,7) NeU	(8,1) NeU
F12	P5	50	47,65	2	0,35	0,2	188,4	870	106,0	11,2	(1,8) U	(4,3) U	(3,5) U
F13	P5	99,9	0	0	0,1	0,13	62,0	1080	104,0	8,1	(1,5) U	(3,8) U	(1,0) U
F14***	P5	97,9	0	2	0,1	-	60,0	-	-	-	-	-	-
F15	P4	99,9	0	0	0,1	0,11	40,5	1200	101,7	5,4	(1,2) U	(3,7) U	(0,6) U
F16****	P2	99,9	0	0	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-
F17****	PP2*****	99,9	0	0	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-
F18	P6	50	48,65	1	0,35	0,12	132,2	80	101,2	10,4	(1,9) U	(7,6) U	(10,6) NeU
F19	P6	99,9	0	0	0,1	>10	7,6	10	104,5	6,5	(0,9) U	(3,7) U	-
F20	P6	60	38,9	0,8	0,25	1,02	78,9	8	103,9	20,7	(3,9) U	(13,3) U	(6,9) NeU
F21	P3	99,9	0	0	0,1	>10	11,5	80	102,0	6,6	(1,4) U	(4,0) U	(1,0) U

OPOMBE: Vsebnost je podana glede na tarčno vsebnost; * Preverili ustreznost druge serije Avicel-a PH 200; ** Formulacije tablet nastanejo. Ker so že na otip zelo krušljive, nadaljnih preskusov ne izvajamo; *** Trdnosti na pram F13 bistveno ne izboljšamo kljub dodatku veziva, zato nadaljne preskuse opustimo ****Formulacije tablet niso stisljive, tableta ne nastane; ***** Te vrste pelet so bile obložene v preliminarnih poskusih, ko pH disperzije Eudragit-ov še ni bil uravnan; (-) Preskus ni bil izveden; U – ustrežno, NeU – neustrezno;

Preglednica XIX: Rezultati simulacij sproščanja v mediju s $pH=1,2$ in rezultati farmakopejskih sproščanj večslojno obloženih pelet s končno oblogo prahov ter formulacij tablet.

VZOREC	SPROŠČENO TARTRAZINA PO 2 h (%)	Ph.Eur metoda sproščanja – po 2h sproščanja (%)	VZOREC	SPROŠČENO TARTRAZINA PO 2 h (%)	Ph.Eur metoda sproščanja – po 2h sproščanja (%)	VZOREC	SPROŠČENO TARTRAZINA PO 2 h (%)	Ph.Eur metoda sproščanja – po 2h sproščanja (%)
P1	0,02	*	F4	*	3,28	F13	0,79	1,34
P2	0,01	*	F5	**	**	F14	**	**
P3	0,00	0,07	F6	**	**	F15	2,21	3,40
P4	0,01	0,00	F7	1,30	2,53	F16	**	**
P5	0,05	0,00	F8	1,04	2,68	F17	**	**
P6	-0,02	0,12	F9	1,81	2,25	F18	4,55	6,79
F1	1,40	*	F10	0,33	0,25	F19	54,8	65,54
F2	1,47	2,31	F11	4,29	4,74	F20	9,89	11,18
F3	1,65	*	F12	0,28	0,35	F21	59,3	53,59

* Farmakopejsko sproščanje ni bilo delano pri vrtilni frekvenci mešala/košarice 100 rpm/min; ** Simulacije sproščanja in farmakopejskega preskusa sproščanja nismo izvajali.

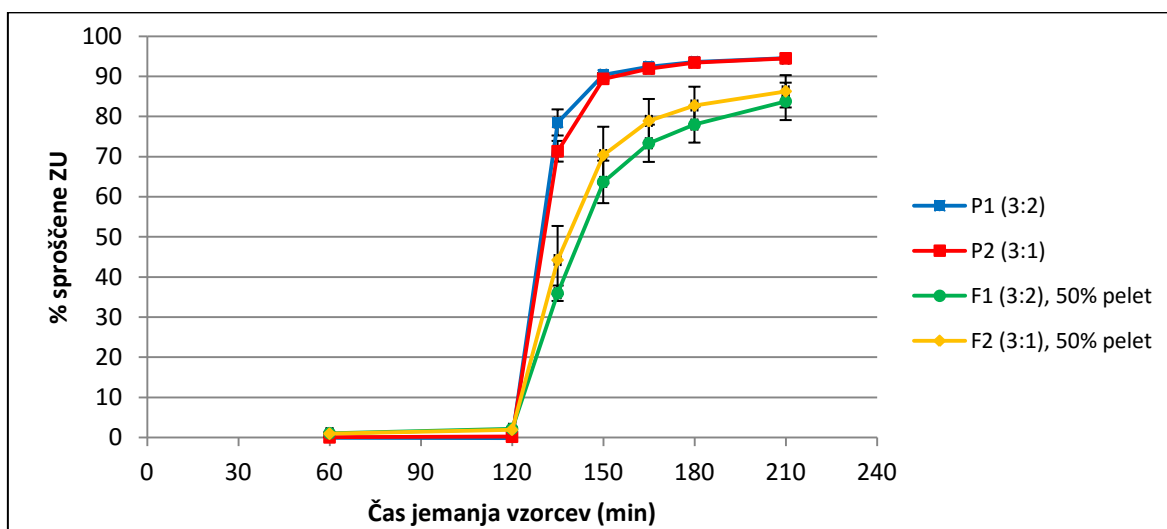
4.1 IZBOR USTREZNEGA RAZMERJA EUDRAGIT[®]-NIH POLIMEROV

Z namenom dosega ustrezne fleksibilnosti filmske obloge smo se na začetku eksperimentalnega dela odločili, da bomo k Eudragit[®]-u L 30 D-55 dodali Eudragit[®] NE 30 D v dveh razmerjih, in sicer 3 : 2 ter 3 : 1. Z ustreznim izborom deleža pelet in ekstrapeletnih PS ob enaki sili stiskanja (10-10,5 kN) smo želeli ugotoviti, s katero sestavo Eudragit[®]-ne obloge pridobimo večjo robustnost tekom stiskanja obloženih pelet v tablete. V izhodiščni formulaciji F1 smo ob razmerju Eudragit[®]-nih polimerov 3 : 2 (razmerje Eudragit[®] L 30 D-55 : Eudragit[®] NE 30 D = 3 : 2) pridobili tablete, ki so ustrezale vsem farmakopejskim preskusom z izjemo krušljivosti. Po 120 minutah preskusa sproščanja v kislem mediju se je sprostil le 1,40 % tartrazina (preglednica XIX), kar se dobro ujema tudi z rezultatom farmakopejskega preskusa sproščanja (slika 9). Po dodatku bazičnega medija (od 120 – 210 min) profil sproščanja močno naraste in po 210 min točki doseže 83,8 % sproščenega tartrazina. Profil sproščanja se torej po tabletiranju pelet nekoliko upočasni.

Vzporedno smo pripravljali tudi formulacijo pelet z razmerjem Eudragit[®]-ov 3 : 1 (razmerje Eudragit[®] L 30 D-55 : Eudragit[®] NE 30 D = 3 : 1), saj smo želeli preveriti, kako manjši dodatek bolj plastičnega polimera (Eudragit[®] NE 30 D) prispeva k deformabilnosti filmske obloge ob enakih pogojih stiskanja. Pri F2 tako ugotovimo, da tablete ustrezajo

vsem farmakopejskim zahtevam, le krušljivost je kot pri prejšnji formulaciji neustrezna zaradi okrušenja robov tablete. V primerjavi z F1 je trdnost tablet F2 večja in posledično se te tablete manj krušijo. Po 120 minutah preskusa sproščanja v kislem mediju med obema formulacijama ni večjih razlik (preglednica XIX). Obe formulaciji izpolnjujeta farmakopejski pogoj glede acidorezistentne FO (48). V končni točki preskusa sproščanja (210 min) se pri formulaciji F2, po dodatku bazičnega medija, sprosti 86 % tartrazina, kar je le malo več kot v primeru F1. Ker je v primeru F1 (razmerje Eudragit[®]-ov = 3 : 2) večji delež polimera, ki je namenjen podaljšanemu sproščanju, se sproščanje tartrazina po dodatku bazičnega medija rahlo upočasni v primerjavi z F2 (slika 9). To je skladno s pričakovanji in izsledki (11).

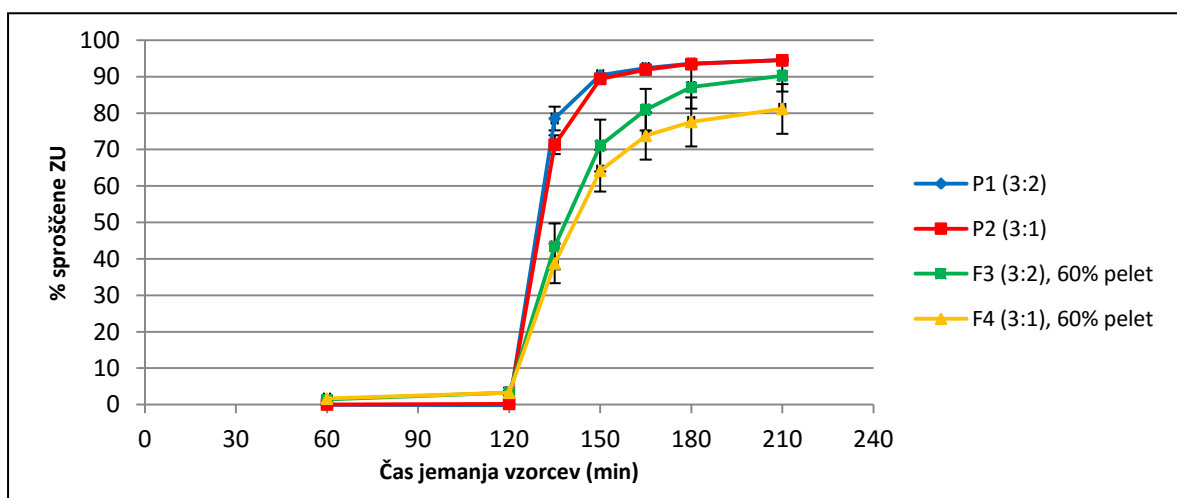
Kljub vsemu sta profila sproščanja F1 in F2 precej odstopala od profila nestisnjenih večslojno obloženih pelet (P1 in P2), kar je presenetljivo. V nadaljevanju poskusov smo ugotovili, da je tolikšna upočasnitev profila sproščanja tablet po dodanem bazičnem mediju lahko posledica prenizkih obratov veslastega mešala. Po povečanju obratov mešala na 100 obr/min so profili sproščanja tablet praktično povsem prekrili profile nestisnjenih pelet.



Slika 9: Profili sproščanj formulacij F1 in F2 v primerjavi s P1 in P2 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 50 obr/min.

Z večjim deležem (60 %) pelet smo izdelali tablete F3 (razmerje Eudragit[®]-ov = 3 : 2) in F4 (razmerje Eudragit[®]-ov = 3 : 1). Tablete F3 so ustrezale vsem farmakopejskim preskusom, znova je bila neustrezna le krušljivost (preglednica XVIII), medtem ko smo imeli pri F4 poleg neustrezne krušljivosti težave še s segregacijo zmesi in previsoko vrednostjo AV. Trdnost tablet F3 in F4 je bila pričakovano nižja kot pri 50 % deležu pelet (F1 in F2), prav tako so bili slabši tudi rezultati krušljivosti. Po 120 minutah preskusa

simulacije sproščanja se je pri F3 sprostil manj tartrazina (1,65 %) kot v primeru F4 (2,14 %), vseeno pa v obeh primerih več kot pri F1 in F2. Zanimivo je, da sta se po dodatku bazičnega medija pri tem deležu pelet profila sproščanja obrnila v primerjavi s profiloma sproščanja pri F1 in F2. Kot je opaziti na sliki 10, je profil sproščanja tablet F3 hitrejši kot F4, kar je v nasprotju s prejšnjimi ugotovitvami (pri F1 in F2) in teoretičnimi predpostavkami glede vpliva večjega deleža polimera, ki izkazuje podaljšano sproščanje na upočasnitev profilov sproščanja. Pričakovano bi bilo, da bo profil sproščanja po dodatku bazičnega medija hitrejši v primeru F4, kjer je delež Eudragit[®]-a NE 30 D manjši kot pri F3.



Slika 10: Profili sproščanj formulacij F3 in F4 v primerjavi s P1 in P2 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 50 obr/min.

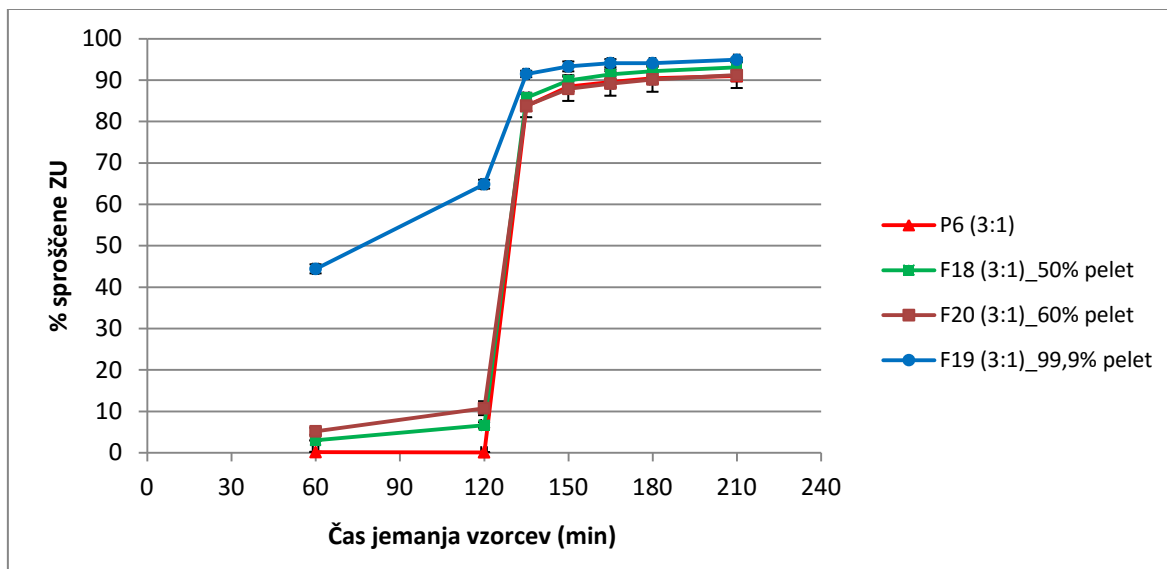
Tablete F1 – F4 smo po tednu dni vizualno pregledali in bili pozorni na okruške tablet (tp. delež izpadlih pelet iz posameznih tablet). Opazili smo, da je teh najmanj pri tabletah F2, kar je dodatno pripomoglo k odločitvi, s katerim razmerjem Eudragit[®]-nih polimerov bomo nadaljevali eksperimentalno delo iskanja formulacije, ki bi ustrezala vsem farmakopejskim preskusom tablet in imela ustrezen profil sproščanja. Tako smo se na podlagi rezultatov različnih preskusov (formulacij F1 – F4) odločili nadaljevati poskuse z razmerjem Eudragit[®]-a L 30 D-55 : Eudragit[®]-a NE 30 D = 3 : 1, saj pri razmerju Eudragit[®]-ov 3 : 2 ni bilo nobene dodane vrednosti. Ker je Eudragit[®] NE 30 D polimer namenjen podaljšanemu sproščanju (11) bi v primeru razmerja Eudragit[®]-nih polimerov 1 : 1 sproščanje še dodatno zadržali, kar je v nasprotju z našim namenom zasnove formulacije z zgolj zakasnjnim sproščanjem. Z razmerjem Eudragit[®]-ov 3 : 1 smo ob minimalnem deležu Eudragit[®]-a NE 30 D zagotovili zadostno fleksibilnost filmske obloge in zmanjšano možnost neželenih poškodb – deformacije obloge.

4.2 VPLIV DELEŽA PELET IN EKSTRAPELETNE ZMESI NA TABLETIRANJE

Tekom eksperimentalnega dela smo v formulacije vključili različne deleže različno obloženih pelet, in sicer 50 %, 60 %, 70 %, 97,9 % in 99,9 % (preglednica XVIII) z namenom fizikalnega vrednotenja tablet in odziva različnih deležev na (ne)farmakopejske preskuse. Obložene pelete (večjih velikosti – Cellets[®] 700) z oznako P6 smo stisnili v tablete v treh različnih deležih, kot je prikazano na sliki 11. Pri 50 % deležu pelet v tabletah F18 smo dosegli največjo trdnost in hkrati najnižjo krušljivost, kar sovпада s teoretičnimi izsledki drugih raziskovalcev (17, 54). Pri omenjenem deležu pelet smo imeli težave s segregacijo, saj je vsebnost tartrazina v tabletah skozi proces tabletiranja padala (Priloga, slika 6.18). Ta očitno ni bila izražena v tolikšni meri (na koncu tabletiranja je bila vsebnost za 10,6 % nižja od povprečja), saj smo še vedno lahko zagotovili enakomernost vsebnosti, ustrezen je bil tudi AV. Običajno težav s segregacijo zmesi za tabletiranje pri 50 % deležu pelet nismo imeli (F2, F7, F9), vseeno pa večje težave s segregacijo pričakujemo ravno ob manjših deležih obloženih pelet (55). Segregacija je ob takšnih deležih največkrat posledica razlike v gostoti in velikosti pelet in ekstrapoletnih PS ter dodatno tudi vibracij same tabletirke med delovanjem. Pri 60 % deležu obloženih pelet (F20) je bila trdnost v primerjavi z F18 pričakovano nižja, krušljivost tablet pa večja in farmakopejsko že neustrezna, saj so se robovi tablet okrušili. Neustrezna je bila tudi razplastitev, kar je vodilo tudi v težave z enakomernostjo odmernih enot, saj je bila vrednost AV >15 (preglednica XVIII). Zanimivo je, da pri tem deležu obloženih pelet dobimo slabše AV vrednosti, kot v primeru 50 % deleža pelet. V splošnem je sicer znano, da se z večjim deležem pelet zmanjša segregacija zmesi in posledično variabilnost vsebnosti in mase (16). Pri tabletah z 99,9 % deležem obloženih pelet (F19) se je AV vrednost pričakovano občutno znižala, saj do segregacije ni moglo več priti. Trdnost tablet F19 je bila pričakovano zelo nizka (7,6 N), krušljivost pa zelo visoka. Iz tehnološkega stališča so tablete z 99,9 % deležem (ob vključitvi pelet večjih velikosti) pelet slabe in neprimerne za uporabo. Izjema (sicer je trdnost tablet mejna) je le formualcija F15 s peletami P4, ki pa vsebujejo dodatne vmesne polimerne obloge.

Pri profilu sproščanja ugotovimo, da se z naraščajočim deležem obloženih pelet v tabletah po 120 minutah preskusa sproščanja sprosti vedno večja količina tartrazina. To nakazuje, da se z večjim deležem pelet poveča število stikov med peletami in hkrati tudi pelet s tabletirnim orodjem, kar povečuje deformacije acidorezistentne obloge. Ker pri peletah P6

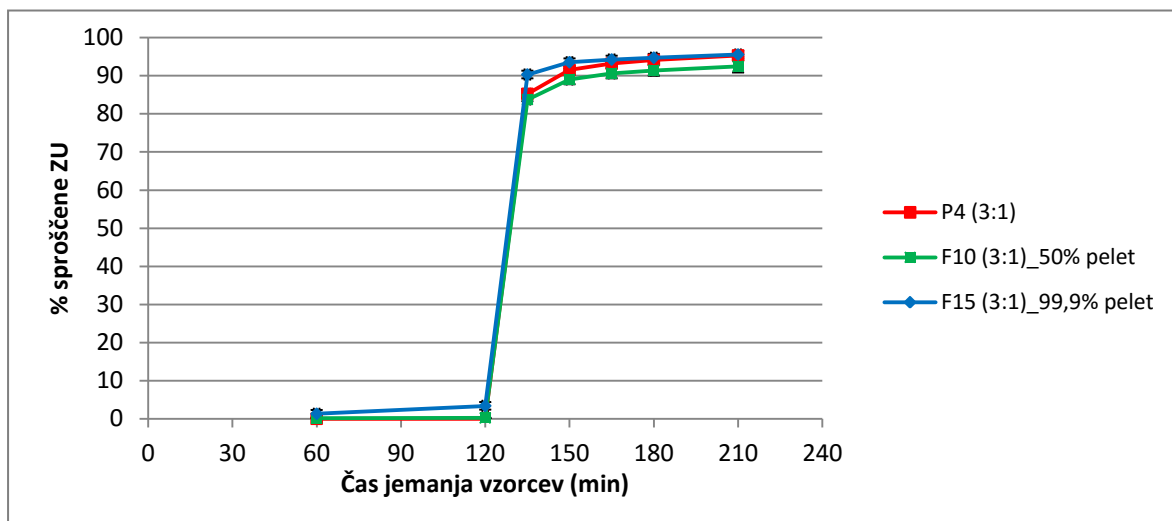
(sestava – preglednica XVII) ni bilo prisotnih vmesnih oblog, smo opazili, da je bilo že pri 60 % deležu pelet (F20) po 120 minutah preskusa sproščanja sproščenega okoli 10 % tartrazina, kar je na meji ustreznosti zahtev Ph.Eur glede acidorezistentne FO. Še veliko slabši rezultat smo dobili pri tabletah z 99,9 % deležem obloženih pelet (65,5 % – F19).



Slika 11: Profili sproščanja formulacij F18, F19, F20 v primerjavi s P6 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min) – Cellets[®] 700 (večje pelete); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 100 obr/min.

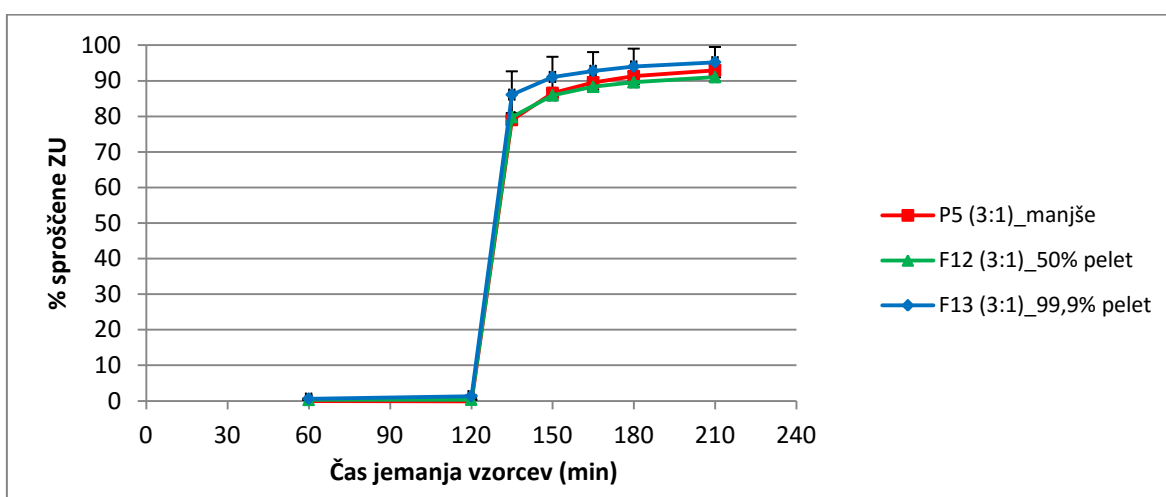
Kadar smo pelete dodatno obložili še z vmesno oblogo PEG (F10 in F15), je bil trend zmanjšane trdnosti tablet in višje krušljivosti ob povečanem deležu pelet enak kot pri zgoraj omenjenih formulacijah, vendar so bile dobljene vrednosti še sprejemljive. S segregacijo pri tabletah F10 ob 50 % deležu pelet nismo imeli težav (ta je bila odsotna pri F15 – 99,9 % obloženih pelet), posledično so bili ustrezni tudi preskusi mase in enakomernosti vsebnosti. Po 120 minutah preskusa sproščanja v kislem mediju smo pri F15 opazili veliko razliko v primerjavi z F19, saj se je ob 99,9 % deležu pelet sprostil le 3,4 % tartrazina (slika 12), kar dokazuje bistven doprinos obloge PEG k zaščiti acidorezistentne obloge. Izpostaviti velja predvsem to, da je pri 99,9 % deležu pelet ta formulacija delovala zelo robustno, saj je ustrezala vsem preskusom, ki smo jih izvedli (preglednica XVIII), tudi krušljivosti. Razpadnost je bila sicer daljša od farmakopejsko zahtevanih 15 minut (dejansko 20 minut), toda glede na to, da gre v našem primeru prirejenega sproščanja za vrsto zakasnjene sproščanja, lahko tablete razpadajo najmanj 30 minut, da dosežejo področje dvanajstnika. Najdaljši čas razpadnosti tablet je bil znotraj

skupine vseh formulacij tablet 20 minut. Na čas razpadnosti tablet bi lahko dodatno vplivali z vključitvijo razgrajevala v blažilno oblogo.



Slika 12: Profili sproščanja formulacij F15 in F10 v primerjavi s P4 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min) – Cellets® 700 (večje pelete); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 100 obr/min.

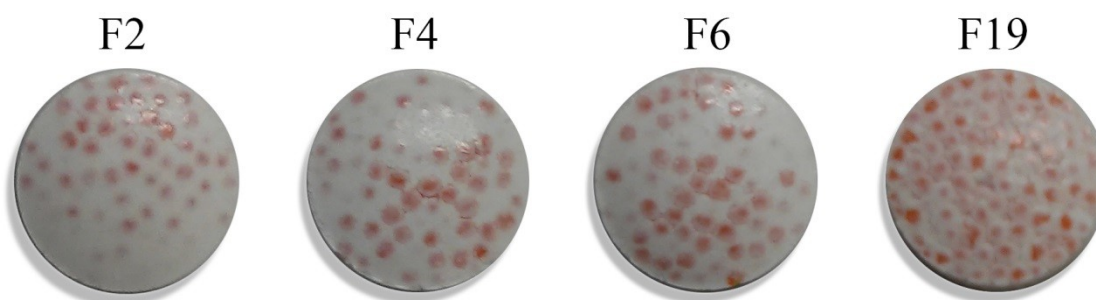
Enak trend zmanjševanja trdnosti z večanjem deleža pelet opazimo tudi pri tabletah (F12, F13), ki jih tvorijo obložene pelete manjših velikosti (P5, obložene s PEG oblogo). Tudi tu so tablete z 99,9 % deležem pelet (F13) robustne in ustrezajo zahtevam vseh opravljenih preskusov.



Slika 13: Profili sproščanja formulacij F12 in F13 v primerjavi s P5 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min) – Cellets® 500 (manjše pelete); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 100 obr/min.

Rezultati sproščanja pri F12 in F13 po 120 minutah preskusa v kislem mediju izkazujejo glede na manjšo velikost obloženih pelet in posledično večjega števila stičnih točk med delci, v primerjavi z F10 in F15, pričakovano nižje vrednosti sproščenega tartrazina, zlasti tiste s 50 % deležem pelet – F12, ki izkazujejo najnižje vrednosti. Pri tabletah z višjim deležem obloženih pelet (F13) se po 120 minutah sproščanja v primerjavi z F12 delež sproščenega tartrazina poveča, a le za malo (preglednica XIX). Po dodatku bazičnega medija profili sproščanj tablet, ne glede na delež obloženih pelet, lepo sledijo krivulji profilov nestisnjenih pelet (slike 11, 12, 13). Opazimo tudi, da je v primeru F13 in F15, kjer je delež obloženih pelet 99,9 % 15 minut po dodatku bazičnega medija sproščeno že več kot 85 % tartrazina (sliki 12 in 13), in to za obe velikosti pelet, kar je pričakovano.

Ob različnih deležih pelet v končnih tabletah lahko vizualno opazimo razlike v homogenosti le-teh (slika 14). Vizualno se porazdelitev pelet v končnih tabletah spreminja. Pri tabletah s 50 % deležem pelet je njihova razporejenost po tableti dokaj nehomogena (verjetno odvisna od gibanja polnilnega čolnička pri polnjenju matrice), medtem ko so ob višjih deležih pelet le-te po volumnu tablete bolj homogeno razporejene. Z manjšim deležem pelet je manjša verjetnost, da bi se na robu tablet nabralo več pelet, ki bi bile neposredno izpostavljene pečatom in tako ogrozile integriteto acidorezistentne obloge. Ob tem je večji tudi delež polnila (Avicel® PH 200), ki absorbira sile stiskanja tekom procesa tabletiranja, kar dodatno pripomore k zaščiti acidorezistentne filmske obloge. Torej že na podlagi vizualne porazdelitve pelet na površini tablet lahko predpostavimo, pri katerih preskusih bodo določene tablete prej oz. težje ustrezne z vidika acidorezistence.



Slika 14: Razporeditev pelet P2 in P6 v različnih formulacijah z naraščajočim deležem obloženih pelet (F2 – 50 %, F4 – 60 %, F6 – 70 % in F19 – 99,9 %).

4.3 VPLIV SESTAVE VMESNIH OBLOG (HPMC, PEG)

V prvi vrsti smo želeli z dodanim nanosom zaščitne obloge na acidorezistentno filmsko oblogo dodatno zmanjšati količino sproščenega tartrazina po 120 minutah farmakopejskega preskusa sproščanja v kislem mediju. V študiji raziskovalcev pod

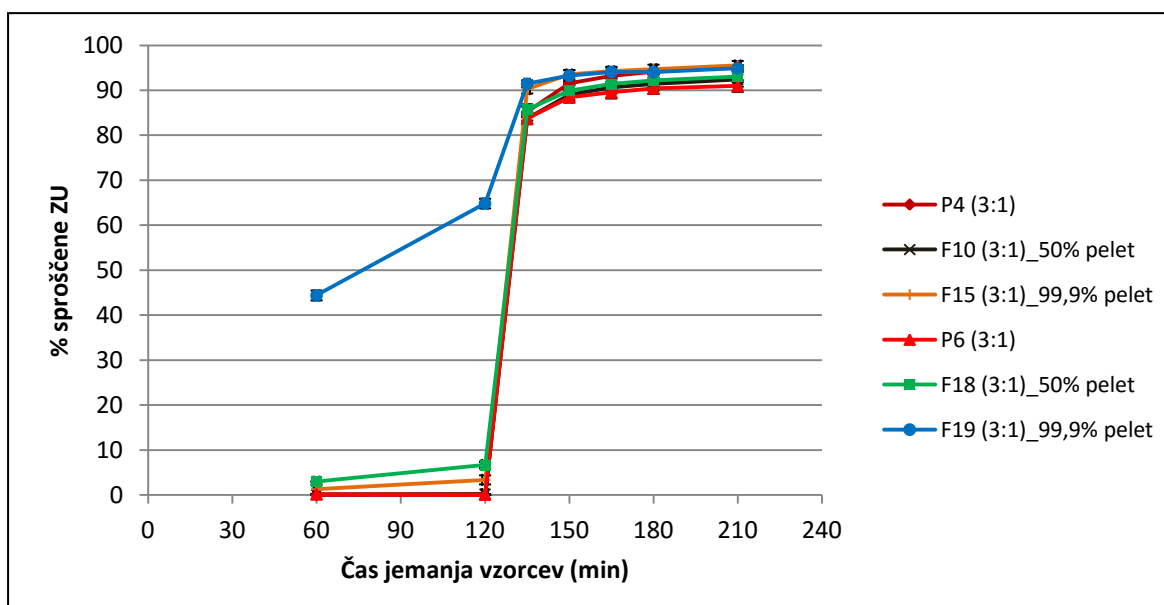
vodstvom prof. Bodmeierja, ki je hkrati predstavljala eno od izhodišč našega raziskovalnega dela, so zmanjšano količino sproščenega tartrazina po 120 minutah farmakopejskega preskusa sproščanja v kislem mediju dosegli z nanosom dodatne obloge plasti drsila. S tem so zagotovili ustrezno zaščito obloge podaljšanega sproščanja, in sicer predvidoma preko zmanjšanja strižnih sil na oblogo med stiskanjem pelet. Posledica tega je bila zagotovljena podobnost profilov podaljšanega sproščanja pred in po stiskanju pelet (31).

Podoben pristop smo izbrali tudi tekom našega eksperimentalnega dela, le da smo oblogo nekonvencionalnega maziva nanесли z vodno disperzijo in ne z organskim topilom kot pri sorodni študiji. Kot mazivo smo za ta namen izbrali hidrofilno PS, PEG 6000, ki med drugim izkazuje tudi lastnosti veziva pri tabletiranju (41). To je bilo v našem primeru zaželeno, saj smo imeli težave s krušljivostjo tablet (F1-F4), razpadnost izdelanih tablet pa zaradi hidrofilnosti izbrane PS tudi ni bila visoka (preglednica XVIII). Z vmesno oblogo PEG smo želeli izboljšati zdrs med zunanjo oblogo prahov Avicel[®]-a PH 101 in acidorezistentno oblogo ter s tem ob strižnih obremenitvah tekom tabletiranja zmanjšati neposreden prenos strižne sile na funkcionalno oblogo ter posledično doseči manj poškodb le-te. Najprej smo nanos obloge PEG skušali nanesti neposredno na acidorezistentno oblogo, vendar eksperiment ni uspel. Že v začetnih minutah faze razprševanja je namreč prišlo do agregacije acidorezistentnih pelet, ki smo jih želeli obložiti. Neuspešnost eksperimenta je posledica plastifikatorskega učinka PEG ob neposrednem stiku s funkcionalno oblogo. Z nanosom PEG na oblogo je le-ta postala lepljiva, pelete so se pričele skepljati in njihovega ustreznega gibanja v procesni komori ni bilo več moč vzpostaviti.

V nadaljevanju smo se odločili, da bomo na acidorezistentno oblogo pelet nanесли najprej HPMC oblogo in nato še oblogo s PEG. HPMC obloga je tako v tem primeru delovala le kot barierna zaščitna obloga, ki je preprečila inkompatibilnost med PEG in funkcionalno oblogo zaradi neposredne interakcije med molekulami omenjenih oblog. Tehnoloških težav z nanosom obloge PEG na HPMC oblogo nismo imeli.

Z omenjenim vrstnim redom nanosa filmskih oblog na pelete smo po stiskanju le-teh pridobili tablete z oznako F10. Delež sproščenega tartrazina tablet F10 se je v primerjavi z F18 po 120 minutah farmakopejskega sproščanja v kislem mediju zmanjšal na vsega 0,25 % (slika 15), kar kaže na pomembnost dodatka obloge s funkcijo maziva. Ustreznost rezultata farmakopejskega preskusa sproščanja smo potrdili še z nefarmakopejsko

simulacijo sproščanja (0,33 %). Po dodatku bazičnega medija je profil sproščanja tablet F10 praktično povsem prekril profil sproščanja pelet in v končni točki dosegel 92,4 % sproščenega tartrazina. Razlike med deleži sproščenega nadomestka učinkovine po 120 minutah so še bolj očitne med formulacijami F15 in F19, kjer smo stiskali praktično samo obložene pelete (slika 15).



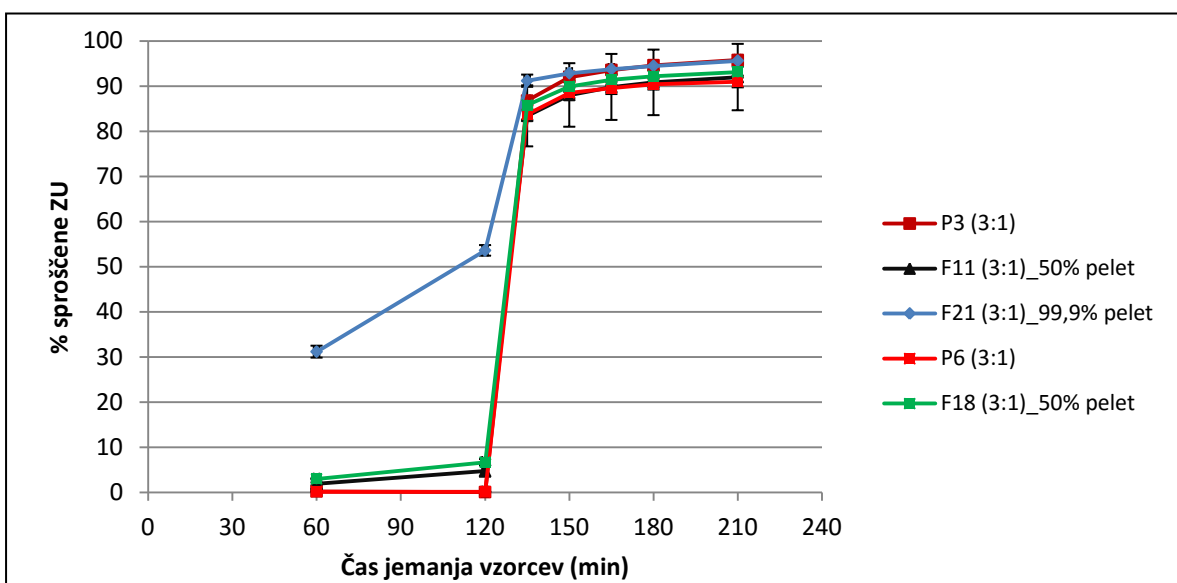
Slika 15: Profili sproščanja formulacije F10 in F15 v primerjavi s P4 ter F18, F19 v primerjavi s P6 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 100 obr/min.

Nekoliko se je izboljšala tudi trdnost tablet F10 v primerjavi z F18. Pomemben prispevek k večji trdnosti tablet lahko pripišemo tudi HPMC filmski oblogi in visokim sposobnostim HPMC kot veziva, ki pomembno prispeva k mehanski trdnosti tablet (primerjava med F11 in F18). Nekaj k višji trdnosti sicer pripomore tudi odstotek višjega deleža KVA64, a ne v celoti (primerjava trdnosti F9 z F2 – preglednica XVIII). Pri F10 se čas razpadnosti tablet v primerjavi z F18 kar močno podaljša (12 minut), vendar je še vedno znotraj farmakopejskih meja. Iz primerjav naših dobljenih rezultatov F10, F11 in F18 lahko ugotovimo, da je efekt daljšega časa razpadnosti v manjši meri posledica dodatka HPMC (ki je v oblogi) in KVA64, medtem ko ima PEG 6000 na razpadnost večji vpliv. Zanj in tudi za druga veziva je znano, da v večjih koncentracijah podaljšajo čas razpadnosti tablet kot posledica večjega števila tvorjenih vezi med delci in s tem višje trdnosti tablet (56). Ob preizkusu enakomernosti odmernih enot F10 in F11 je bila obakrat vrednost $AV > 15$ na račun višje standardne deviacije vsebnosti, kar kaže na to, da je bil delež pelet v

formulaciji najverjetneje mejno nizek. Pri tem bi bilo smotno poskusiti z višjim deležem pelet, saj je trdnost tablet pri 50 % deležu obloženih pelet zadosti velika in verjetno ob poskusu s 70 % deležem pelet ne bi imeli težav s krušljivostjo. V primerih formulacij F4 in F20 se namreč izkaže, da so tudi pri 60 % deležu pelet v tableti vrednosti AV >15. S 70 % deležem pelet bi bilo vredno poskusiti, saj je iz več raziskav znano, da je enakomernost vsebnosti pri takšnem deležu pelet boljša (1, 13, 55).

S profili sproščanja tablet z oznakami F11, F18 in F21 (slika 16) ter F15 (slika 15) dokažemo, da dodatek obloge HPMC bistveno ne prispeva k ščititju acidorezistentne obloge, saj tu zdrs plasti zaradi omejene plastičnosti HPMC ni možen v takšni meri kot pri PEG in se strižne sile prenašajo direktno na acidorezistentno oblogo, kar vodi v njeno večjo deformacijo tekom stiskanja.

Pri F11 smo imeli težave tudi s segregacijo zmesi pelet in ekstrapoletnih PS (tabela XVIII), kar se je odrazilo v slabši enakomernosti vsebnosti (ta je farmakopejsko neustrezna) in posledično previsokim AV.



Slika 16: Profili sproščanja formulacije F11 in F21 v primerjavi s P3 ter F18 v primerjavi s P6 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 100 obr/min.

Dokazali smo, da je vmesna obloga PEG bistveno bolj učinkovita pri ščititju acidorezistentne obloge. Nanos le HPMC obloge se izkaže kot le marginalno boljša možnost kot v primeru, če vmesne obloge sploh ni (primerjava farmakopejskih profilov sproščanja F19 in F21 – preglednica XIX). Prisotnost HPMC obloge pod oblogo PEG je

potrebna (kot je v primeru P4), vendar ni omejujoča, ker je zdrs zaradi prisotnosti PEG obloge še vedno prisoten.

4.4 VPLIV VELIKOSTI PELETNIH JEDER

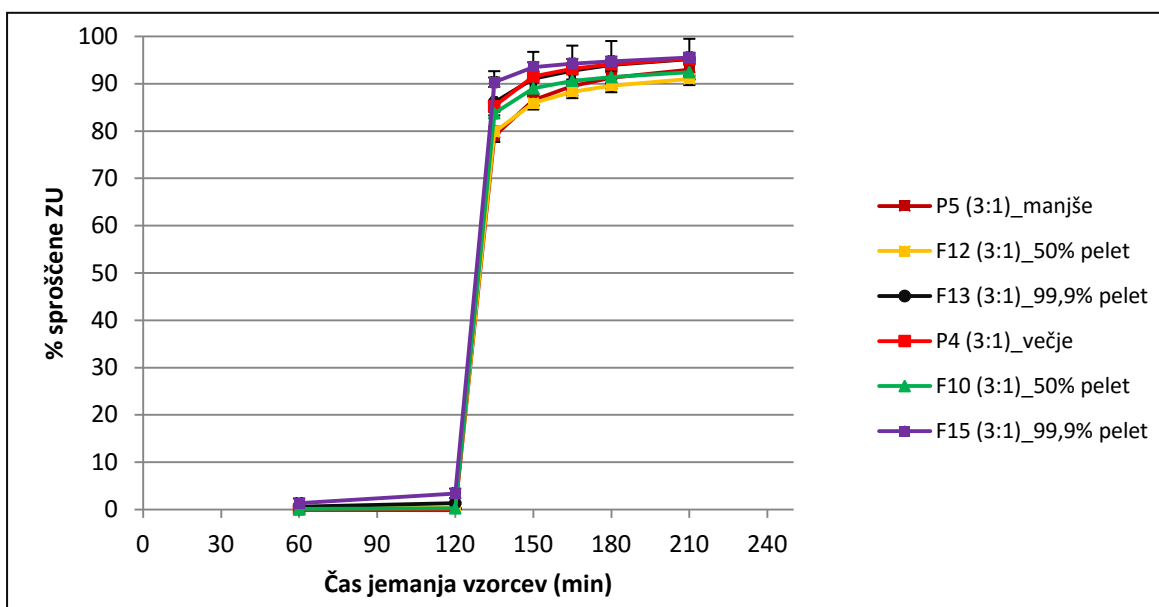
Odločili smo se, da bomo formulacijo tablete z najboljšimi rezultati farmakopejskih preskusov (izmed vzorcev tablet, ki vsebujejo večje velikosti pelet), zlasti tisto z najnižjim odstotkom sproščenega tartrazina po 120 minutah sproščanja v kislem mediju, izdelali iz obloženih pelet manjših velikosti. Iz dobljenih rezultatov (ne)farmakopejskih preskusov ter potencialne robustnosti sta se kot najboljši formulaciji izkazali F10 in F15, ki vsebujeta pelete P4. To sestavo pelet z nanosi enakih vrst oblog in količine ekstrapeletnih PS smo ponovili na peletah manjših velikosti, upoštevajoč tudi njihovo večjo specifično površino. To pomeni, da smo nanje nanесли proporcionalno večjo količino disperzije in s tem ohranili debelino filmskih oblog večjih pelet ter tako dobili formulacijo pelet P5. S pomočjo pelet P5 smo stisnili tablete z oznako F12 s 50 % deležem obloženih pelet ter tablete z oznako F13, ki vsebujejo 99,9 % obloženih pelet P5.

V primerjavi s tabletami z oznako F10, tablete F12 izkazujejo višjo trdnost in posledično daljše čase razpadnosti, kot tablete F10. To dokazuje dejstvo, da manjše pelete zaradi svoje večje specifične površine in možnosti tvorbe več vezi med delci (peletami in delci ekstrapeletne zmesi) izkazujejo večjo trdnost (16). Hkrati naj bi bila manjša tudi krušljivost, čeprav je bila v našem primeru pri F12 celo malenkost višja (0,2 %) kot pri F10 (0,1 %). Krušljivost naj sicer ne bi bila odvisna toliko od velikosti peletnih jeder, temveč bolj od deleža pelet in ekstrapeletnih PS (17), kar se je deloma potrdilo tudi v našem primeru (primerjava F12 in F13 to potrjuje, medtem pa se pri primerjavi F10 in F15 krušljivost celo ohrani).

Z manjšo velikostjo peletnih jeder se zmanjša razlika v porazdelitvi velikosti delcev pelet in ekstrapeletnih PS, kar pomeni, da je težnja po segregaciji zmesi za tabletiranje manjša. S tem se posledično zmanjša verjetnost variacije mase in vsebnosti tartrazina v končni FO – tableti (16). V skladu s teoretičnimi izsledki pri F12 nismo zaznali segregiranja zmesi, saj je bil preskus razplastitve zmesi ustrezen. Posledično je bil ustrezen preskus enakomernosti odmernih enot, saj je bila vrednost AV za razliko od F10 tu manjša od 15. Vzrok višje povprečne vsebnosti F12 pa lahko pripišemo višjim masam tablet pri preskusu vsebnosti.

Po 120 minutah preskusa simulacije sproščanja se v kislem mediju pri F12 sprosti manj tartrazina kot pri F10 (preglednica XIX), kar nakazuje na to, da je bila deformacija

acidorezistentne obloge zaradi boljše porazdelitve tlaka stiskanja po večji specifični površini manjših pelet pričakovano manjša. Farmakopejski profil sproščanja F12 je praktično povsem enak profilu F10 in v končni točki doseže 91,0 % sproščene tartrazina. Izsledki drugih raziskovalcev kažejo, da so profili sproščanj tablet, ki sestojijo iz manjših pelet zaradi svoje večje specifične površine hitrejši kot profili sproščanj večjih pelet (17, 23). V našem eksperimentalnem delu takšnega efekta nismo zaznali (slika 17).



Slika 17: Profili sproščanja formulacije F10 in F15 v primerjavi s P4 ter F12 in F13 v primerjavi s P5 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 100 obr/min.

Primerjava profilov sproščanj formulacij tablet F13 in F15 nam potrdi pozitiven efekt izbire manjših pelet, saj se pri 99,9 % deležu pelet po 120 minutah v kislem mediju sprosti še enkrat več tartrazina v primeru večjih pelet (F15) kot pri tableti z manjšimi peletami (F13) (slika 17). Delež sproščene tartrazina po 120 minutah je sicer tudi pri F15 v absolutnem smislu nizek (3,4 %).

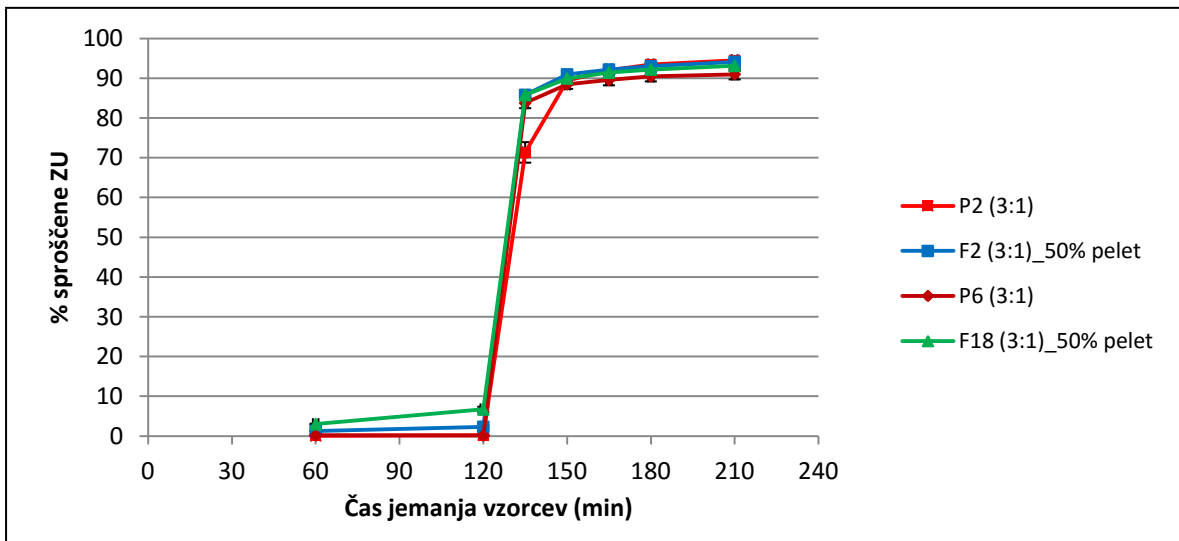
4.5 VPLIV UPORABE RAZVLAŽEVALNIKA VSTOPNEGA ZRAKA

Tekom eksperimentalnega dela smo med nekaterimi formulacijami primerjali vpliv uporabe razvlaževalnika vstopnega zraka v procesni komori (Wursterjevi in rotorski) na kompaktilnost pelet in drugih preskusov. Izsledki našega eksperimentalnega dela kažejo, da smo z uporabo razvlaževalnika vstopnega zraka pridobili na kompaktilnosti tablet, saj se trdnost testiranih tablet, kjer smo razvlaževalnik uporabljali (npr. F18, F19, F20) bistveno poveča v primerjavi s tabletami, kjer razvlaževalnika nismo uporabljali (npr. F2,

F4, F16 – preglednica XVIII). To smo dokazali tudi pri tabletah z oznako F19 (razvlaževalnik uporabljali) ob 99,9 % deležu obloženih pelet, kjer smo tablete lahko izdelali, čeprav so izkazovale zares nizko trdnost. Tablet z oznako F16 (razvlaževalnika nismo uporabljali) ni bilo moč stisniti v tableto, kompaktilnost vstopnih pelet je bila očitno premajhna.

Iz naših rezultatov trdnosti je moč sklepati, da je uporaba razvlaževalnika vplivala tudi na oblaganje s praški v rotorski komori, kjer je zmes prahov sicer le (v večini gre za Avicel[®] PH 200 – MCC) kratek čas v stiku z vodnim medijem (iz vodne disperzije HPMC). Z uporabo razvlaževalnika pospešimo evaporacijo vode z omočenih delcev MCC in s tem še skrajšamo čas stika vlage/vode s prašovi MCC. S tem ohranimo njihovo kompaktilnost, saj je znano, da prisotnost vodnega medija zmanjša kompaktilne lastnosti MCC (57). V splošnem sicer velja, da višja vlaga izboljša kompaktilnost prahov oz. zrn in prispeva k večji trdnosti tablet (58, 59).

S profilom sproščanja smo želeli preveriti, kako suhi pogoji (relativna vlažnost vhodnega zraka pod 30 %) vplivajo na acidorezistentno oblogo. Po 120 minutah preskusa sproščanja v kislem se je pri F18 sprostil 6,8 % tartrazina (slika 18), kar je skoraj 3 krat več kot v primeru F2 (2,3 %). Rezultat smo potrdili tudi s simulacijo sproščanja (preglednica XIX).



Slika 18: Profili sproščanja formulacije F18 v primerjavi s P6 ter profil F2 v primerjavi s P2 pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min); rezultati dobljeni pri obratih košaric (pelete) ali vesel (tablete) 100 obr/min.

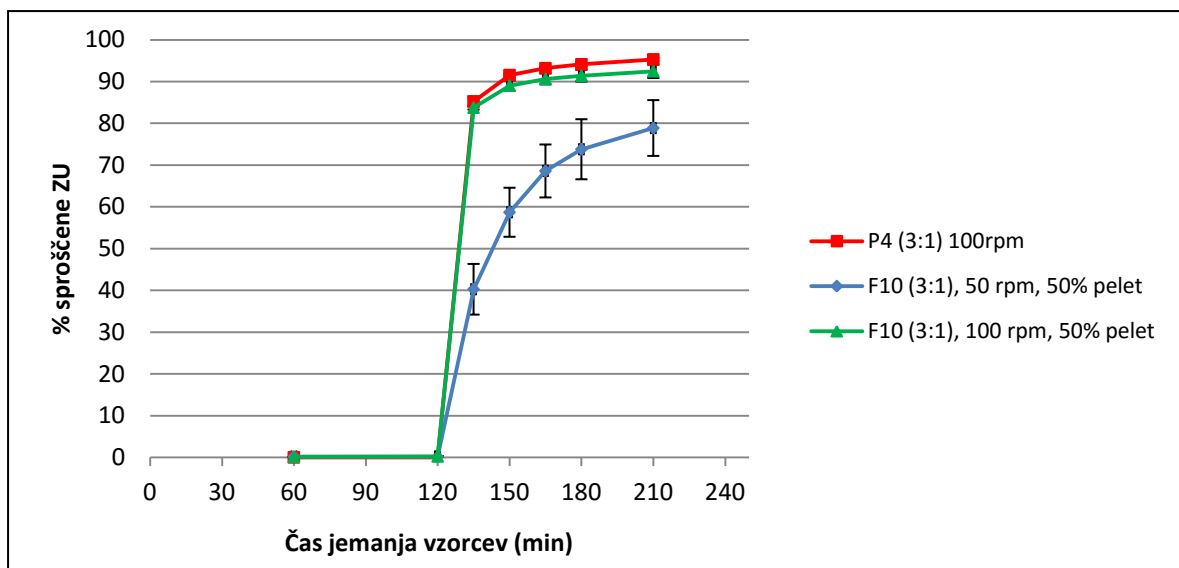
Iz skupno dobljenih rezultatov tako ugotovimo določena nasprotja, saj je zanimivo, da so pelete P2 v primerjavi s P6 manj stisljive (kompaktilne), po drugi strani pa tablete F2 (s

P2) v primerjavi s tabletami F18 (s P6) izkazujejo boljšo integriteto acidorezistentne obloge.

Glede na to, da razvlaževalnika zaradi okvare nismo uporabljali tudi pri filmskem oblaganju pelet (P3 in P4) z Eudragit[®]-nimi polimeri, je to lahko indic, da je manj vlage v primeru F18, kjer pa razvlaževalnik smo uporabljali tudi pri filmskem oblaganju pelet P6 vplivalo na acidorezistentno oblogo. Večja količina sproščenega tartrazina pri F18 kot v primeru F2 je lahko posledica ne zadosti plastificirane acidorezistentne obloge, kar se odrazi v večji deformabilnosti omenjene obloge. Voda je namreč univerzalni plastifikator hidrofilnih polimerov. Ravno tako bi bilo tudi možno, da so bili delci MCC ob uporabi razvlaževalnika bolj suhi in s tem bolj krhki, posledično bolj kompaktilni, a po drugi strani s tem bolj obremenilni za samo oblogo. F2 in F18 sta namreč formulaciji, kjer je acidorezistentna obloga v direktnem stiku z delci MCC.

4.6 VPLIV HIDRODINAMSKIH POGOJEV NA PROFIL SPROŠČANJA

Začetne poskuse farmakopejskega preskusa sproščanja smo izvajali na 50 obr/min (F1 – F4) bodisi s košaricami (obložene pelete) bodisi z vesli (tablete). Pričakovali smo, da bodo profili sproščanj tablet v primeru večjih razpok acidorezistentne obloge oz. njene deformacije hitrejši od primerjanih profilov nestisnjenih pelet, ali da bi (v primerjavi s peletami) v primeru nepoškodovane filmske obloge izkazovali podoben profil sproščanja. Glede na veliko razliko odstopa profilov sproščanja tablet od profilov sproščanja nestisnjenih pelet (oboje delano na 50 obr/min) pri začetnih formulacija (sliki 9 in 10) ter tvorbe skupkov pelet med samim preskusom sproščanja, smo predvidevali, da so obrati veslastega mešala prenizki. Tako je zlasti po dodatku bazičnega medija (sliki 9 in 10) prihajalo do večjega zadržanja profilov sproščanja tablet v primerjavi s profili nestisnjenih pelet. Odločili smo se, da preskuse sproščanja v nadaljnih poskusih izvajamo na višji vrtilni frekvenci veslastega mešala oz. rotirajoče košarice (100 obr/min). Tablete so po zvišanju vrtilne frekvence veslastega mešala v mediju hitreje razpadle na posamezne pelete in se enakomerneje porazdelile po celotnem volumnu testirane posode. Profili sproščanj tablet so po spremembi nastavitve vrtilne frekvence mešala praktično povsem prekrili profile sproščanj pelet, zlasti po dodatku bazičnega medija. Povečanje vrtilne frekvence vesla oz. rotirajoče košarice je potrdilo ustreznost odločitve in posledično eliminacijo lažno prenizkih profilov sproščanja tablet. Podobno se je sistem odzival tudi pri F10 (slika 19).



Slika 19: Profili sproščanja formulacij F10 v primerjavi s P4 ob variaciji hidrodinamskih pogojev pri pH=1,2 (0-120 min) in pH=6,8 (120-210 min).

4.7 VREDNOTENJE SEGREGACIJE ZMESI ZA TABLETIRANJE

Segregacija oz. razplastitev zmesi za tabletiranje se kljub razliki v velikosti večjih obloženih pelet (Cellets® 700) in manjših delcev ekstrapeletne zmesi ne pojavlja pogosto (preglednica XVIII), kar lahko pripišemo vplivu bolj hrapave površine delcev pelet po zadnjem oblaganju le-teh s prahovi (v rotorski komori). Bolj hrapava površina delcev pelet namreč povzroči zagozditve med delci in z mehanskim premreženjem zmesi zmanjša segregacijo med delci (60).

Glede na izsledke rezultatov razplastitve smo ugotovili, da se segregacija pojavlja predvsem pri formulacijah, ki jih tvorijo obložene pelete P6 (preglednica XVIII), česar nismo pričakovali. Zaradi uporabe razvlaževalnika pri oblaganju s praški bi pri peletah P6 pričakovali še bolj izrazito hrapave površine kot sicer. Možno je, da je bil zadnji sloj obloge prahov tako rigidno oprijet, da so se zaradi bolj suhega zraka površinski delci obloge s prahovi v interakciji z rotorsko ploščo preprosto abaradirali. S tem je predvidoma površina s prahovi obloženih pelet ob uporabi razvlaževalnika postala bolj gladka s posledično manj izraženo možnostjo za mehansko zagozditev, premreženje.

V primerih tablet z oznakami F4, F11, F18 in F20 se izkaže, da segregacija zmesi vodi v težave z enakomernostjo vsebnosti in enakomernostjo odmernih enot ($AV > 15$), kar je znano že iz prejšnjih raziskav (16, 30). Pojav segregiranja zmesi je možen že tekom mešanja pelet in ekstrapeletne zmesi ali tekom tabletiranja z vnosom dodatne energije v obliki vibracij tabletirke ali striga v polnilnem škornju tabletirke.

Zmes za tabletiranje z manjšo velikostjo delcev pelet (Cellets[®] 500) izkazuje zaradi bolj podobne velikosti z delci ekstrapeletne manjšo tendenco k segregiranju zmesi, kar smo potrdili tudi z našimi rezultati. Zaradi tega ni bilo zaznati tudi težav z enakomernostjo vsebnosti in vrednostmi AV (preglednica XVIII).

4.8 VPLIV OBLAGANJA S PRAHOVI

V raziskovalnem delu Dreua in sodelavcev so izziv večje zaščite acidorezistentne filmske obloge skušali rešiti z različnimi pristopi, kot so: uporaba različnih blažilnih PS, različnih polimerov za oblaganje pelet, različno obliko tablet in uporabe dodatne zaščitne obloge. V najboljšem primeru so po 2 urah preskusa sproščanja tablet v kislem mediju dosegli 9 % sproščenega tartrazina ter s tem minimalno zadostili zahtevam Ph.Eur glede acidorezistentne formulacije (53). Izboljšanje zaščite filmske obloge (sicer namenjene podaljšanemu sproščanju) pelet so v raziskovalnem delu Hosseinija in sodelavcev poleg obloge drsila dosegli še z dodatno zaščito obloge ekscipientov, ki so jih dodali z razprševanjem etanolne suspenzije v svoji izvedenki rotorske komore. Z dodatno oblogo ekscipientov so izboljšali predvsem separacijo posameznih pelet med seboj in tako v procesu preurejanja delcev v začetni fazi stiskanja tablete preprečili direktne kontakte polimernih filmskih oblog med posameznimi peletami ali peletami in steno tabletirnega orodja (31).

Poleg drugih že opisanih pristopov smo glede na omenjeni raziskavi pri našem eksperimentalnem delu dodatno zaščito acidorezistentne filmske obloge ter zmanjšanje vpliva razplastitve zmesi za tabletiranje skušali doseči z nanosom končne obloge prahov v rotorski komori, t.j. z uporabo izključno vodne disperzije in minimalnim časom omočenja delcev praška (preglednica XVII). V primerjavi s predhodnim raziskovalnim delom Dreua in sodelavcev (53), smo v našem delu z omenjenim pristopom oblaganja s prahovi, dosegli bistveno izboljšanje zaščite filmske obloge praktično pri vseh formulacijah tablet s primerljivim 50 % deležem pelet v tableti (preglednica XVIII). To smo pokazali s simulacijo sproščanja v kislem mediju, saj se je po 2 urah preskusa sproščanja tablet (preglednica XIX) sprostito bistveno manj tartrazina, kot v primeru najboljše formulacije iz publikacije Dreua in sodelavcev. Razlike so bile opazne tudi že pri preskusu sproščanja obloženih pelet, saj so bili v naših primerih (preglednica XIX: P1-P6) deleži sproščenega tartrazina po 2 h precej nižji. Z izvajanjem procesa oblaganja pelet s prahovi v rotorski komori so bili prahovi Avicel[®]-a PH 101 (MCC) minimalno izpostavljeni vodi, kar je prispevalo k ohranitvi kompaktilnih lastnosti MCC. To dokazujejo zadostne trdnosti

tablet pri višjih deležih ekstrapeletnega Avicel[®]-a PH 200 (MCC) in hkrati možnost tvorbe tablet tudi pri 99,9 % deležu pelet obloženih z MCC. Hkrati smo z oblaganjem s prahovi želeli doseči bolj grobo površino pelet (61) in s tem preprečiti razplastitev pelet in ekstrapeletne zmesi, kar nam je v večini primerov tudi uspelo (preglednica XVIII).

Pelete so bile po oblaganju s prahovi v začetnih, preliminarnih oblaganjih vizualno preveč gladkih površin, zato smo jih namesto Avicel[®]-a PH 101 poizkusili obložiti z večjimi delci Avicel[®]-a PH 200, četudi bi bil izkoristek poskusa manjši. Po procesu oblaganja s prahovi z Avicel[®]-om PH 200 so bile pelete veliko bolj hrapave (ter obloga prahov s tem bolj krušljiva), a zaradi (pre)velikega deleža prahov, ki se niso oprijeli površin pelet, s procesom oblaganja zaradi nizkega izkoristka nismo bili zadovoljni. Očitno je, da je specifična površina delcev prahov Avicel[®]-a PH 200 premajhna, posledično se lahko adherira le manjša količina veziva, kar omogoči manj adhezije delcev prahov na peletna jedra. Za dosego večjega učinka adhezije delcev bi morali povečati delež Pharamcoat[®]-a v disperziji, vendar bi lahko bila s tem viskoznost disperzije prevelika. Tako smo oblaganje prahov v nadaljevanju izvajali zgolj z Avicel[®]-lom PH 101 ter dosegli v nalogi navedene rezultate stiskanja obloženih pelet.

5. SKLEP

Z eksperimentalnim delom smo uspeli pokazati, da je z izključno vodnimi disperzijami in nanosom različnih filmskih oblog ter končne obloge praškov (MCC) s stiskanjem samih pelet ali zmesi delcev pelet in ekstrapoletnih pomožnih snovi moč izdelati večnotne klasične bikonveksne tablete, ki po procesu stiskanja ustrezajo vsem zahtevam Ph.Eur ter izkazujejo praktično nespremenjen profil sproščanja v primerjavi s peletami pred stiskanjem.

Ugotovili smo tudi, da:

- je razmerje polimerov Eudragit[®] L 30 D-55 : Eudragit[®] NE 30 D = 3 : 1 zadostno (v primerjavi z razmerjem 3 : 2), da zagotovi ustrezno fleksibilnost polimerne obloge za namen stiskanja obloženih pelet,
- je nanos vmesne obloge hidrofilnega maziva PEG dodatno zmanjšal poškodbe acidorezistentne obloge in posledično znižal deleže sproščene tartrazina po 120 minutah sproščanja v kislem mediju,
- neposreden nanos obloge PEG na acidorezistentno polimerno oblogo ni mogoč, saj plastifikatorski učinek PEG na oblogo povzroči neželjeno medsebojno sprijemanje pelet. Z nanosom barierne obloge HPMC med obe omenjeni oblogi to inkompatibilnost tehnološko zaobidemo,
- z nanosom barierne obloge HPMC izboljšamo trdnost končnih tablet. K tej pripomore deloma tudi obloga PEG ter ekstrapoletno dodani KVA64,
- sama barierna obloga HPMC ne omogoča mehanske zaščite acidorezistentne obloge,
- je nanos končne obloge praškov MCC ključen za zaščito pelet pred stiskanjem v tableto, saj bistveno zmanjšamo deleže sproščene tartrazina po 120 minutah sproščanja v kislem mediju v primerjavi s predhodnimi raziskavami, zaradi hrapave površine delcev pelet omejimo tudi segregacijo zmesi za tabletiranje,
- je 50 % delež obloženih pelet v formulaciji tablet pri peletah večjih velikosti najboljši kompromis, saj je možnost medsebojnih stikov med peletami in tabletirnim orodjem manjša, hkrati pa lahko zadostimo praktično vsem zahtevam Ph.Eur in pridobimo ustrezen profil sproščanja – formulacija F10 (previsoka je le AV vrednost),
- s tabletami, ki vsebujejo pelete manjših velikosti, dosežemo še manjše deleže sproščene tartrazina ter večjo trdnost, manjšo krušljivost tablet ter odsotnost

segregacije tabletne zmesi v primerjavi s tabletami, ki vsebujejo pelete večjih velikosti,

- je možno oblikovati tudi formulacije tablet z 99,9 % deležem pelet ob vseh nanosih oblog in uporabi manjših ali večjih peletnih jeder ter zadostiti vsem zahtevam Ph.Eur ter pridobiti acidorezistentno formulacijo z zelo nizkim deležem sproščenega tartrazina – formulaciji F13 in F15,
- je vrtilna frekvenca veslastega mešala 50 obr/min tekom izvajanja farmakopejskega preskusa sproščanja prenizka in je vzrok nižjih profilov sproščanj tartrazina iz tablet. S korekcijo vrtljajev mešala na 100 obr/min odpravimo lažno nizke profile sproščanj tablet,
- segregacija zmesi za tabletiranje vpliva na ne-enakomernost vsebnosti tablet in na (pre)visoke AV vrednosti,
- se kot najboljši formulaciji tablet izkažeta F12 in F13, ki vsebujeta pelete manjših velikosti z nanosi tartrazina, acidorezistentne obloge, HPMC in PEG obloge ter obloge prahov MCC. Ustrezata vsem farmakopejskim zahtevam, sta odporni na segregacijo in izkazujeta profile sproščanj z zelo nizkimi deleži sproščenega tartrazina po 120 minutah preskusa sproščanja v kislem mediju,
- so zaradi doseženih visokih trdnosti vsaj nekatere formulacije tablet primerne tudi za oblaganje v perforiranih bobnih.

V raziskovalnem delu smo pelete obložili z v širokem območju pH zelo dobro topnim tartrazinom in s tem pripravili zelo občutljiv sistem, ki je ob najmanjših razpokah acidorezistentne obloge povzročil takojšnje sproščanje tik pod filmsko oblogo nanešenega nadomestka ZU. Glede na zelo nizke vrednosti sproščenega tartrazina, bi bilo v nadaljevanju raziskav smiselno z večanjem sile stiskanja preveriti robustnost formulacije z namenom doseganja še višjih trdnosti tablet. Preveriti bi bilo potrebno tudi ponovljivost oblaganj s prahovi, saj nam je v našem primeru okvara potenciometra dozirnika s polžem otežila delo in onemogočala povsem ponovljiv proces oblaganja s praški.

Z ustreznimi nanosi oblog in uporabo deleža ekstrapoletnih PS smo zmanjšali mehansko obremenitev delcev tekom tabletiranja in praktično povsem preprečili poškodbe filmskih oblog. Dokaz so izredno nizki odstotki sproščenega tartrazina po 120 minutah sproščanja v kislem mediju, ki so dobro ponovljivi. Ker nekatere tabletne formulacije ustrezajo vsem farmakopejskim preskusom, so kot takšne smiselno izhodišče za povečevanje procesa na višjo proizvodno (pilotno) raven.

6. LITERATURA

1. Abdul S, Chandewar AV, Jaiswal SB: A flexible technology for modified-release drugs: Multiple-unit pellet system (MUPS). *J Control Release* 2010; 147 (1): 2–16.
2. Aulton ME, Taylor KMG: *The design and manufacture of medicines*, 4th ed, Elsevier Ltd, London, 2013: 550-582.
3. Chambin O, Rota A, Rochat-Gonthier MH, Pourcelot Y: Performance of multilayered particles: Influence of a thin cushioning layer. *Drug Dev Ind Pharm* 2005; 31 (8): 739–46.
4. Kucera SU, DiNunzio JC, Kaneko N, McGinity JW: Evaluation of Ceolus™ microcrystalline cellulose grades for the direct compression of enteric-coated pellets. *Drug Dev Ind Pharm* 2012; 38 (3): 341–50.
5. Skalsky B, Stegemann S: Chapter 13: Coated multiparticulates for controlling drug release, v: Wilson CG, Crowley PJ: *Controlled release in oral drug delivery*, Springer, New York, 2011: 257-277.
6. Ghebre-Sellassie I. Pellets: A general overview, v: Ghebre-Sellassie I. *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Marcel Dekker, New York, 1989: 1-13.
7. Dukić-Ott A, Thommes M, Remon JP, Kleinebudde P, Vervaet C: Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 71 (1): 38–46.
8. Mehta KA, Rekhi GS, Parikh DM: Extrusion/Spheronization as a Granulation Technique, v: Swarbrick J: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 2nd ed, T&F Group, North Carolina, 2005: 333-363.
9. Felton LA: Film Coating of Oral Solid Dosage Forms, v: Swarbrick J: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd ed, Informa Healthcare, New York, 2007: 1729 – 1747.
10. Pearnchob N, Bodmeier R: Dry polymer powder coating and comparison with conventional liquid-based coatings for Eudragit® RS, ethylcellulose and shellac. *Eur J Pharm Biopharm* 2003; 56 (3): 363–9.
11. Nollenberger K, Albers J: Poly(meth)acrylate-based coatings. *Int J Pharm* 2013; 457 (2): 461–9.
12. Siepmann J, Bodmeier R, McGinity JW: Progress in film coating. *Int J Pharm* 2013; 457 (2): 361.

13. Bodmeir R: Tableting of coated pellets. *Eur J Pharm Biopharm* 1997; 43: 1–8.
14. Ghanam D, Kleinebudde P: Suitability of κ -carrageenan pellets for the formulation of multiparticulate tablets with modified release. *Int J Pharm* 2011; 409 (1–2): 9–18.
15. Johansson B, Nicklasson F, Alderborn G: Effect of pellet size on degree of deformation and densification during compression and on compactability of microcrystalline cellulose pellets. *Int J Pharm* 1998; 163 (1–2): 35–48.
16. Lakio S, Siiriä S, Räikkönen H, Airaksinen S, Närvänen T, Antikainen O, et al: New insights into segregation during tableting. *Int J Pharm* 2010; 397 (1–2): 19–26.
17. Debunne A, Vervaet C, Mangelings D, Remon JP: Compaction of enteric-coated pellets: Influence of formulation and process parameters on tablet properties and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Sci* 2004; 22 (4): 305–14.
18. Bashaiwoldu AB, Podczek F, Michael Newton J: Compaction of and drug release from coated pellets of different mechanical properties. *Adv Powder Technol* 2011; 22 (3): 340–53.
19. Bashaiwoldu AB, Podczek F, Newton JM: Application of Dynamic Mechanical Analysis (DMA) to the determination of the mechanical properties of coated pellets. *Int J Pharm* 2004; 274 (1–2): 53–63.
20. Bashaiwoldu AB, Podczek F, Newton JM: The application of non-contact laser profilometry to the determination of permanent structural change induced by compaction of pellets: II. Pellets dried by different techniques. *Eur J Pharm Sci* 2004; 22 (1): 55–61.
21. Tunón Å, Gråsjö J, Alderborn G: Effect of intragranular porosity on compression behaviour of and drug release from reservoir pellets. *Eur J Pharm Sci* 2003; 19 (5): 333–44.
22. El-Malah Y, Nazzal S: Novel use of Eudragit[®] NE 30 D/Eudragit[®] L 30 D-55 blends as functional coating materials in time-delayed drug release applications. *Int J Pharm* 2008; 357 (1–2): 219–27.
23. Dashevsky A, Kolter K, Bodmeier R: Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions. *Int J Pharm* 2004; 279 (1–2): 19–26.

24. Bodmeier R, Paeratakul O: Mechanical Properties of Dry and Wet Cellulosic and Acrylic Films Prepared from Aqueous Colloidal Polymer Dispersions Used in the Coating of Solid Dosage Forms. *Pharm Res* 1994; 11 (6): 882–8.
25. Siepmann F, Siepmann J, Walther M, MacRae RJ, Bodmeier R: Polymer blends for controlled release coatings. *J Control Release* 2008; 125 (1): 1–15.
26. Gutiérrez-Rocca J, McGinity JW: Influence of water soluble and insoluble plasticizers on the physical and mechanical properties of acrylic resin copolymers. *Int J Pharm* 1994; 103 (3): 293–301.
27. Kolter K, Dashevsky A, Irfan M, Bodmeier R: Polyvinyl acetate-based film coatings. *Int J Pharm* 2013; 457 (2): 470–9.
28. Lundqvist AEK, Podczeczek F, Michael Newton J: Compaction of, and drug release from, coated drug pellets mixed with other pellets. *Eur J Pharm Biopharm* 1998; 46 (3): 369–79.
29. Li X, Xu S, Li M, Liu L, Heng P: Preparation of co-spray dried cushioning agent containing stearic acid for protecting pellet coatings when compressed. *Drug Dev Ind Pharm* 2016; 42 (5): 788–795.
30. Pan X, Chen M, Han K, Peng X, Wen X, Chen B, et al: Novel compaction techniques with pellet-containing granules. *Eur J Pharm Biopharm* 2010; 75 (3): 436–42.
31. Hosseini A, Körber M, Bodmeier R: Direct compression of cushion-layered ethyl cellulose-coated extended release pellets into rapidly disintegrating tablets without changes in the release profile. *Int J Pharm* 2013; 457 (2): 503–9.
32. Osei-Yeboah F, Lan Y, Sun CC: A top coating strategy with highly bonding polymers to enable direct tableting of multiple unit pellet system (MUPS). *Powder Technol* 2017; 305: 591–6.
33. Csoban Z, Kallai-Szabo B, Kallai-Szabo N, Sebe I, Gordon P, Antal I: Improvement of mechanical properties of pellet containing tablets by thermal treatment. *Int J Pharm* 2015; 496 (2): 489–96.
34. Sawicki W, Łunio R: Compressibility of floating pellets with verapamil hydrochloride coated with dispersion Kollicoat SR 30 D. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 60 (1): 153–8.

35. Xu M, Heng PWS, Liew CV: Formulation and process strategies to minimize coat damage for compaction of coated pellets in a rotary tablet press: A mechanistic view. *Int J Pharm* 2016; 499 (1–2): 29–37.
36. Wagner KG, Krumme M, Beckert TE, Schmidt PC: Development of disintegrating multiple-unit tablets on a high-speed rotary tablet press. *Eur J Pharm Biopharm* 2000; 50 (2): 285–91.
37. Lakio S, Hatara J, Tervakangas H, Sandler N: Determination of segregation tendency of granules using surface imaging. *J Pharm Sci* 2012; 101 (6): 2229–38.
38. Ando M, Kojima S, Ozeki Y, Nakayama Y, Nabeshima T: Development and evaluation of a novel dry-coated tablet technology for pellets as a substitute for the conventional encapsulation technology. *Int J Pharm* 2007; 336 (1): 99–107.
39. Cellets[®]: katalog peletnih jeder. Spletni vir: http://cellets.com/download/cellets_english.pdf Dostop: 27-04-2017.
40. Harke Pharma: katalog peletnih jeder. Spletni vir: http://www.harke.com/index.php?id=0&L=1&bc=131;130;317;490;%20413;544;545&tx_hkcatalog_pi1%5Bproductid%5D=545&tx_hkcatalog_pi1%5Bcountry%5D=9999&tx_hkcatalog_pi1%5Blegal%5D=294 Dostop: 27-04-2017.
41. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed, Pharm Press 2015; 40 (3).
42. Liu F, Lizio R, Meier C, Petereit HU, Blakey P, Basit AW: A novel concept in enteric coating: A double-coating system providing rapid drug release in the proximal small intestine. *J Control Release* 2009; 133 (2): 119–24.
43. Evonik: Eudragit[®]-ni polimeri za trdne FO. Spletni vir: <http://healthcare.evonik.com/product/health-care/en/products/pharmaceuticalexcipients/EUDRAGIT/Pages/default.aspx>. Dostop: 27-4- 2017.
44. ShinEtsu: Pharmacoat[®] brošura. Spletni vir: <http://www.elementoorganika.ru/files/pharmacoat.pdf>. Dostop: 28-04-2017.
45. Wang J, Wen H, Desai D: Lubrication in tablet formulations. *Eur J Pharm Biopharm* 2010; 75 (1): 1–15.
46. Obreza A et al: Pomožne snovi v farmaciji. Spletni vir: http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteka/Knjiznica/e-knjige/Pomozne_snovi.pdf Dostop: 28-04. 2017.

47. Evonik: Aerosil® brošura. Spletni vir: <https://www.aerosil.com/sites/lists/RE/DocumentsSI/AEROSIL-product-overview-EN.pdf>. Dostop: 29-04-2017.
48. Council of Europe: European Pharmacopoeia, 9th ed: 2.9.3. Dissolution Test for Solid Dosage Forms, Council of Europe, 2017; 302–9.
49. Council of Europe: European Pharmacopoeia, 9th ed: 2.9.5. Uniformity of Mass of Single-Dose Preparations, Council of Europe, 2017; 311–2.
50. Council of Europe: European Pharmacopoeia, 9th ed: 2.9.40. Uniformity of Dosage Units, Council of Europe, 2017; 4055–7.
51. Council of Europe: European Pharmacopoeia, 9th ed: 2.9.8. Resistance To Crushing of Tablets, Council of Europe, 2017; 313.
52. Council of Europe: European Pharmacopoeia, 9th ed: Friability of uncoated tablets, Council of Europe, 2017; 312–3.
53. Dreu R, Ilić I, Srčić S: Development of a multiple-unit tablet containing enteric-coated pellets. *Pharm Dev Technol* 2011; 16 (2): 118–26.
54. Lundqvist Å EK, Podczek F, Newton JM: Influence of disintegrant type and proportion on the properties of tablets produced from mixtures of pellets. *Int J Pharm* 1997; 147 (1): 95–107.
55. Beckert TE, Lehmann K, Schmidt PC: Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets: Uniformity of dosage units. *Powder Technol* 1998; 96 (3): 248–54.
56. Kestur U, Desai D: Excipients for conventional oral solid dosage forms, v: Koo OMY: Pharmaceutical Excipients: properties, functionality, and applications in research and industry. John Wiley & Sons, Inc; New Jersey, 2017: 51–95.
57. Westermarck S, Juppo AM, Kervinen L, Yliruusi J: Microcrystalline cellulose and its microstructure in pharmaceutical processing. *Eur J Pharm Biopharm* 1999; 48 (3): 199–206.
58. Gabbott IP, Al Husban F, Reynolds GK: The combined effect of wet granulation process parameters and dried granule moisture content on tablet quality attributes. *Eur J Pharm Biopharm* 2016; 106: 70–8.
59. Šantl M, Ilić I, Vrečer F, Baumgartner S: A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture. *Int J Pharm* 2011; 414 (1–2): 131–9.

60. Wagner KG, Krumme M, Schmidt PC: Investigation of the pellet-distribution in single tablets via image analysis. *Eur J Pharm Biopharm* 1999; 47 (1): 79–85.
61. Kovacevic J, Mladenovic A, Djuris J, Ibric S: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* Evaluation of powder, solution and suspension layering for the preparation of enteric coated pellets 2016; 85: 84–93.

PRILOGE

1) Oblaganje s tartrazinom

1.1) Pelete P1

Datum eksperimenta: 22.08.2016

IZHODIŠČE

Vrsta oblaganja: Oblaganje s tartrazinom

Procesna oprema: Glatt – GPCG-1, Wursterjeva komora

Nastavitve procesne opreme: Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm

Masa pelet pred oblaganjem: 900,39 g

IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min): 1,52 %

PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

T_{vh} zrak: 55 °C

T_{prod} : do 45 °C

Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

b) Razprševanje:

T_{vh} zrak: 55–56 °C

T_{prod} : 45–39 °C

Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

Φ_m disp: začetek-5 rpm, 1 min-6 rpm, 2 min-7 rpm, 3 min-8 rpm, 4 min-9 rpm, 5 min-10 rpm, 12 min-11 rpm

$P_{razprš}$ = 2,0 bar

Φ_m disp (ravnotež): 10,80 g/min

c) Sušenje:

T_{vh} zrak: 70 °C

T_{prod} : 39–57 °C

Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

REZULTATI

Masa porabljene disperzije: 726,80 g

IPS produkta: 1,21 %

Izkoristek: 91,82 %

Čas razprševanja: 1h 16 min

Masa produkta: 971,87 g

OPOMBE: Izvajalo se je dooblaganje predhodno že z 2% s tartrazinom obloženih pelet. Tekom razprševanja je prihajalo do lepljenja pelet na porazdelitvenem valju, ki smo jih ob prekinitvah procesa razprševanja z valja postrgali. Razvlaževalnik vhodnega zraka ni bil uporabljen.

1.2.) Pelete P2**Datum eksperimenta:** 22.08.2016IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje s tartrazinom**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, Wursterjeva komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,19 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 2,84 %PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

 T_{vh} zrak: 55 °C T_{prod} : do 45 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 55–57 °C T_{prod} : 45–39 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s Φ_m disp: začetek-5 rpm, 1 min-6 rpm, 2 min-7 rpm, 3 min-8 rpm, 4 min-9 rpm, 5 min-10 rpm, 11 min-11 rpm $P_{razprš}$ = 2,0 bar Φ_m disp (ravnotež): 10,88 g/min

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 70 °C T_{prod} : 39–57 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 1690,23 g**IPS produkta:** 1,39 %**Izkoristek:** 91,40 %**Čas razprševanja*:** 2h 09 min**Masa produkta:** 960,75 g

OPOMBE: Izvajalo se je oblaganje s tartrazinom z namenom 3% nanosa obloge na nevtralne pelete. Znova smo se soočali z lepljenjem pelet na porazdelitvenem valju, zato je čas razprševanja vprašljiv, saj med prekinitvijo procesa nismo vedno zaustavili merjenje časa razprševanja disperzije. Razvlaževalnik vhodnega zraka ni bil uporabljen.

1.3) Pelete P3**Datum eksperimenta:** 16.09.2016IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje s tartrazinom**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, Wursterjeva komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,15 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 2,50 %PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

 T_{vh} zrak: 55 °C T_{prod} : do 45 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 55–57 °C T_{prod} : 45–39 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s Φ_m disp: začetek-5 rpm, 1 min-6 rpm, 2 min-7 rpm, 3 min-8 rpm, 4 min-9 rpm, 5 min-10 rpm, 6 min-11 rpm $P_{razprš}$ = 2,0 bar

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 70 °C T_{prod} : 39–57 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 1633,35 g**IPS produkta:** 1,40 %**Izkoristek:** 89,70 %**Čas razprševanja*:** 2h 55 min**Masa produkta:** 954,71 g

OPOMBE: Tekom razprševanja je ponovno prihajalo do lepljenja pelet na porazdelitvenem valju, ki smo jih ob prekinitvah procesa razprševanja z valja postrgali (odstranjevali). Merjenje časa razprševanja disperzije je vprašljivo, saj med prekinitvami procesa nismo vedno zaustavili merjenja. Razvlaževalnik vhodnega zraka ni bil uporabljen.

1.4) Pelete P4**Datum eksperimenta:** 15.09.2016IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje s tartrazinom**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, Wursterjeva komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,04 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 2,84 %PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

 T_{vh} zrak: 55 °C T_{prod} : do 45 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 55–57–55 °C T_{prod} : 45–39 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s Φ_m disp: začetek-5 rpm, 1 min-6 rpm, 2 min-7 rpm, 3 min-8 rpm, 4 min-9 rpm, 5 min-10 rpm, 6 min-11 rpm $P_{razprš}$ = 2,0 bar

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 70 °C T_{prod} : 39–57 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 1633,25 g**IPS produkta:** 1,49 %**Izkoristek:** 91,95 %**Čas razprševanja*:** 2h 47 min**Masa produkta:** 956,77 g

OPOMBE: Tekom razprševanja je ponovno prihajalo do lepljenja pelet na porazdelitvenem valju, ki smo jih ob prekinitvah (na 15 minut) procesa razprševanja z valja postrgali (odstranjevali). Merjenje časa razprševanja disperzije je vprašljivo, saj med prekinitvami procesa nismo vedno zaustavili merjenja. Razvlaževalnik vhodnega zraka ni bil uporabljen.

1.5) Pelete P5**Datum eksperimenta:** 19.09.2016IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje s tartrazinom**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, Wursterjeva komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,35 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 3,50 %PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

 T_{vh} zrak: 55 °C T_{prod} : do 45 °C Φ_{vh} zrak: 6,8–6,9 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 55–57 °C T_{prod} : 45–39 °C Φ_{vh} zrak: 6,8–6,9 m/s Φ_m disp: začetek-5 rpm, 1 min-6 rpm, 2 min-7 rpm, 3 min-8 rpm, 4 min-9 rpm, 5 min-10 $P_{razprš}$ = 2,0 bar

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 70 °C T_{prod} : 39–57 °C Φ_{vh} zrak: 6,8–6,9 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 1597,67 g**IPS produkta:** 1,11 %**Izkoristek:** 92,46 %**Čas razprševanja:** 2h 54 min**Masa produkta:** 945,33 g

OPOMBE: Izvajalo se je oblaganje s tartrazinom z namenom 3% nanosa obloge na nevtralne pelete. Tekom razprševanja je pri teh peletah manjših velikosti prihajalo do lepljenja pelet na porazdelitvenem valju manj pogosto, kot pri oblaganju pelet večjih velikosti, zato smo proces za odstranitev pelet z valja prekinjevali manjkrat (približno na 20 minut). Razvlaževalnik vhodnega zraka ni bil uporabljen.

1.6) Pelete P6**Datum eksperimenta:** 17.10.2016IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje s tartrazinom**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, Wursterjeva komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,03 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 2,59 %PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

 T_{vh} zrak: 55 °C T_{prod} : do 45 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 55–57–55 °C T_{prod} : 45–39 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s Φ_m disp: začetek-5 rpm, 1 min-6 rpm, 2 min-7 rpm, 3 min-8 rpm, 4 min-9 rpm, 5 min-10, 6 min-11 rpm $P_{razprš}$ = 2,0 bar

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 70 °C T_{prod} : 39–54 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 1691,00 g**IPS produkta:** 0,94 %**Izkoristek:** 90,80 %**Čas razprševanja:** 2h 50 min**Masa produkta:** 957,25 g

OPOMBE: Izvajalo se je oblaganje s tartrazinom z namenom 3% nanosa obloge na nevtralne pelete z delujočim razvlaževalnikom vhodnega zraka.. Tekom razprševanja je prihajalo do lepljenja pelet na porazdelitvenem valju, ki smo jih ob prekinitvah (na 15 minut) procesa razprševanja z valja postrgali.

2) Oblaganje s polimerno oblogo Eudragit[®]-ov

2.1) Pelete P1

Datum eksperimenta: 05.09.2016

IZHODIŠČE

Vrsta oblaganja: Oblaganje z acidorezistentno polimerno oblogo Eudragit[®]-ov

Procesna oprema: Glatt – GPCG-1, Wursterjeva komora

Nastavitve procesne opreme: Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm

Masa pelet pred oblaganjem: 800,13 g

IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min): 1,33 %

PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

T_{vh} zrak: 35 °C

T_{prod} : do 31 °C

Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/s

b) Razprševanje:

T_{vh} zrak: 35–39 °C

T_{prod} : 30–26 °C

Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/s

Φ_m disp: začetek-8 rpm, 1 min-9 rpm, 4 min-10 rpm, 5 min-11 rpm, 6 min-12 rpm

$P_{razprš}$ = 2,1 bar

Φ_m disp (ravnotež): 11 g/min

c) Sušenje:

T_{vh} zrak: 35 °C

T_{prod} : do 32 °C (12 minut)

Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/s

REZULTATI

Masa porabljene disperzije: 1124,27 g

IPS produkta po oblaganju: 3,39 %

Izkoristek: 97,00 %

IPS produkta po temperiranju: 1,61 %

Masa produkta: 1044,57 g

Čas razprševanja: 1h 40 min

OPOMBE: Med oblaganjem smo morali zamenjati vrečaste filtre, saj so se nam ti tekom procesa oblaganja vedno bolj mašili. Lepljenja pelet na porazdelitvenem valju ni bilo. Tekom faze razprševanja smo T_{prod} stalno vzdrževali med 26–28 °C. Razvlaževalnik vhodnega zraka ni bil uporabljen. Po koncu oblaganja smo pelete temperirali v laboratorijskem sušilniku (sušilni omari) še nadaljnih 10 ur pri 40 °C.

2.2) Pelete P2**Datum eksperimenta:** 06.09.2016IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje z acidorezistentno polimerno oblogo Eudragit®-ov**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, Wursterjeva komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,12 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 1,62 %PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

 T_{vh} zrak: 35 °C T_{prod} : do 32 °C Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 35–40 °C T_{prod} : 32–26–27 °C Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/s Φ_m disp: začetek-8 rpm, 1 min-9 rpm, 4 min-10 rpm, 5 min-11 rpm, 6 min-12 rpm $P_{razprš}$ = 2,1 bar

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 35 °C (prvih 5 min, nadaljnih 10 min pri 40 °C) T_{prod} : do 35 °C (15 minut) Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 1119,91 g**IPS produkta po oblaganju:** 3,42 %**Izkoristek:** 96,65 %**IPS produkta po temperiranju:** 1,69 %**Masa produkta:** 1041,44 g**Čas razprševanja:** 1h 46 min

OPOMBE: Tudi tu smo med oblaganjem morali zamenjati vrečaste filtre, saj so se nam ti tekom procesa oblaganja vedno bolj mašili. Lepljenja pelet na porazdelitvenem valju ni bilo. Tekom faze razprševanja smo T_{prod} stalno vzdrževali med 26–28 °C. Razvlaževalnik vhodnega zraka ni bil uporabljen. Po koncu oblaganja smo pelete temperirali v laboratorijskem sušilniku (sušilni omari) še nadaljnih 10 ur pri 40 °C.

2.3) Pelete P3**Datum eksperimenta: 25.09.2016**IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje z acidorezistentno polimerno oblogo Eudragit[®]-ov**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, Wurster-jeva komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,09 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 1,50 %PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

 T_{vh} zrak: 35 °C T_{prod} : do 31 °C Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 35–40 °C T_{prod} : 31–26–27–28 °C Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/s Φ_m disp: začetek-8 rpm, 1 min-9 rpm, 8 min-10 rpm, 11 min-11 rpm $P_{razprš}$ = 2,1 bar

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 35 °C (prvih 10 min, nadaljnih 5 min pri 40 °C) T_{prod} : do 35 °C (oz. 15 minut) Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 1119,30 g**IPS produkta po oblaganju:** 2,33 %**Izkoristek:** 97,30 %**Čas razprševanja:** 1h 54 min**Masa produkta:** 1032,18 g

OPOMBE: Med oblaganjem smo morali zamenjati vrečaste filtre, saj so se nam ti tekom procesa oblaganja vedno bolj mašili. Lepljenja pelet na porazdelitvenem valju ni bilo. Tekom faze razprševanja smo T_{prod} stalno vzdrževali med 26–28 °C. Razvlaževalnik vhodnega zraka ni bil uporabljen.

2.4) Pelete P4**Datum eksperimenta:** 24.09.2016IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje z acidorezistentno polimerno oblogo Eudragit[®]-ov**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, Wurster-jeva komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,08 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 1,67 %PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

 T_{vh} zrak: 35 °C T_{prod} : do 33 °C Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 35–40 °C T_{prod} : 33–26–28–27 °C Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/s Φ_m disp: začetek-8 rpm, 1 min-9 rpm, 8 min-10 rpm, 18 min-11 rpm $P_{razprš}$ = 2,1 bar

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 35 °C (prvih 10 min, nadaljnih 5 min pri 40 °C) T_{prod} : do 35 °C (oz. 15 minut) Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 1119,37 g**IPS produkta po oblaganju:** 2,48 %**Izkoristek:** 97,41 %**Čas razprševanja:** 1h 57 min**Masa produkta:** 1032,60 g

OPOMBE: Med oblaganjem smo morali zamenjati vrečaste filtre, saj so se nam ti tekom procesa oblaganja vedno bolj mašili. Lepljenja pelet na porazdelitvenem valju ni bilo. Tekom faze razprševanja smo T_{prod} stalno vzdrževali med 26–28 °C. Razvlaževalnik vhodnega zraka ni bil uporabljen.

2.5) Pelete P5**Datum eksperimenta:** 29.09.2016IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje z acidorezistentno polimerno oblogo Eudragit[®]-ov**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, Wurster-jeva komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,05 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 1,59 %PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

 T_{vh} zrak: 35 °C T_{prod} : do 31 °C Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 35–40 °C T_{prod} : 31–25–28–27 °C Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/s Φ_m disp: začetek-8 rpm, 1 min-9 rpm, 9 min-10 rpm, 15 min-11 rpm $P_{razprš}$ = 2,1 bar

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 35 °C (prvih 10 min, nadaljnih 5 min pri 40 °C) T_{prod} : do 35 °C (oz. 15 minut) Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 1515,34 g**IPS produkta po oblaganju:** 1,82 %**Izkoristek:** 95,31 %**IPS produkta po temperiranju:** 1,09 %**Masa produkta:** 1099,10 g**Čas razprševanja:** 2h 36 min

OPOMBE: Čas temperiranja pelet smo zmanjšali na minimum, tako da smo predtem še predogreli prazno komoro. Tekom faze razprševanja smo T_{prod} stalno vzdrževali med 26–28 °C. Razvlaževalnik vhodnega zraka je delal tekom procesa oblaganja, vključili smo ga po 3 minutah razprševanja disperzije, da bi zmanjšali vpliv elektrostatike majhnih delcev pelet. Po koncu oblaganja smo pelete temperirali v laboratorijskem sušilniku (sušilni omari) še nadaljnih 12 ur pri 40 °C.

2.6) Pelete P6**Datum eksperimenta:** 18.10.2016IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje z acidorezistentno polimerno oblogo Eudragit[®]-ov**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, Wurster-jeva komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,10 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 1,21 %PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

 T_{vh} zrak: 35 °C T_{prod} : do 30 °C Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 35–40 °C T_{prod} : 30–27–28–27 °C Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/s Φ_m disp: začetek-8 rpm, 3 min-9 rpm, 4 min-10 rpm, 31 min-11 rpm $P_{razprš}$ = 2,1 bar

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 35 °C (prvih 10 min, nadaljnih 5 min pri 40 °C
minut) T_{prod} : do 35 °C (oz. 15 Φ_{vh} zrak: 6,8–7,0 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 1119,59 g**IPS produkta po oblaganju:** 1,40 %**Izkoristek:** 96,74 %**IPS produkta po temperiranju:** 1,36 %**Masa produkta:** 1023,55 g**Čas razprševanja:** 1h 52 min

OPOMBE: Med oblaganjem smo morali zamenjati vrečaste filtre, saj so se nam ti tekom procesa oblaganja vedno bolj mašili. Lepljenja pelet na porazdelitvenem valju ni bilo. Tekom faze razprševanja smo T_{prod} stalno vzdrževali med 26-28 °C. Razvlaževalnik vhodnega zraka ni bil uporabljen.

3) Oblaganje s HPMC

3.1) Pelete P3

Datum eksperimenta: 26.09.2016

IZHODIŠČE

Vrsta oblaganja: Oblaganje s HPMC

Procesna oprema: Glatt – GPCG-1, Wursterjeva komora

Nastavitve procesne opreme: Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm

Masa pelet pred oblaganjem: 800,04 g

IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min): 2,40 %

PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

T_{vh} zrak: 55 °C

T_{prod} : do 41 °C

Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

b) Razprševanje:

T_{vh} zrak: 55–57 °C

T_{prod} : 41–39–40 °C

Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

Φ_m disp: začetek-8 rpm, 4 min-9 rpm, 8 min-10 rpm, 20 min-11 rpm

$P_{razprš}$ = 2,0 bar

Φ_m disp (ravnotež): 10,20 g/min

c) Sušenje:

T_{vh} zrak: 55 °C

T_{prod} : do 45°C

Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

REZULTATI

Masa porabljene disperzije: 1010,41 g

IPS produkta po oblaganju: 1,59 %

Izkoristek: 91,3 %

IPS produkta po temperiranju: 1,21 %

Masa produkta: 877,81 g

Čas razprševanja: 1h 43 min

OPOMBE: Ponovno smo se soočili z lepljenjem pelet na porazdelitvenem valju tekom faze razprševanja, ki smo jih med procesom z valja odstranjevali. Razvlaževalnik vhodnega zraka ni bil uporabljen. Po koncu oblaganja smo pelete temperirali v laboratorijskem sušilniku (sušilni omari) nadaljnih 13 ur pri 40 °C (ker smo jih pri oblaganju z Eudragit®-i pozabili).

3.2) Pelete P4**Datum eksperimenta: 25.09.2016**IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje s HPMC**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, Wursterjeva komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,00 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 2,50 %PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

 T_{vh} zrak: 55 °C T_{prod} : do 41 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 55–57 °C T_{prod} : 41–38–40 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s Φ_m disp: začetek-8 rpm, 6 min-9 rpm, 9 min-10 rpm, 31 min-11 rpm $P_{razprš}$ = 2,0 bar

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 55 °C T_{prod} : do 45°C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 1010,15 g**IPS produkta po oblaganju:** 1,65 %**Izkoristek:** 92,2 %**IPS produkta po temperiranju:** 1,26 %**Masa produkta:** 878,38 g**Čas razprševanja:** 1h 49 min

OPOMBE: Ponovno smo se soočali z lepljenjem pelet na porazdelitvenem valju tekom faze razprševanja, ki smo jih med procesom z valja odstranjevali. Razvlaževalnik vhodnega zraka ni bil uporabljen. Po koncu oblaganja smo pelete temperirali v laboratorijskem sušilniku (sušilni omari) nadaljnih 13 ur pri 40 °C (ker smo jih pri oblaganju z Eudragit®-i pozabili).

3.3) Pelete P5

Datum eksperimenta: 07.10.2016

IZHODIŠČE

Vrsta oblaganja: Oblaganje s HPMC**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, Wursterjeva komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,00 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 1,09 %

PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

 T_{vh} zrak: 55 °C T_{prod} : do 42 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 55–58–57 °C T_{prod} : 42–43–41 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s Φ_m disp: začetek-6 rpm, 1 min-7 rpm, 2 min-8 rpm, 3 min-9 rpm, 5 min-10 rpm,

17 min-11 rpm

 $P_{razprš}$ = 2,0 bar Φ_m disp (ravnotež): 10,40 g/min

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 55 °C T_{prod} : do 48°C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

REZULTATI

Masa porabljene disperzije: 1367,44 g**IPS produkta po oblaganju:** 0,98 %**Izkoristek:** 91,9 %**Čas razprševanja:** 2h 18 min**Masa produkta:** 913,34 g

OPOMBE: Čas temperiranja pelet smo zmanjšali na minimum, tako da smo predtem še predogreli prazno komoro. Razvlaževalnik vhodnega zraka je bil uporabljen, vključili smo ga po 4 minutah razprševanja disperzije, da bi zmanjšali vpliv elektrostatike majhnih delcev pelet.

4) Oblaganje s PEG

4.1) Pelete P4

Datum eksperimenta: 27.09.2016

IZHODIŠČE

Vrsta oblaganja: Oblaganje s PEG

Procesna oprema: Glatt – GPCG-1, Wursterjeva komora

Nastavitve procesne opreme: Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm

Masa pelet pred oblaganjem: 800,08 g

IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min): 1,26 %

PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

T_{vh} zrak: 45 °C

T_{prod} : do 33 °C

Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

b) Razprševanje:

T_{vh} zrak: 45–48–47 °C

T_{prod} : 33–30–32 °C

Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

Φ_m disp: začetek-8 rpm, 4 min-9 rpm, 17 min-10 rpm, 56 min-11 rpm

$P_{razprš}$ = 2,0 bar

Φ_m disp (ravnotež): 10,40 g/min

c) Sušenje:

T_{vh} zrak: 45 °C

T_{prod} : do 38°C

Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

REZULTATI

Masa porabljene disperzije: 1111,30 g

IPS produkta po oblaganju: 1,24 %

Izkoristek: 91,1 %

Čas razprševanja: 1h 43 min

Masa produkta: 881,93 g

OPOMBE: Oblaganje je potekalo brez težav. V fazi razprševanja smo vzdrževali T_{prod} pri 32 °C. Tekom procesa oblaganja smo uporabljali razvlaževalnik vhodnega zraka, ki smo ga vključili na začetku faze razprševanja.

4.2) Pelete P5**Datum eksperimenta:** 08.10.2016IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje s PEG**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, Wursterjeva komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm; Višina valja: 20 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,02 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 1,03 %PROCES OBLAGANJA

a) Temperiranje:

 T_{vh} zrak: 45 °C T_{prod} : do 35 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 45–48 °C T_{prod} : 35–32 °C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/s Φ_m disp: začetek-6 rpm, 1 min-7 rpm, 2 min-8 rpm 4 min-9 rpm, 7 min-10 rpm, 15 min-11 rpm $P_{razprš}$ = 2,0 bar Φ_m disp (ravnotež): 10,25 g/min

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 45 °C T_{prod} : do 38°C Φ_{vh} zrak: 7,0–7,2 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 1504,11 g**IPS produkta po oblaganju:** 1,21 %**Izkoristek:** 92,2 %**Čas razprševanja:** 2h 31 min**Masa produkta:** 913,74 g

OPOMBE: Oblaganje je potekalo brez težav. Procesno komoro smo pred oblaganjem predogreli. V fazi razprševanja smo vzdrževali T_{prod} pri 32 °C. Tekom procesa oblaganja smo uporabljali razvlaževalnik vhodnega zraka, ki smo ga vključili na začetku faze razprševanja.

5) Oblaganje s prahovi

5.1) Pelete P1

Datum eksperimenta: 09.09.2016

IZHODIŠČE

Vrsta oblaganja: Oblaganje s prahovi

Procesna oprema: Glatt – GPCG-1, rotorska komora

Nastavitve procesne opreme: Premer cevke šobe: 0,8 mm

Masa pelet pred oblaganjem: 800,14 g

IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min): 1,66 %

IPS prahov pred oblaganjem (85 °C, 15 min): 5,20 %

PROCES OBLAGANJA

a) Predogrevanje procesne komore:

T_{vh} zrak: 40 °C

T_{prod} : do 31 °C

Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/s

b) Razprševanje:

T_{vh} zrak: 40°C

T_{prod} : 31–26–21 °C

Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/s

Φ_m prahov: 14,9 g/min

Φ_m disp: začetek-16 rpm, 1 min-26 rpm

$P_{razprš}$ = 3,0 bar

c) Sušenje:

T_{vh} zrak: 70 °C pri 300 obr/min (prvih 6 minut, nato pri 80 °C in 150 obr/min) rot. plošče

T_{prod} : do 47°C

Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/s

REZULTATI

Masa porabljene disperzije: 656,38 g

IPS produkta po oblaganju: 4,16 %

Izkoristek: 90,0 %

IPS produkta po dod. sušenju: 1,26 %

Masa produkta: 1232,39 g

Čas razprševanja disperzije: 27 min

Čas dovajanja prahov: 25 min

ΔP =10–10,5 mbar

OPOMBE: Oblaganje je potekalo brez težav. Razvlaževalnik vhodnega zraka ni bil uporabljen. Dovajanje prahov smo tekom razprševanja prekinili 4 krat za 45 sekund in medtem stresali filtre. Pelete po oblaganju dodatno sušimo še 4 ure v laboratorijskem sušilniku pri 40 °C. Dovajanje prahov vključimo po 15 sekundah razprševanja.

5.2) Pelete P2**Datum eksperimenta: 09.09.2016**IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje s prahovi**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, rotorska komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,05 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 1,68 %**IPS prahov pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 5,30 %PROCES OBLAGANJA

a) Predogrevanje procesne komore:

 T_{vh} zrak: 40 °C T_{prod} : do 32 °C Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 40°C T_{prod} : 32–26–21 °C Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/s Φ_m prahov: 14,4 g/min Φ_m disp: začetek-16 rpm, 1 min-26 rpm $P_{razprš}$ = 3,0 bar

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 70 °C pri 300 obr/min (prvih 7 minut, nato pri 80 °C in 150 obr/min) rot. plošče T_{prod} : do 47°C Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 659,20 g**IPS produkta po oblaganju:** 4,29 %**Izkoristek:** 89,8 %**IPS produkta po dod. sušenju:** 2,64 %**Masa produkta:** 1213,16 g**Čas razprševanja disperzije:** 27 min**Čas dovajanja prahov:** 25 min ΔP =10–10,5 mbar

OPOMBE: Oblaganje je potekalo brez težav. Razvlaževalnik vhodnega zraka ni bil uporabljen. Dovajanje prahov smo tekom razprševanja prekinili 4 krat za 45 sekund in medtem stresali filtre. Pelete smo po oblaganju dodatno sušili še 4 ure v laboratorijskem sušilniku pri 40 °C.

5.3) Pelete P3

Datum eksperimenta: 27.09.2016

IZHODIŠČE

Vrsta oblaganja: Oblaganje s prahovi**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, rotorska komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,06 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 1,25 %**IPS prahov pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 5,73 %

PROCES OBLAGANJA

a) Predogrevanje procesne komore:

 T_{vh} zrak: 40 °C T_{prod} : do 31 °C Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 40°C T_{prod} : 31–28–18 °C Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/s Φ_m prahov: 16,1 g/min Φ_m disp: začetek-16 rpm, 1 min-26 rpm $P_{razprš}$ = 3,0 bar

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 70 °C pri 300 obr/min (prvih 7 minut, nato pri 80 °C in 150 obr/min) rot. plošče T_{prod} : do 47°C Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/s

REZULTATI

Masa porabljene disperzije: 664,70 g**IPS produkta po oblaganju:** 1,90 %**Izkoristek:** 78,0 %**Čas dovajanja prahov:** 25 min**Masa produkta:** 1151,96 g**Čas razprševanja disperzije:** 27 min ΔP =10–10,5 mbar

OPOMBE: Razvlaževalnik vhodnega zraka je bil uporabljen. Dovajanje prahov smo tekom razprševanja prekinili 4 krat za 45 sekund in medtem stresali filtre. Dovajanje prahov smo vključili po 10 sekundah faze razprševanja.

Dovajanje prahov smo izvajali na malo višjem masnem pretoku kot prejšnje oblaganje (pelete P2), saj se nam dozirni polž ob nižji nastavitvi masnega pretoka ni konstantno vrtel.

5.4) Pelete P4**Datum eksperimenta: 28.09.2016**IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje s prahovi**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, rotorska komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,08 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 1,31 %**IPS prahov pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 5,88 %PROCES OBLAGANJA

a) Predogrevanje procesne komore:

 T_{vh} zrak: 40 °C T_{prod} : do 32 °C Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 40°C T_{prod} : 31–25–18 °C Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/s Φ_m prahov: 16,1 g/min Φ_m disp: začetek-16 rpm, 1 min-26 rpm $P_{razprš}$ = 3,0 bar ΔP =10–10,5 mbar

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 70 °C pri 300 obr/min (prvih 7 minut, nato pri 80 °C in 150 obr/min) rot. plošče T_{prod} : do 47°C ΔP =10–10,5 mbar Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 627,16 g**IPS produkta po oblaganju:** 1,70 %**Izkoristek:** 79,0 %**Čas dovajanja prahov:** 25 min**Masa produkta:** 1150,08 g**Čas razprševanja disperzije:** 27 min**OPOMBE:** Razvlaževalnik vhodnega zraka je bil uporabljen. Dovajanje prahov smo tekom razprševanja prekinili 4 krat za 45 sekund in medtem stresali filtre.

5.5) Pelete P5**Datum eksperimenta: 08.10.2016**IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje s prahovi**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, rotorska komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,08 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 1,24 %**IPS prahov pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 5,77 %PROCES OBLAGANJA

a) Predogrevanje procesne komore:

 T_{vh} zrak: 40 °C T_{prod} : do 32 °C Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 40°C T_{prod} : 32–20–18 °C Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/s Φ_m prahov: 16,1 g/min Φ_m disp: začetek-16 rpm, 1 min-26 rpm $P_{razprš}$ = 3,0 bar ΔP =10–10,5 mbar

c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 70 °C pri 300 obr/min (prvih 7 minut, nato pri 80 °C in 150 obr/min) rot. plošče T_{prod} : do 47°C ΔP =10–10,5 mbar Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 904,66 g**IPS produkta po oblaganju:** 2,17 %**Izkoristek:** 72,7 %**IPS produkta po dod. sušenju:** 1,47 %**Masa produkta:** 1279,64 g**Čas razprševanja disperzije:** 39 min**Čas dovajanja prahov:** 37 min

OPOMBE: Razvlaževalnik vhodnega zraka je bil uporabljen. Dovajanje prahov smo tekom razprševanja prekinili 4 krat za 45 sekund in medtem stresali filtre. Prahove smo pričeli dovajati po 20 sekundah razprševanja. Pelete smo po oblaganju dodatno sušili še 2,5 ure v laboratorijskem sušilniku pri 40 °C.

5.6) Pelete P6**Datum eksperimenta: 18.10.2016**IZHODIŠČE**Vrsta oblaganja:** Oblaganje s prahovi**Procesna oprema:** Glatt – GPCG-1, rotorska komora**Nastavitve procesne opreme:** Premer cevke šobe: 0,8 mm**Masa pelet pred oblaganjem:** 800,08 g**IPS pelet pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 1,66 %**IPS prahov pred oblaganjem (85 °C, 15 min):** 5,21 %PROCES OBLAGANJA

a) Predogrevanje procesne komore:

 T_{vh} zrak: 40 °C T_{prod} : do 32 °C Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/s

b) Razprševanje:

 T_{vh} zrak: 40°C T_{prod} : 32–20–18 °C Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/s Φ_m prahov: 14,4 g/min Φ_m disp: začetek-16 rpm, 1 min-26 rpm $P_{razprš}$ = 3,0 bar ΔP =10–10,5 mbar

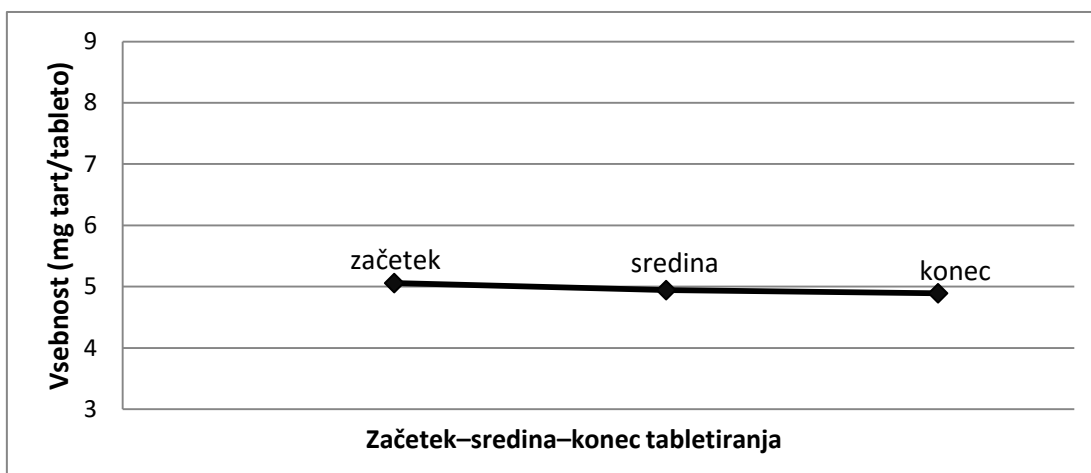
c) Sušenje:

 T_{vh} zrak: 70 °C pri 300 obr/min (prvih 7 minut, nato pri 80 °C in 150 obr/min) rot. plošče T_{prod} : do 47°C ΔP =10–10,5 mbar Φ_{vh} zrak: 5,20–5,60 m/sREZULTATI**Masa porabljene disperzije:** 673,10 g**IPS produkta po oblaganju:** 2,50 %**Izkoristek:** 86,8 %**IPS produkta po dod. sušenju:** 1,50 %**Masa produkta:** 1196,60 g**Čas razprševanja disperzije:** 26 min**Čas dovajanja prahov:** 24 min

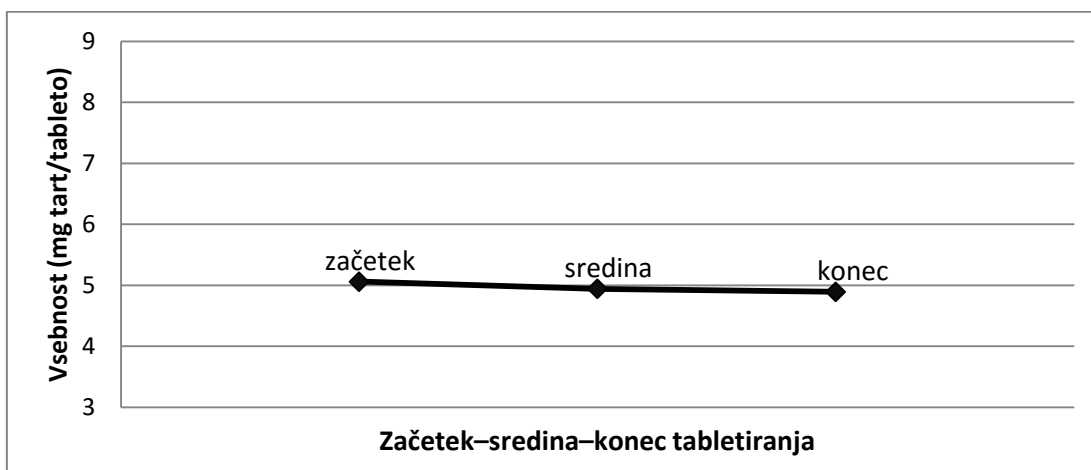
OPOMBE: Razvlaževalnik vhodnega zraka je bil uporabljen. Dovajanje prahov smo tekom razprševanja prekinili 4 krat za 45 sekund in medtem stresali filtre. Prahove smo pričeli dovajati po 20 sekundah razprševanja. Pelete smo po oblaganju dodatno sušili še 4 ure v laboratorijskem sušilniku pri 40 °C.

6) Trendi vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem

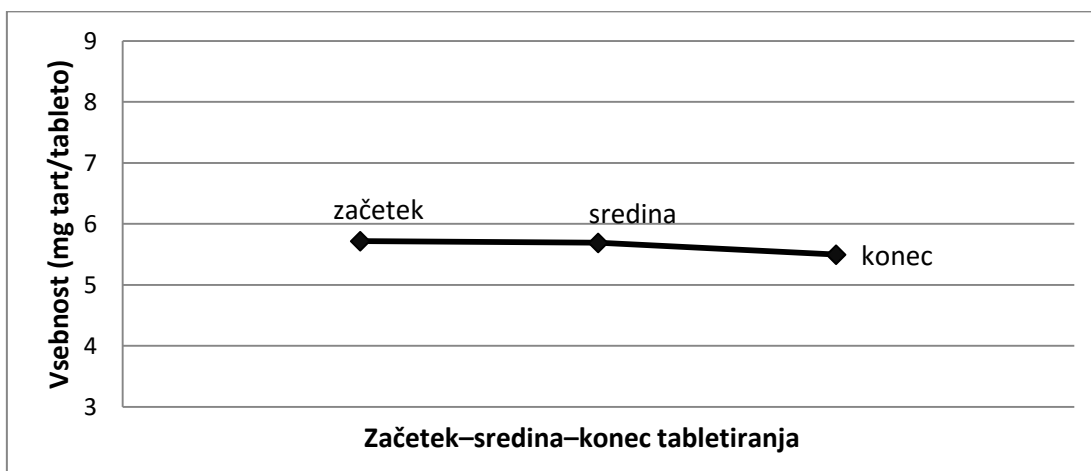
6.1) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F1

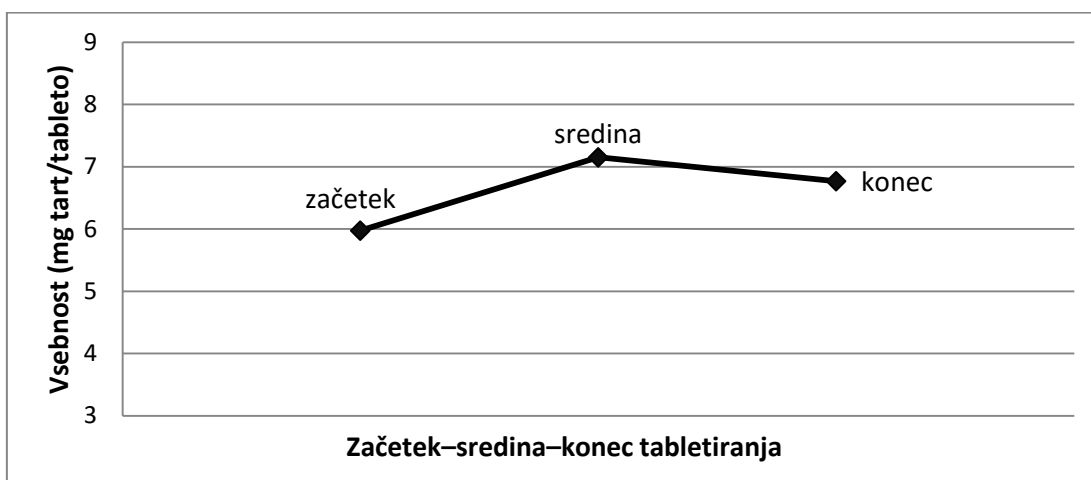
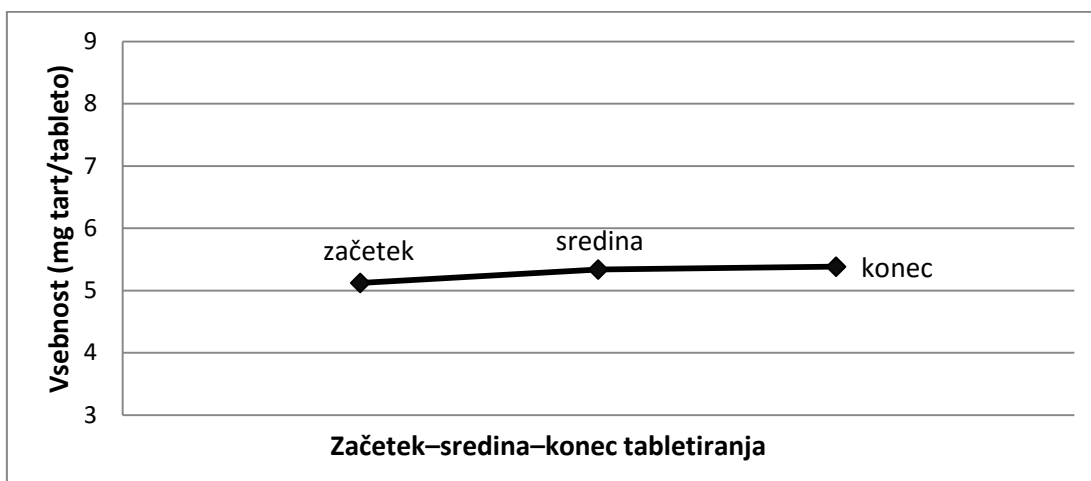
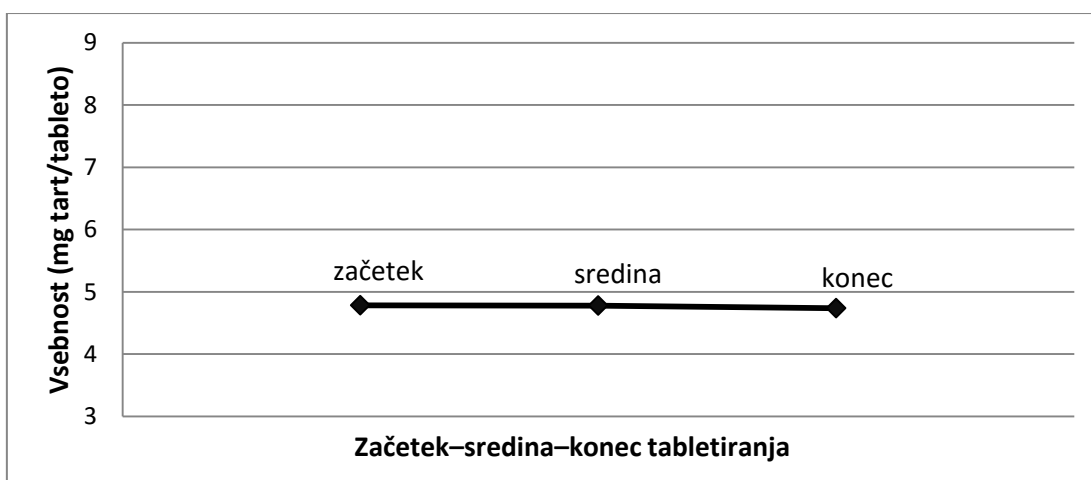


6.2) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F2

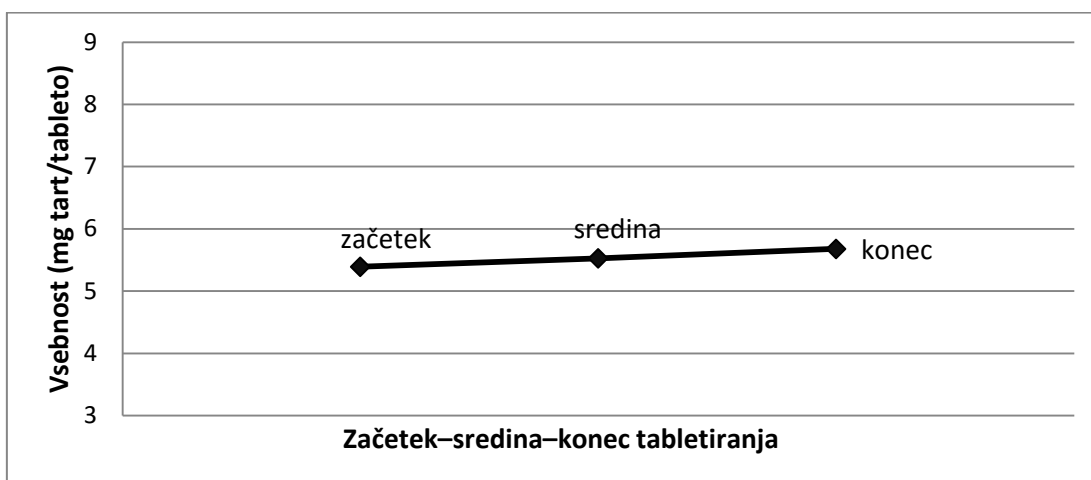


6.3) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F3

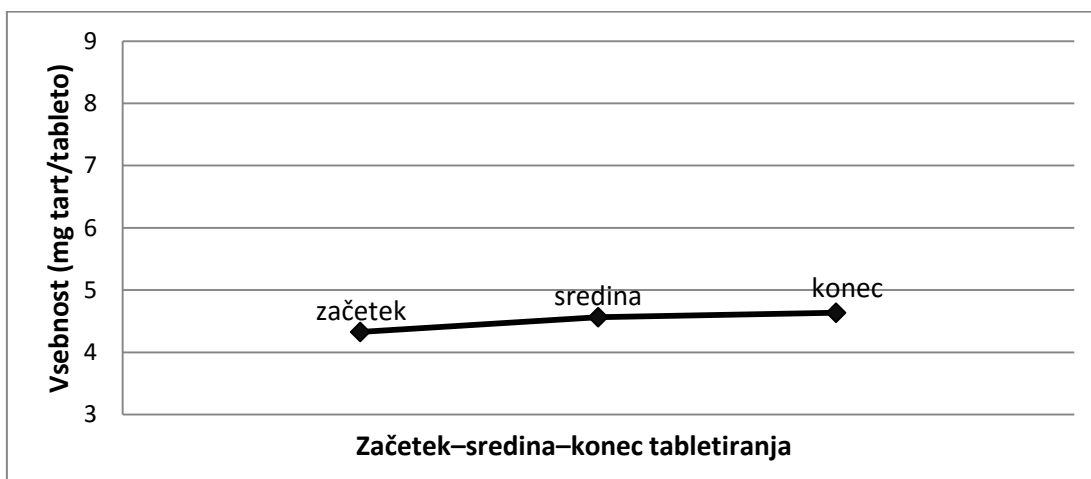


6.4) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F4**6.5) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F7****6.6) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F8**

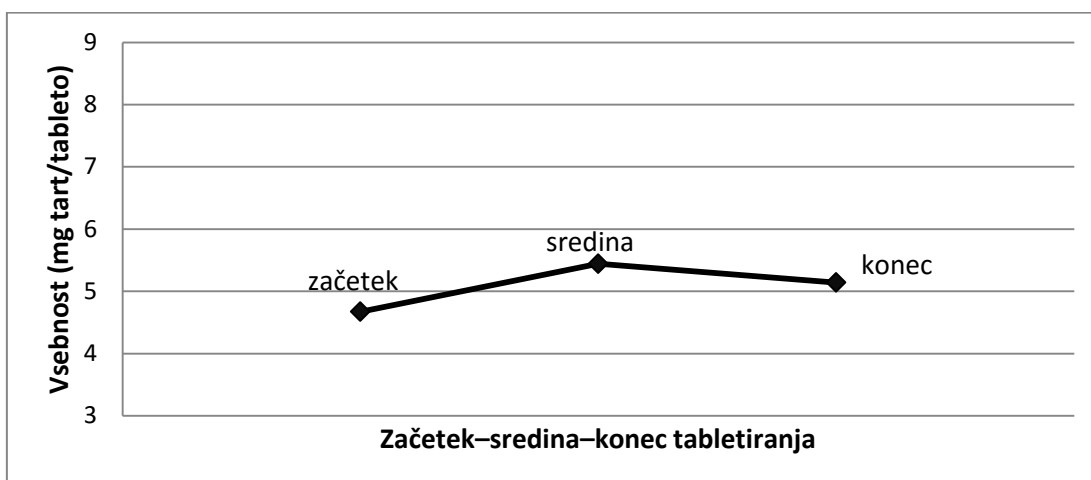
6.7) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F9

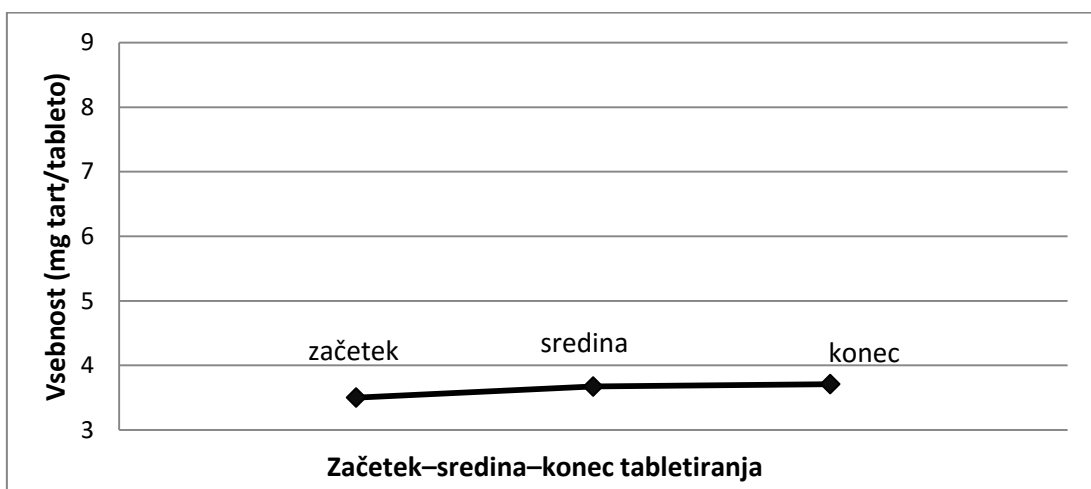
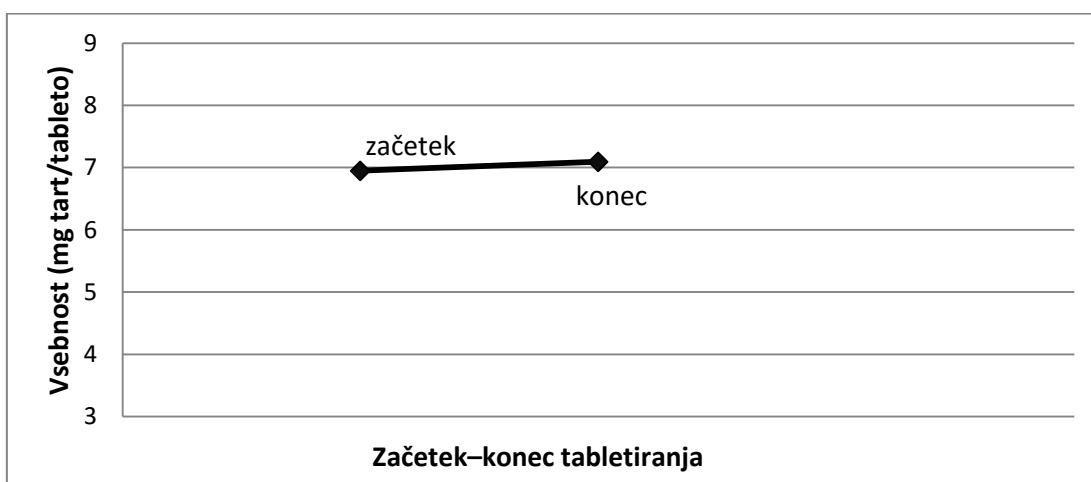
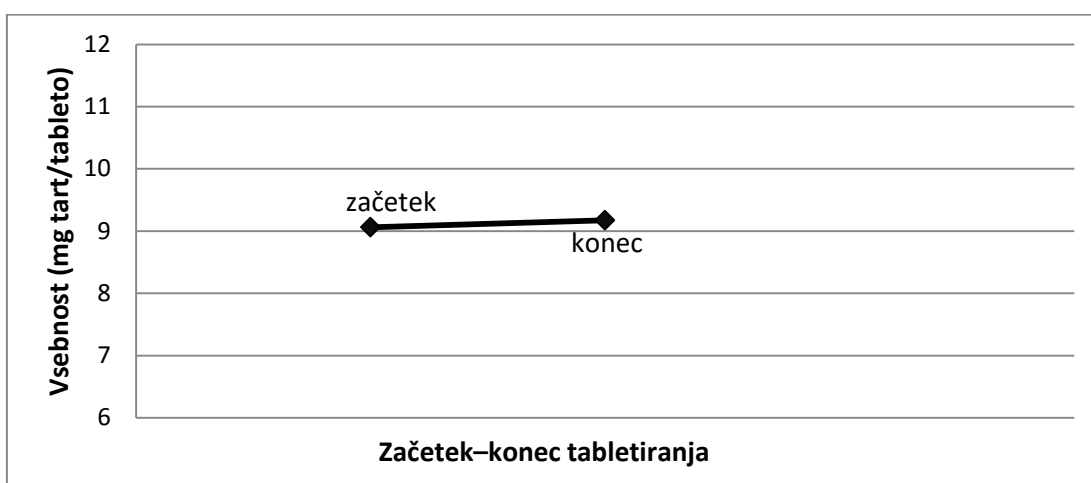


6.8) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F10

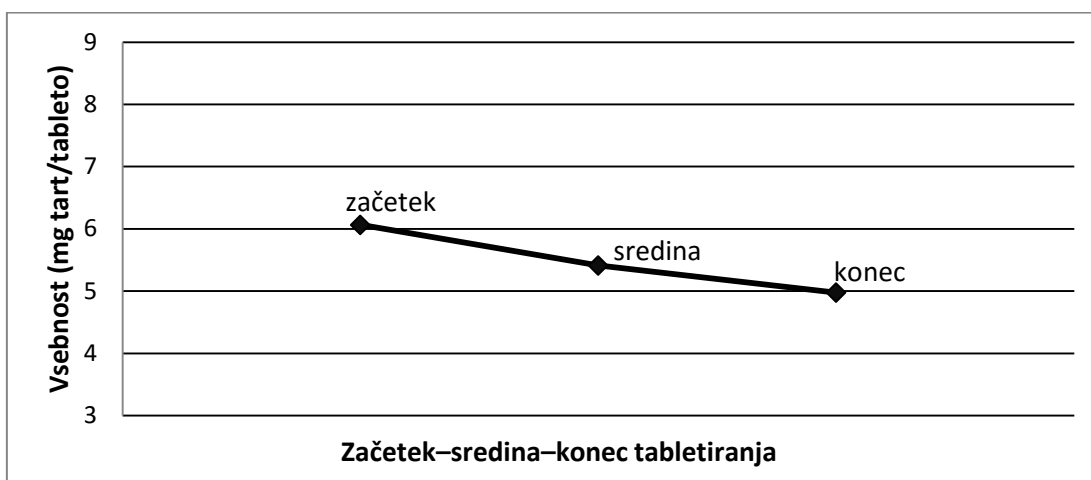


6.9) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F11



6.10) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F12**6.11) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F13****6.12) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F15**

6.13) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F18



6.14) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F20



6.15) Trend vsebnosti tartrazina v tabletah med tabletiranjem – vzorec F21

