

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANJA MEJAČ

**MAGISTRSKA NALOGA**

MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana, 2017

*Univerza v Ljubljani*  
*Fakulteta za **farmacijo***



ANJA MEJAČ

**RAZVOJ ORODISPERZIBILNIH TABLET S STATISTIČNIM  
PRISTOPOM NAČRTOVANJA SESTAVE ZMESI**

**DEVELOPMENT OF ORODISPERSIBLE TABLETS USING  
MIXTURE DESIGN**

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Ilije Germana Ilića, mag. farm.

*Zahvaljujem se mentorju, doc. dr. Iliji Germanu Iliću, mag. farm. za vse strokovne nasvete in razlage, za hitro odzivnost ter aktivno in prijetno sodelovanje. Iskrena hvala tudi asist. Blažu Grilcu mag. ind. farm. za pomoč pri statistični obdelavi rezultatov.*

## **IZJAVA**

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom doc. dr. Ilije Germana Ilića, mag. farm.

Anja Mejač

## KAZALO VSEBINE

<b>POVZETEK</b> .....	<b>II</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>III</b>
<b>SEZNAM OKRAJŠAV</b> .....	<b>IV</b>
<b>1 UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1 TABLETE.....	1
1.1.1 TABLETIRANJE .....	1
1.2 ORODISPERZIBILNE TABLETE .....	2
1.2.1 IZDELAVA ORODISPERZIBILNIH TABLET .....	3
1.2.2 PRIMER S TRGA: Zdravilo Zydis .....	4
1.3 VREDNOTENJE ORODISPERZIBILNIH TABLET .....	5
1.3.1 RAZPADNOST.....	5
1.3.2 VREDNOTENJE MEHANSKIH LASTNOSTI.....	8
1.4 NAČRTOVANJE EKSPERIMENTOV .....	10
1.4.1 NAČRTOVANJE SESTAVE ZMESI .....	12
<b>2 NAMEN DELA</b> .....	<b>15</b>
<b>3 MATERIALI IN METODE</b> .....	<b>16</b>
3.1 MATERIALI .....	16
3.2 NAPRAVE.....	25
3.3 METODE.....	26
<b>4 REZULTATI IN RAZPRAVA</b> .....	<b>30</b>
4.1 PRELIMINARNI POSKUSI .....	30
4.2 NAČRT ZMESI .....	34
4.2.1 NAČRT ZMESI 1.....	35
4.2.2 NAČRT ZMESI 2.....	43
4.2.3 DOLOČANJE OPTIMALNIH SESTAV ZA ODT .....	47
<b>5 SKLEP</b> .....	<b>51</b>
<b>6 LITERATURA</b> .....	<b>53</b>

## POVZETEK

Orodisperzibilne tablete so po evropski farmakopeji definirane kot neobložene tablete, namenjene za uporabo v ustih, kjer hitro razpadejo, še preden jih pogoltujemo. Ciljni uporabniki te farmacevtske oblike so predvsem bolniki, ki imajo težave s požiranjem (npr. otroci, odrasli). Ker je za tovrstno obliko tablet dokazano izboljšano sodelovanje bolnikov pri zdravljenju, se je v zadnjem času tudi močno povečala potreba po razvoju zdravil v obliki orodisperzibilne tablete. Namen te magistrske naloge je bil preveriti uporabnost razvoja placebo formulacije orodisperzibilne tablete s statističnim pristopom načrtovanja eksperimentov sestave zmesi (*angl. »Mixture Design«*).

Tablete smo izdelali z direktnim tabletiranjem. Kvalitativno sestavo placebo orodisperzibilne tablete smo določili v preliminarnih poskusih. Na tej osnovni sestavi smo načrtovali serijo eksperimentov v katerih smo spreminjali štiri faktorje: tri formulacijske – količino veziva, razgrajevala in antiadheziva ter enega procesnega – silo stiskanja. Med tabletiranjem smo kot odzive spremljali silo izmeta ter izdelanim tabletam nato določili trdnost, krušljivost ter razpadnost. Iz pridobljenih podatkov smo s pomočjo računalniškega programa postavili model ter tako proučili delovanje posameznih faktorjev znotraj eksperimentalnega prostora ter določili tiste, ki imajo največji vpliv.

V sklopu te magistrske naloge smo ugotovili, da je krušljivost primarno v funkciji sile stiskanja, manj pa je odvisna od sestave ter da je za razpadnost ključna količina razgrajevala, v manjši meri pa tudi sila stikanja ter količina dodanega veziva. Ugotovili smo tudi, da antiadheziv nima kritične vloge kot pomožna snov za doseganje hitre razpadnosti in zadovoljive krušljivosti tablet in da vpliva predvsem na zmanjšanje sile izmeta. Ugotovili smo, da predstavlja načrtovanje eksperimentov zelo učinkovit pristop k razvoju novih formulacij. Razmeroma hitro smo prišli do ogromne količine podatkov in v sklopu validacije tudi potrdili, da so teoretični odzivi modelov zanesljivi, oziroma kažejo na pravi trend. V našem primeru se je izkazalo, da 9-točkovni model bolje prilega dejanskim odzivom kot 7-točkovni model, vendar pa to pomeni, da moramo za postavitev modela izvesti večje število eksperimentov. Pri tem je potrebno poudariti, da vse te ugotovitve veljajo le za kvalitativno sestavo, ki smo jo uporabili v naši nalogi, ne pa za vse kombinacije polnil, veziv, razgrajeval in antiadhezivov ter še morebitno dodane učinkovine, saj bi imele druge snovi drugačne vplive na odzivne spremenljivke.

## ABSTRACT

According to European Pharmacopoeia, orodispersible tablets are defined as uncoated tablets intended to be placed in the mouth where they disperse readily before swallowing. This dosage form is gaining importance among novel oral drug-delivery systems as they have improved patient compliance, especially due to ease of swallowing (e.g. children, elders). The purpose of this master thesis was to test feasibility of developing a placebo orodispersible formulation using »*Mixture Design*« statistical approach.

Final qualitative composition was selected based on preliminary experiments where different types of excipients were tested using direct compression. Then we designed series of experiments that differed in four input factors: three formulation ones – amount of binder, disintegrant and antiadhesive and a process parameter – compression force. As response variables we monitored ejection force during compression phase and hardness, friability and disintegration on compressed tablets. The obtained data was analysed using statistical software, which allowed the design of mathematical equations or models of what effect input factors had on the responses.

Our results showed that tablet's friability was primarily a function of compression force and to a lesser extent a function of its composition. The amount of disintegrant in formulation had a key influence on disintegration time, especially compared to compression force and amount of binder, which both had less profound effects. Antiadhesive agent showed major effect on reduction of ejection force, but was not found to have a major influence on disintegration and friability. Our study confirmed that Mixture Design is a highly effective approach to formulation development, as we were able to gather vast amount of data with only few experiments. Moreover, the adequacy of the established models was confirmed through validation and was found to be sufficient, especially in terms of trends between theoretical and model responses. In our case, 9-point model exhibited a better fit to the response data than 7-point model, however in this case more experiments need to be conducted. At the end, it should be stressed that our conclusions are valid only for our qualitative compositions and that they cannot be directly extrapolated to any qualitative composition due to the fact that different materials have specific effects on responses.

## **SEZNAM OKRAJŠAV**

FO – farmacevtska oblika

ODT – orodisperzibilna tableta

ZU – zdravilna učinkovina

# 1 UVOD

## 1.1 TABLETE

Tablete so trdne farmacevtske oblike (FO), ki vsebujejo enkratni odmerek ene ali več zdravilnih učinkovin (ZU). Običajno jih izdelujemo s stiskanjem enovitih prostornin delcev ali agregatov delcev pripravljenih z granuliranjem. Tablete moramo izdelati tako, da so primerno mehansko odporne proti drobljenju ali lomljenju v nadaljnjem obdelovanju (npr. filmskem oblaganju), pakiranju in rokovanju s strani bolnika. Ustreznost fizikalnih lastnosti tablet lahko nazorno prikažemo s preskušanjem krušljivosti in trdnosti (1). Danes so tablete najpogostejša FO, kar je logična posledica dejstva, da izkazujejo številne prednosti pred drugimi FO, kot so: natančno odmerjanje učinkovine, enostavno rokovanje in varen način aplikacije, odlikuje pa jih tudi visoka fizikalno-kemijska in mikrobiološka stabilnost. Prirejeno sproščanje ZU iz tablete lahko zagotovimo z izbiro sestave in načinom izdelave ter na ta način še izboljšamo učinkovitost zdravljenja. Glavna prednost tablete pred drugimi FO pa je enostavna ter masovna proizvodnja stalno kakovostnih produktov, z relativno nizkimi proizvodnimi stroški (2).

### 1.1.1 TABLETIRANJE

Tablete najpogosteje izdelujemo s stiskanjem delcev v porozne kompakte definiranih dimenzij. Stiskanje poteka v matrični vdolbini s pomočjo dveh pečatov. Proces stiskanja lahko razdelimo v tri faze, to so: 1) polnjenje matrične vdolbine, 2) stiskanje in 3) izmet tablete (2).

Obstaja več vrst naprav s katerimi izdelujemo tablete, najbolj enostavna je tabletirka na ekscenter, imenuje se tudi tabletirka na udarec. Ima eno matrico in en set pečatov, polnilni čolniček se premika preko matrične vdolbine z rotacijo ali translacijo in jo pred vsakim udarcem pečatov napolni, ponavadi le s pomočjo gravitacije, obstajajo pa tudi tabletirke na udarec s prisilnim polnjenjem. Globina polnjenja in posledično masa tablete je določena s pozicijo spodnjega pečata. Nato se zgornji pečat spusti v matrično vdolbino do določene lege (v tej fazi spodnji pečat miruje) in stisne praškasto zmes v trden kompaktni ter zapusti matrično vdolbino. Spodnji pečat se nato dvigne na nivo matrične mizice in izvrže tableto, ki jo polnilni čolniček potisne z mesta stiskanja in polnjenja ter hkrati ponovno napolni matrično vdolbino (2). Hitrost izdelave tablet s tabletirko na udarec je do največ 200



tablet/minuto, zato je primarna uporaba tovrstne tabletirke namenjena predvsem v raziskovalne namene v akademskem okolju, v industriji pa le v razvojnih fazah za izdelavo manjših serij ter za izdelavo serij za klinično preskušanje (2).

Najenostavnejši način tabletiranja, s katerim zmanjšamo tudi čas in stroške proizvodnje je direktno tabletiranje, kar pomeni tabletiranje praškaste zmesi brez predhodne faze granulacije. Sestoji le iz dveh faz, to sta mešanje praškov in stiskanje, poleg tega je manj tveganja s stališča stabilnosti izdelka, saj se izognemo uporabi topila v fazi vlaženja in segrevanja v fazi sušenja. Potrebno pa je zagotoviti dobro pretočnost in stisljivost zmesi za tabletiranje, kar ponavadi zahteva uporabo namenskih polnil in suhih veziv, ki so običajno tudi dražja. Dodatno težavo s stališča stisljivosti predstavljajo zmesi z visokim deležem učinkovine, katerih delci po naravi običajno niso dobro stisljivi (2).

## **1.2 ORODISPERZIBILNE TABLETE**

Razlikujemo več vrst tablet za peroralno uporabo, med njimi so tudi orodisperzibilne tablete (ODT). To so neobložene tablete, namenjene za uporabo v ustih, kjer se hitro dispergirajo, preden jih pogoltnemo. ODT morajo razpasti v 3 minutah, kadar jih preskušamo po preskusu za *Razpadnost tablet in kapsul (2.9.1)* (1). Ameriška Agencija za hrano in zdravila pa definira ODT kot tablete, ki v stiku s slino hitro razpadejo ali se raztopijo, zaradi česar tablet ni potrebno žvečiti ali pogoltniti celih in za jemanje ne potrebujemo dodatne tekočine (3).

Ciljni uporabniki ODT so predvsem bolniki, ki imajo težave s požiranjem, to so otroci in starostniki, psihiatrični bolniki, pa tudi vsi tisti, ki imajo v času jemanja zdravila omejen dostop do vode, npr. na potovanjih. Ker je za tovrstno obliko tablet dokazana povečana komplanca bolnikov, se je v zadnjem času tudi močno povečala potreba po razvoju zdravil v obliki orodisperzibilne tablete. Veliko pozornosti se usmerja v razvoj ODT tudi zaradi možnosti povečanja biološke uporabnosti slabo topnih ZU (4). Pogosto je vzrok za povečano biološko uporabnost izboljšana hitrost raztapljanja ZU (npr. zaradi amorfizacije) ter uporaba visoko vodotopnih pomožnih snovi v sestavi tablete, ki delujejo kot močljivci. V primeru izdelave ODT z liofilizacijo, pa je vzrok za povečano biološko uporabnost tudi visoko porozna struktura liofilizata, ki omogoča vdor vode v notranjost tablete (5). Poleg tega se ZU sprosti iz FO že v ustih in preko ustne sluznice se lahko tudi deloma absorbira.

Slednje je vzrok za hiter začetek delovanja in povečano biološko uporabnost tistih ZU, ki so nagnjene k obsežnemu predsistemskemu metabolizmu v jetrih, katerega v primeru absorpcije preko ustne sluznice zaobidejo (4).

Obstaja nabor bolezenskih stanj, za zdravljenje katerih je še posebej priporočljivo jemanje ODT zaradi povečane učinkovitosti zdravljenja. Razlogi so različni, npr. zaradi hitrega začetka delovanja (npr. bolečina, povišana telesna temperatura, migrena, nespečnost, tesnoba) ali pa zaradi lažjega jemanja pri bolnikih s psihičnimi motnjami (npr. shizofrenija, Alzheimerjeva bolezen, Parkinsonova bolezen). Ciljni uporabniki ODT pa so predvsem otroci in starostniki, ki tablete težko požirajo (6).

### **1.2.1 IZDELAVA ORODISPERZIBILNIH TABLET**

Za izdelavo ODT tablet se ponavadi uporablja klasična tehnologija izdelave, kot je direktno tabletiranje, redkeje pa liofilizacija, prednosti in slabosti teh dveh pristopov so opisane v nadaljevanju.

#### DIREKTNO TABLETIRANJE

Prednost direktnega tabletiranja pred tabletiranjem granulata (konkretno za izdelavo ODT) je predvsem ta, da tablete, katere izdelamo z direktnim stiskanjem, lahko razpadejo do osnovnih delcev hitreje. Čas razpadnosti in hitrost raztapljanja tablet izdelanih z direktnim tabletiranjem pa sta najbolj odvisna od izbire razgrajevala ter učinka vodotopnih pomožnih snovi. Ključna je torej izbira vrste in količine razgrajevala. Ne smemo pa zanemariti tudi procesnih parametrov tabletiranja, predvsem sile stiskanja (2). Poleg razgrajevala je pomembna sestavina formulacije tudi polnilo, za direktno tabletiranje ODT se kot polnila uporabljajo predvsem sladkorji in sladkorni alkoholi (npr. dekstroza, fruktoza, izomalt, maltitol, manitol, sorbitol, polidekstroza, ksilitol), ki so dobro vodotopni in hkrati delujejo kot sladilo in prekrivajo neprijeten okus (6).

#### LIOFILIZACIJA

Prednost liofilizacije kot načina izdelave ODT je ta, da lahko izdelamo tablete z zelo kratkim časom razpadnosti, poleg tega v tem procesu pride do amorfizacije tako nekaterih pomožnih snovi, kot tudi zdravilne učinkovine, kar posledično močno poveča hitrost raztapljanja in poveča neravnotežno topnost slabo topnih učinkovin. Vendar je tak proces

izdelave tablet dolgotrajen in energetsko potraten, tablete so krušljive in neprimerne za klasično pakiranje v pretisne omote in platenke, v primeru visokih odmerkov je težko doseči zadostno koncentracijo ZU v vsaki odmerni enoti, izdelek pa je tudi fizikalno in kemijsko nestabilen. Poleg direktnega tabletiranja in liofilizacije pa se razvijalci formulacij poslužujejo tudi drugih, manj običajnih pristopov izdelave ODT, katerih namen je izdelati ODT z izboljšano mehansko odpornostjo, ki pa so hkrati še vedno hitro razpadajoče (4).

Zaradi vseh prednosti, ki jih izkazuje ODT, se je od prvega lansiranja v 80-ih letih prejšnjega stoletja pa do danes, prodaja takih izdelkov na svetovnem trgu močno povečala, hkrati pa tudi potreba po razvoju novih tehnologij izdelave. Novejše generacije ODT formulacij so mehansko robustnejše in presegajo omejitve prejšnjih generacij, kot je npr. visoka krušljivost in neprijeten okus. Slednjo omejitev rešujejo ne le z ojačevalci okusa in sladili, ampak učinkovino neprijetnega okusa enkapsulirajo. Enkapsulacija pomeni, da ZU obdajo s specifičnim polimerom, kar predstavlja fizično bariero med ZU in okuševalnimi brbončicami na jeziku, vendar pa to pomeni, da se ZU ne more absorbirati že v ustih, ampak šele v gastrointestinalnem traktu, kjer se polimer raztopi v okolju specifičnega pH-ja. Novejše generacije ODT omogočajo tudi različne načine sproščanja ZU (6).

### **1.2.2 PRIMER S TRGA: Zdravilo Zydys**

Gre za patentirano tehnologijo izdelave orodisperzibilnih tablet. Glavni proces je vlivanje disperzije učinkovine s tekočim dušikom direktno v pretisne omote in posledična liofilizacija, kar ustvari visoko-porozno strukturo tablete in posledično zelo hitro sproščanje učinkovine. Učinkovina je vgrajena ali raztopljena v ogrodju iz hitro-raztapljajočega nosilnega materiala iz saharida in polimera (ponavadi je to hidrofilna, vodotopna snov npr. delno hidrolizirana želatina, hidroliziran dekstran, dekstrin, alginati, polivinil alkohol, povidon, itd). Funkcija polimera je tvorba steklasto amorfnе strukture, kar povečuje mehansko odpornost (7). Ta tehnologija je primerna le za FO, kjer je odmerek učinkovine nižji od 400 mg, kar je pogoj za ohranitev poroznosti strukture. Če pa je učinkovina dobro topna v vodi, je zgornja meja odmerka 60 mg, saj je nezaželeno, da učinkovina tvori evtektično zmes. Učinkovina mora biti tudi kemijsko stabilna in velikost delcev mora biti manjša od 50  $\mu\text{m}$ . V procesu liofilizacije lahko pride do amorfizacije učinkovine, kar predstavlja nevarnost, da se poruši podporna struktura. S tem namenom dodajajo v sestavo saharide, kot npr. sorbitol in manitol, ki s svojo kristalinično naravo povečujejo trdnost strukture. V primeru da so učinkovine neprijetnega okusa, je potrebno

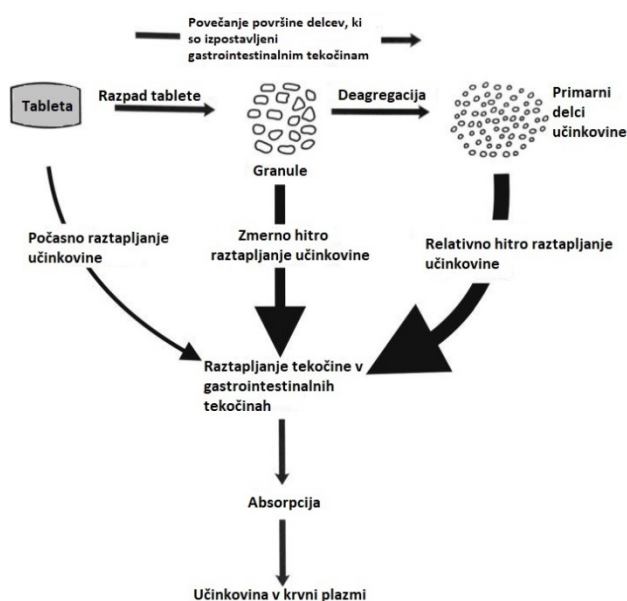
sestavi dodati sladila in ojačevalce okusa, ali pa je potrebno učinkovine enkapsulirati s polimeri (8).

## 1.3 VREDNOTENJE ORODISPERZIBILNIH TABLET

### 1.3.1 RAZPADNOST

Ključna lastnost ODT je kratek čas razpadnosti. Razpadnost tablet je odvisna od sestave in pogojev izdelave oz. procesnih parametrov. Kar se tiče sestave, na razpadnost ne vpliva le vrsta razgrajevala, ampak tudi izbira polnila in antiadheziva. Poleg sile stiskanja, ki je ključni procesni parameter, pa je čas razpadnosti odvisen tudi od hitrosti tabletiranja (in posledično časa stiskanja) ter časa vmešavanja antiadheziva (2).

Razgrajevala v formulaciji učinkujejo tako, da povzročijo razpad tablete na manjše delce. S tem se poveča površina, ki je dostopna gastrointestinalnim tekočinam in tako je omogočeno hitrejšo sproščanje učinkovine iz FO (Slika 1) (9).



Slika 1: Shema procesa sproščanja učinkovine iz tablete (9).

Farmakopejski test *Razpadnost tablet in kapsul (2.9.1)* izvajamo z namenom določanja časa, v katerem tablete oz. kapsule popolnoma razpadejo in naj bi predstavljal simulacijo razpada tablete v želodcu zaradi delovanja peristaltike. Razpadnost je dosežena, ko ni na mrežici, stenah ali disku aparata za razpadnost nobenega nerazmehčanega ostanka, razen ostankov neraztopljenih oblog tablet ali ovojnice kapsul. Test se izvaja na 6 tabletah v

aparaturi, katere elementi so standardnih dimenzij in izdelani iz predpisanih materialov. Glavni del aparata je košarica iz polivinila ali drugega transparentnega plastičnega materiala, s 6 steklenimi tubami, na dnu pa je mrežica iz nerjavečega jekla s točno določeno velikostjo odprtin. Vsako tableto vstavimo v svojo tubo in nanje položimo še diske. V primeru, da se tablete lepijo na diske, test izvedemo brez diskov. Celotna košarica se nato dviguje in spušča skozi medij, ki je termostatisiran na želeno temperaturo. Evropska farmakopeja predpisuje, da se test izvaja v 800 – 900 mL destilirane vode ali v posebnem (s posamezno monografijo) predpisanem mediju temperature  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ , prav tako je tudi uporaba diskov predpisana s posamezno monografijo. Trenutno ni niti v evropski, niti v ameriški farmakopeji določenega specifičnega predpisa za izvedbo testa razpadnosti orodisperzibilnih tablet. Postavljen je le kriterij časa razpadnosti, ki velja za ODT, in sicer mora biti le-ta krajši od 3 min (10). Ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA) pa v svojih smernicah priporoča, da tablete, za katere je mišljeno, da se jemljejo brez tekočine in se ne žvečijo, *in vitro* razpadejo celo hitreje kot v 30 s (3).

*In vitro* razpadnost tablet je najbolj odvisna od kemizma pomožnih snovi in mikrostrukture tablete (npr. poroznost, porazdelitev velikosti por), saj to vpliva na hitrost penetracije vode v tabletno ogrodje, ter od količine in temperature medija (11). Veliko študij je že dokazalo, da so za določanje razpadnega časa ODT veliko bolj primerne alternativne metode, ki bolje simulirajo pogoje v ustih (z vidika dodatno apliciranih sil na tableto, manjše količine uporabljenega medija ter drugačne vrste uporabljenega medija), kot pa farmakopejska, saj kažejo boljšo korelacijo z razpadnostjo *in vivo* (12).

### VRSTE RAZGRAJEVAL

Za hitrejši razpad tablete se kot pomožne snovi dodajajo razgrajevala. Najbolj tradicionalno uporabljeno razgrajevalo je škrob, ki ponavadi zajema do 10% sestave tablete, deluje pa na mehanizmu privzema vode in nabrekanja (2). Poleg škroba med razgrajevala uvrščamo tudi nekatere škrobne ter celulozne derivate: delno predgelirani škrob, mikrokristalna celuloza in nizko-substituirana hidroksipropilceluloza. Lastnost razgrajeval je, da so hidrofilna, vendar netopna v vodi, razen razgrajeval, ki jih dodajajo šumečim tabletam. Ta so vodotopna in imajo drugačen način delovanja – ob stiku z vodo poteče reakcija nevtralizacije organske kisline in baze (ponavadi v obliki karbonata ali bikarbonata) in tvori se  $\text{CO}_2$ , ki povzroči volumetrično ekspanzijo zraka in razpad tablete

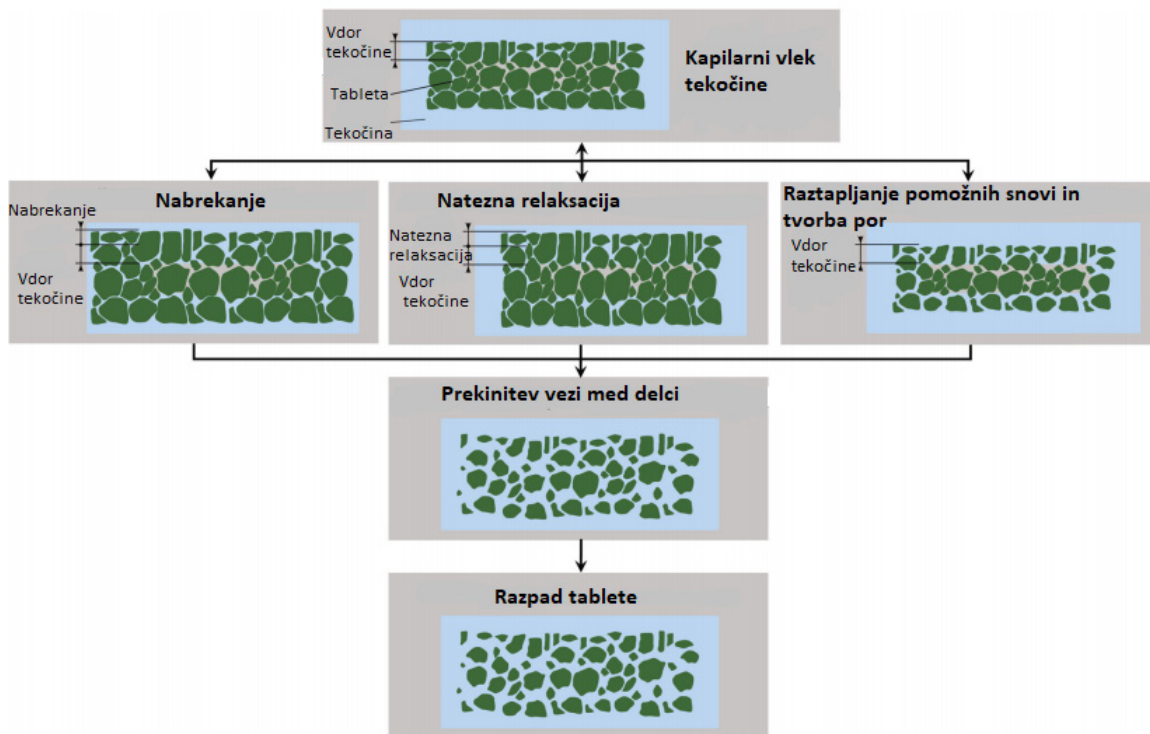
(13). Obstajajo tudi kemično modificirane vrste škroba, povidona in celuloze, ki še učinkoviteje nabrekajo in se v zadnjem času čedalje bolj pogosto uporabljajo, imenujejo se t.i. superrazgrajevala. Mednje uvrščamo predvsem tri snovi in sicer premrežen povidon ali krosopovidon (Polyplasdone<sup>®</sup>), premrežen natrijev karmelozat ali kroskarmeloza (Ac-Di-Sol<sup>®</sup>), in natrijev karboksimetilškrob (Primojel<sup>®</sup>) (4). Dodajamo jih v nižjih koncentracijah (1-5% sestave tablete) (2). Učinkovitost razgrajevala je odvisna od velikosti delcev, sposobnosti močenja z vodo, velikosti por in sposobnosti vezave vode ter nabrekanja. Količina razgrajevala ni navzgor omejena, dokler ima tableta še vedno ustrezne mehanske in fizikalne lastnosti. Superrazgrajevala lahko dodajamo v formulacijo samostojno ali v kombinaciji z drugimi (super)razgrajevali (4). V praksi pa obstaja zgornja meja koncentracije razgrajevala, nad katero se čas razpadnosti ne skrajša več, ampak ostaja približno enak, lahko pa se celo podaljša. Lastnost superrazgrajeval je tudi visoka higroskopnost, posledično je potrebno tudi same izdelke izdelovati in shranjevati v kontroliranih pogojih (6).

#### MEHANIZEM DELOVANJA RAZGRAJEVAL

V realnosti se večina mehanizmov delovanja razgrajeval prepleta. Začetna in najpomembnejša faza, ki vpliva tudi na nadaljnje faze razgrajevanja je **močenje in kapilarni vlek vode** v notranjost jedra tablete, kjer je nato na razpolago razgrajevalu. Če je to glavni način delovanja razgrajevala, je za učinkovito razgradnjo jedra tablete potrebno zagotoviti zadostno poroznost strukture (2, 13). Vendar temu lahko sledijo še nadaljnji mehanizmi, kot so: nabrekanje (najpogosteje), natezna relaksacija ter raztapljanje komponent tablete (9):

1. **Nabrekanje** pomeni povečevanje volumna delcev v vse smeri, kar povzroči prekinitev vezi med delci, razpoke v tableti in njen razpad. Po tem mehanizmu delujejo škrob ter superrazgrajevala krosopovidon, kroskarmeloza in natrijev karboksimetilškrob.
2. V nekaterih primerih pride do premika delcev razgrajevala znotraj jedra ob stiku z vodo ali pa do tega, da se delci razgrajevala, ki se v procesu stiskanja deformirajo, ob stiku z vodo zopet raztegnejo in vrnejo v prvotno obliko, kar imenujemo **natezna relaksacija**. To zopet ustvarja prekinitve vezi med delci, zrahlja strukturo ter pospeši razpad tablete.

3. **Raztapljanje** komponent tablete (ponavadi polnil in učinkovine, redkeje pa razgrajeval, ki niso vodotopna) ustvari večjo poroznost strukture in lažjo penetracijo vode ter razpad.



Slika 2: Shematski pregled mehanizmov razpada tablete (9).

### 1.3.2 VREDNOTENJE MEHANSKIH LASTNOSTI

Vsaka tableta mora izkazovati zadovoljive mehanske lastnosti, da ohranja ustrezno kakovost skozi celoten življenjski cikel: od proizvodnje, pakiranja, skladiščenja, distribucije, do končnega rokovanja s strani pacienta. Zato je potrebno v času razvoja formulacije oceniti in spremljati tudi vpliv sestave in procesnih parametrov na mehanske lastnosti tablet. V ta namen farmakopeje predpisujejo izvajanje testov trdnosti in krušljivosti (2).

#### A) TRDNOST

Evropska farmakopeja v poglavju *Trdnost tablet (2.9.8)* predpisuje natančno izvedbo tega testa. Meritev izvajamo z ustreznim aparatom na 10 tabletah. Tableto vstavimo na

predvideno pozicijo na aparatu in pri tem se pomični element pomakne do tablete, ki nato počí. Aparat izmeri silo, ki je potrebna za zlom tablete (10).

Ameriška farmakopeja pa še podrobneje navaja hitrost in način (enakomerno/pospešeno) delovanja pomičnega elementa, saj le tako lahko zagotovimo primerljivost rezultatov. Za direktno primerjavo je potrebno meritve trdnosti izvajati tudi na tabletah enakih dimenzij, geometrije in orientacije v testni opremi. S tem namenom za primerljivost tablet različnih velikosti in oblik izračunamo parameter natezne trdnosti ( $\sigma_x$ ), ki upošteva tudi dimenzije tablet (14):

$$\sigma_x = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot D \cdot H} \quad (\text{enačba 1})$$

kjer je  $F$  – sila, potrebna za zlom;  $D$  – premer tablete in  $H$  – debelina tablete.

## B) KRUŠLJIVOST

Metoda je zasnovana na merjenju krušljivosti neobloženih tablet na način, s katerim preverimo sposobnost tablet, da zdržijo abrazijo med pakiranjem, distribucijo in rokovanjem. Med izvedbo testa krušljivosti so tablete zaradi rotacij bobna izpostavljene medsebojnim trkom, trkom tablet ob stene bobna ter prostemu padu tablet, ko se zavrtijo za cel krog. Izpostavljeni so predvsem robovi tablet, ki se ob mehanskih obremenitvah pospešeno krušijo. Trdnost je poglavitna fizikalna lastnost tablet, ki neposredno določa tudi njeno krušljivost. Višja kot je trdnost tablet, bolj so tablete odporne na lom in manjša je krušljivost in obratno (15).

Poglavje Ph. Eur. 2.9.7. *Krušljivost neobloženih tablet* opisuje test, s katerim določamo krušljivost tablet, rezultat pa podamo kot izguba začetne mase v [%] (10):

$$\text{Krušljivost (\%)} = \frac{m_{\text{zač}} - m_{\text{kon}}}{m_{\text{zač}}} \times 100\% \quad (\text{enačba 2})$$

kjer je  $m_{\text{zač}}$  – masa tablet pred preskusom krušljivosti;  $m_{\text{kon}}$  – masa tablet po preskusu krušljivosti.

Za izvedbo krušljivosti uporabimo bobnen z notranjim premerom 283-291 mm in globino med 36 in 40 mm. Bobnen je izdelan iz prozornega polimera, s poliranimi notranjimi



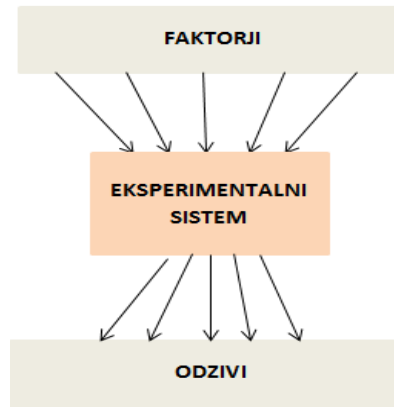
površinami in čim manjšo tendenco nabiranja statičnega naboja. Ena stran bobna je odstranljiva. Tablete se ob vsakem obratu bobna prevračajo na krivini z notranjim premerom 75,5 – 85,5 mm, ki izhaja iz središča bobna proti zunanji steni. Zunanji premer osrednjega vretena je 24,5 do 25,5 mm. Boben je vstavljen na horizontalno os, ki rotira s hitrostjo  $25 \pm 1$  obratov/min. Ob vsakem obratu tablete padejo iz višine rotirajoče osi na spodnji obod bobna. Za tablete z maso enako ali manjšo kot 650 mg se preizkus izvede na vzorcu celih tablet s skupno maso čim bližje 6,5 g. Za tablete z maso, ki je večja od 650 mg, se analiza izvede na vzorcu 10 celih tablet. Krušljivost tablet mora biti manjša ali enaka 1% (10).

S stališča sestave formulacije, na mehanske lastnosti dokazano vpliva izbira in količina veziva. Večja kot je količina veziva in bolj kot je vezivo sposobno ustvariti vezi med delci, večja je trdnost tablete in manjša je krušljivost ter počasnejša razpadnost. Ne smemo pa zanemariti tudi negativnih vplivov dodatka drsila oziroma antiadheziva, ki nam sicer zmanjša trenje in lepljenje na tabletirno orodje ter izboljšuje pretočnost, vendar pa zmanjšuje tudi trdnost tablet, poveča njihovo krušljivost in upočasnijo razpadnost, saj gre običajno za hidrofobne snovi. Antiadheziv običajno dodajamo v zelo majhnih količinah (1% sestave ali manj), pomemben pa je tudi čas vmešavanja antiadheziva (2).

Najpomembnejša fizikalna lastnost tablete, ki jo moramo upoštevati pri razvoju ODT, je njen čas razpadnosti, ki mora biti dovolj kratek, da tableta lahko razpade v ustih. Vendar pa kratek čas razpadnosti pomeni tudi, da je tableta krhka in mehansko nerobustna, zato je potreben kompromis med razpadnostjo na eni strani ter trdnostjo in krušljivostjo na drugi strani. Izbrati je potrebno tako sestavo in procesne parametre, ki dajejo najkrajši čas razpadnosti, a še vedno zadovoljivo trdnost in krušljivost (16).

## 1.4 NAČRTOVANJE EKSPERIMENTOV

Načrtovanje eksperimentov (*angl. »Design of Experiments«, DoE*) je napreden, sistematičen pristop pri preiskovanju določenega sistema ali procesa. Osnovni princip je načrtovanje serije eksperimentov, znotraj katerih kontrolirano variramo faktorje (npr. delež sestave, procesne parametre, itd), ki vplivajo na odzive proučevanega sistema ali procesa (npr. trdnost, krušljivost, razpadnost tablete). Ta osnovni princip DoE je predstavljen na Sliki 3 (17).



Slika 3: Osnovni princip DoE: odvisnost med faktorji, eksperimentalnim sistemom in odzivi (17).

DoE je dobro uveljavljen sistematični pristop k razvoju novih in izboljšanju obstoječih izdelkov in procesov ter iskanju vhodnih faktorjev, ki značilno vplivajo na določen odziv procesa. Omogoča določanje najoptimalnejšega območja delovanja procesa, zmanjšanje proizvodnih stroškov in določanje robustnosti produkta in procesa. Uporablja se predvsem na področju industrije, kjer k problemom in izzivom raje pristopajo sistematično, kot pa po principu »*trial and error*« (18).

DoE je tudi orodje s katerim lahko z minimalnim številom eksperimentov pridobimo maksimalno količino informacij o procesu ter vplivu posameznih faktorjev na preiskovani sistem na podlagi statistične predpostavke. Pri tem načinu gledamo vpliv vseh faktorjev hkrati, vrednosti posameznih faktorjev pa spreminjamo sistematično po določenem načrtu (19). Za določitev medsebojne odvisnosti med izbranimi faktorji in izmerjenimi odzivi računalniški program za statistično obdelavo podatkov vse člene poveže v matematični model, ki ga predstavlja polinomska funkcija. Model definira povezavo med faktorji in odzivi in identificira tiste faktorje, ki pomembno vplivajo na odzive. Matematični model je približek realnega stanja, vendar ga nikoli ne odraža stoo odstotno. Temu se približujemo s povečevanjem kompleksnosti modela. Kvadratni polinomske modeli so zadovoljivo fleksibilni za večino praktičnih primerov. Rezultate modeliranja lahko pretvorimo tudi v grafično obliko, ki nam s pomočjo 3D vizualizacije in barvnih kontur daje lažje predstavljen pregled nad rezultati in nam je v pomoč pri določanju najoptimalnejšega območja vrednosti parametrov in pri nadaljnjem odločanju. Iz modela lahko razberemo tudi kakšen je trend odzivov glede na spreminjanje faktorjev (18).

Obstaja več vrst eksperimentalnih načrtov, ki se med seboj razlikujejo glede na namen uporabe oz. cilj študije, stopnjo poznavanja sistema, število eksperimentov, število obravnavanih faktorjev, vrednosti faktorjev, pri katerih naj se eksperimenti izvajajo in razporeditve eksperimentov po eksperimentalnem prostoru. Glede na vse naštetu, eksperimentalne načrte delimo na (18):

- **faktorske** (npr. delni faktorski načrt, popolni faktorski načrt, Plackett-Burmanov načrt), ki jih lahko razvrstimo še glede na število faktorjev (npr. dvofaktorski, trofaktorski, n-faktorski) ter število nivojev (npr. dvonivojski, tronivojski, n-nivojski),
- **načrte odgovornih površin** (npr. načrti v obliki kocke z eksperimenti v središčih ploskev, načrti v obliki zvezde, središčni mešani načrti) ter
- **načrtovanje sestave zmesi** (angl. »*Mixture Design*«) (18).

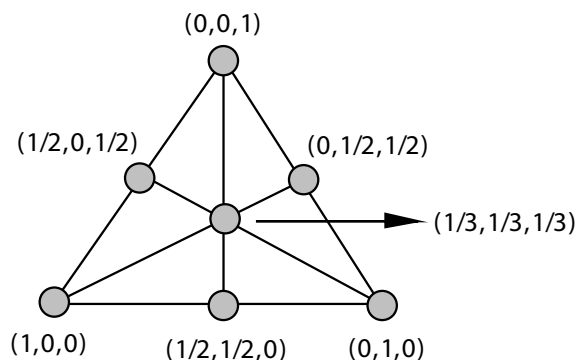
V nadaljevanju se bomo osredotočili na načrtovanje sestave zmesi, saj smo le-ta statistični pristop uporabili pri izdelavi naše naloge.

#### 1.4.1 NAČRTOVANJE SESTAVE ZMESI

Farmacevtska oblika je po sestavi mešanica več snovi: poleg učinkovine na kakovost izdelka vplivajo tudi vse druge sestavine in njihovi deleži. Za določitev optimalne sestave farmacevtske oblike, ki nam daje izboljšane lastnosti, se poslužujemo sistematičnega pristopa načrtovanja sestave zmesi. Na ta način ugotavljamo če in v kakšni meri posamezna sestavina vpliva na določeno lastnost končnega izdelka. S pomočjo načrtovanja sestave zmesi določimo tiste mešanice snovi, pri katerih mora raziskovalec izvesti eksperimente, da kar najbolj enakomerno pokrije celotno odgovorno površino, oziroma, da dobi dobro opisan čim širši eksperimentalni prostor (19).

Glavna lastnost tega pristopa je ta, da je seštevek vseh faktorjev vedno 100%. To pomeni, da so vrednosti faktorjev vedno znotraj območja deležev 0 – 1 in da količin posameznih komponent (t.i. faktorjev zmesi) ne moremo spreminjati neodvisno – če spremenimo enega, se avtomatično spremenijo tudi drugi (18). Primer trikomponentne zmesi je predstavljen na Sliki 4. Označene točke na trikotniku predstavljajo sestave, s katerimi nameravamo izvesti eksperimente. Točke v ogliščih trikotnika predstavljajo sestavo s 100 % ene snovi, točka v središču trikotnika predstavlja ekvimolarno mešanico treh snovi (33,3

% vsake snovi) in točke v središčih stranic trikotnika sestave, ki so mešanice dveh snovi, vsake po 50 % (18,19).



Slika 4: Oblika trikotnika predstavlja osnovni načrt trikomponentne zmesi (19).

Prvi korak pri tej strategiji je izbira faktorjev in odzivov. Za vsak faktor je potrebno določiti tudi območje variiranja vrednosti tega faktorja, torej mejne vrednosti znotraj katerih bomo spreminjali ta faktor. Običajno so faktorji formulacijski, torej spreminjamo delež komponent v proučevani zmesi. Posebne vrste faktor je lahko tudi količina polnila. Polnilo je namreč komponenta zmesi, kateremu ne posvečamo veliko pozornosti, saj ponavadi nima specifične vloge in zato ne vpliva pomembno na lastnosti izdelka, predstavlja pa večji del sestave. Načrt lahko zastavimo tako, da količino polnila vedno prilagajamo ostalim komponentam, ki jih zato lahko neodvisno spreminjamo. To pomeni, da je vloga polnila samo ta, da zapolni maso posamezne zmesi do vrednosti, da je količina vseh zmesi enaka. Na ta način načrt zmesi nekoliko poenostavimo, moramo pa se zavedati, da včasih na odzive lahko vpliva tudi količina polnila (20). Poleg sestave, pa lahko z načrtom sestave zmesi hkrati spreminjamo tudi procesne spremenljivke (21).

Naslednji korak je izbira modela. Dva primera sta predstavljena shematsko na Sliki 5. Linearni model (Slika 5, levo) uporabimo, ko je naš namen pridobiti osnovno sliko vpliva večjega števila faktorjev in določiti tiste, ki so najpomembnejši ali pa kadar je naš cilj testiranje robustnosti izdelka ali procesa. V primeru, ko pa je naš namen optimizacija, to pomeni določanje kombinacije faktorjev, ki dajejo optimalni profil odzivov, pa sistem opišemo z bolj kompleksnim kvadratnim modelom, predstavljenim na Sliki 5 desno. Za bolj komplicirane sisteme uporabimo lahko tudi polinomske funkcije tretje stopnje (21, 22).

V primeru kadar je naš namen optimizacija sestave le-to izvedemo po načrtu zmesi sestavljenih iz sedmih eksperimentov, kot je predstavljeno na Sliki 5 (desna shema). Sistem običajno zadovoljivo opiše že polinomska funkcija druge stopnje, predstavljena z enačbo 3:

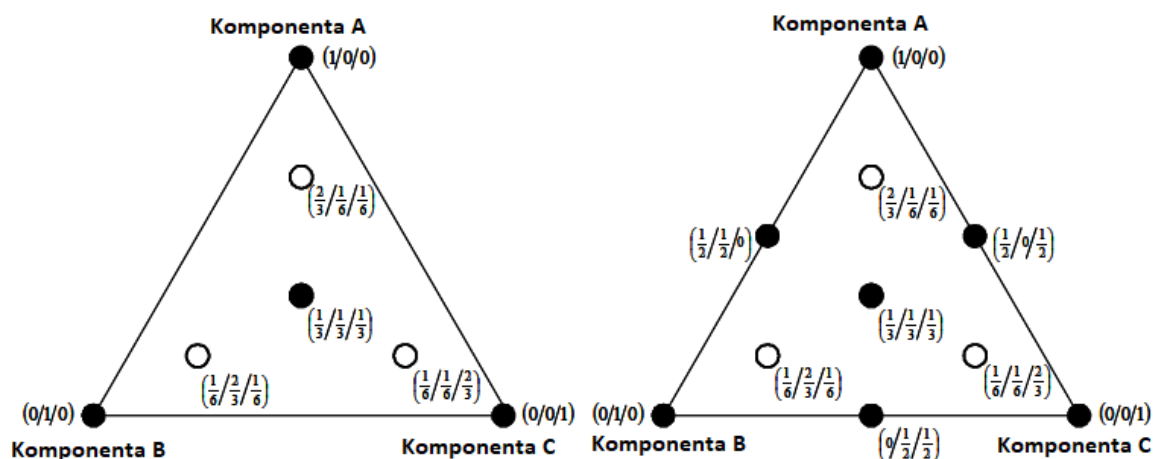
$$y = k_1A + k_2B + k_3C + k_4AB + k_5AC + k_6BC + k_7ABC \quad (\text{enačba 3})$$

kjer je  $A+B+C = 1$ ,  $y$  predstavlja odziv modela;  $A$ ,  $B$  in  $C$  so faktorji oz. frakcije treh sestavin zmesi, izražena v območju 0 – 1,  $k_i$  predstavlja koeficient posameznega člena (18).

Podatkov in odzivov treh eksperimentov, ki so na Sliki 5 označeni z belimi točkami, ponavadi ne vključimo v model, ampak jih uporabimo za to, da preverimo natančnost napovedovanja modela. Če pa podatke vključimo v model in pri tem izključimo centralno točko, dobimo model iz 9 členov in ga lahko opišemo z enačbo 4:

$$y = k_1A + k_2B + k_3C + k_4AB + k_5AC + k_6BC + k_7A^2BC + k_8AB^2C + k_9ABC^2 \quad (\text{enačba 4})$$

V primeru, da 9-členski model izkazuje boljše prilaganje eksperimentalnim točkam, se smatra, da ta model bolje predvideva teoretične odzive (23).



Slika 5: Dva primera načrtovanja sestave zmesi s trikomponentno zmesjo: levo – linearni model; desno – kvadratni model (20).

## 2 NAMEN DELA

Glavna lastnost, ki definira orodisperzibilno tableto, je kratek čas razpadnosti. To pa je težko doseči, če želimo, da ima tableta zadovoljivo mehansko odpornost, torej trdnost in krušljivost. Ta je nujno potrebna za pakiranje končnega izdelka in rokovanje s strani bolnika in ohranja ustrezní videz in kakovost tablete tekom njenega življenjskega cikla.

Namen našega dela je torej razvoj in optimizacija formulacije orodisperzibilne tablete. Kot metodologijo bomo uporabili statistični pristop, ki je v industriji že dobro uveljavljen – t.i. načrtovanje sestave zmesi. Na ta način bomo prišli do optimalne sestave z manj poskusi, hitreje in enostavneje.

Osnovno sestavo placebo orodisperzibilne tablete bomo določili v preliminarnih poskusih. Na tej osnovni sestavi bomo načrtovali serijo eksperimentov v katerih bomo spreminjali štiri faktorje: a) tri formulacijske – količino veziva, razgrajevala in antiadheziva ter b) enega procesnega – silo stiskanja. Iz pridobljenih podatkov bomo postavili kvadratni model, s pomočjo katerega bomo določili tiste sestave, ki so najoptimalnejše s stališča zadovoljive trdnosti, krušljivosti in kratkega časa razpadnosti. Poleg tega pa bomo tudi pridobili informacije o vplivu posameznih faktorjev znotraj eksperimentalnega prostora in določili tiste, ki imajo na proces največji vpliv.

Nazadnje bomo preverili tudi ustreznost postavljenih modelov, kar z drugo besedo imenujemo tudi validacija, ter kritično ocenili zanesljivost informacij, ki jih lahko pridobimo iz modela.

### 3 MATERIALI IN METODE

#### 3.1 MATERIALI

Pri eksperimentalnem delu smo uporabili različna polnila, veziva, razgrajevala in dva različna antiadheziva. Glavni podatki uporabljenih snovi so povzeti v Preglednici I. Na tem mestu želimo poudariti, da smo si celotno delo zastavili tako, da nismo uporabili nobene aktivne učinkovine in smo izdelovali le placebo tablete.

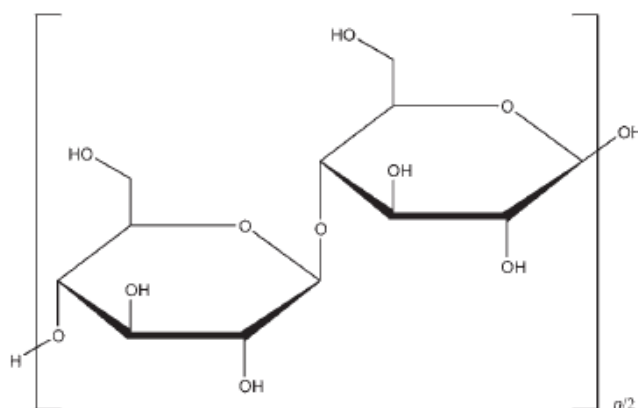
Preglednica I: Snovi, uporabljene pri eksperimentalnem delu.

Snov	Komercialno ime in tip	Proizvajalec	Vloga pomožne snovi
mikrokristalna celuloza	Avicel <sup>®</sup> PH 200	FMC Biopolymer, ZDA	polnilo
manitol	Pearlitol <sup>®</sup> 200 SD	Roquette Freres, Francija	
izomalt	GalenIQ <sup>®</sup> 721	BENEO-Palatinit, Nemčija	
premrežen natrijev karmelozat	Ac-Di-Sol <sup>®</sup>	FMC Biopolymer, ZDA	razgrajevalo
premreženi polivinilpirolidon	Polyplasdone <sup>®</sup> XL	ISP Pharmaceuticals, ZDA	
natrijev karboksimetilškrob	Primojel <sup>®</sup>	DFE Pharma, Nemčija	
hidroksipropilceluloza, nizko substituirana	L-HPC <sup>®</sup> LH-21	Hangzhou Ruijiang Chemical Co, Kitajska	
polivinilpirolidon	Kollidon <sup>®</sup> 12PF	BASF, ChemTrade, Nemčija	vezivo
vinilpirolidon in vinilacetat, kopolimer 3:2	Kollidon <sup>®</sup> VA64	BASF, ChemTrade, Nemčija	
hidroksipropilceluloza	Klucel <sup>®</sup> EXF	Ashland, ZDA	
magnezijev stearat	Ligamed <sup>®</sup> MF-2-V	Peter Greven, Nemčija	antiadheziv, drsilo
natrijev stearilfumarat	PRUV <sup>®</sup>	Moehs Cantabra, S.L., Španija	

Preglednica II: Seznam polnil s podatki o njihovih fizikalno-kemijskih lastnostih (24, 25, 26, 27).

Vrsta polnila	povprečna velikost delcev [ $\mu\text{m}$ ]	vsebnost vlage pri sobni T [%]	topnost v vodi [g/L] pri 20°C
Avicel <sup>®</sup> PH 200	180	2,0 – 5,0	netopno
Pearlitol <sup>®</sup> 200 SD	180	< 1,0	170
GalenIQ <sup>®</sup> 721	180	2,9	420

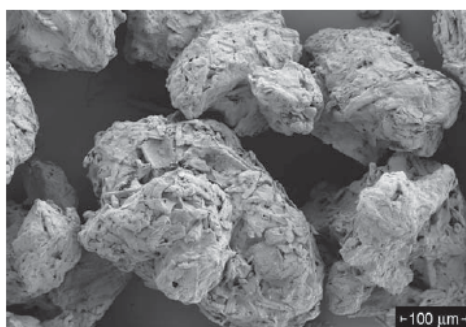
## 1. Mikrokristalna celuloza (Avicel® PH 200)



Slika 6: Strukturna formula mikrokristalne celuloze (24).

Mikrokristalna celuloza je prečiščena, delno depolimerizirana celuloza. Na videz je bel kristaliničen prašek iz poroznih delcev in je brez vonja in okusa. Je netopna v vodi. Obstaja več razpoložljivih komercialnih vrst mikrokristalne celuloze, ki se med seboj razlikujejo v velikosti delcev in vsebnosti vlage in se zato uporabljajo za različne namene. Primarno se mikrokristalna celuloza uporablja kot polnilo in suho vezivo za suho granulacijo in direktno tabletiranje. Poleg tega ima lahko tudi funkcijo razgrajevala in drsila. Avicel® PH 200 je vrsta mikrokristalne celuloze z izboljšanimi pretočnimi lastnostmi, primerna za direktno tabletiranje, s povprečno vrednostjo velikosti delcev 180  $\mu\text{m}$  in vsebnostjo vlage med 2,0 in 5,0% (24, 25).

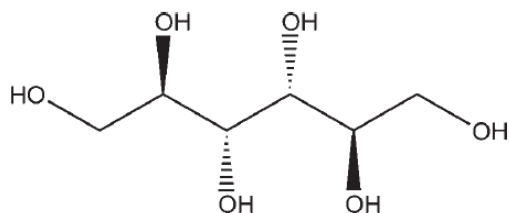
Mikrokristalna celuloza je polnilo, ki se zelo pogosto uporablja za direktno tabletiranje, saj izkazuje zelo dobre pretočne lastnosti in stisljivost. Neželena lastnost te snovi pa je njena visoka higroskopnost (11).



Slika 7: SEM slika mikrokristalne celuloze Avicel® PH 200 proizvajalca FMC Biopolymer (200x povečava) (24).



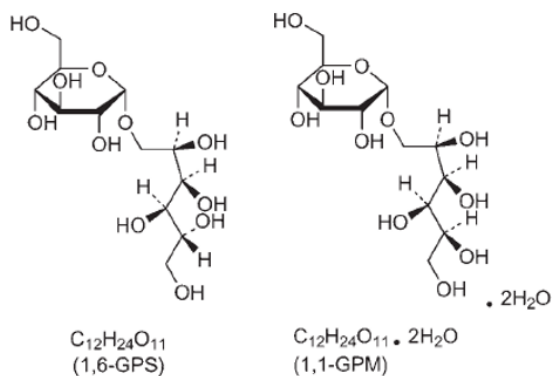
## 2. Manitol (Pearlitol® 200 SD)



Slika 8: Strukturna formula manitola (24).

Manitol se v farmacevtskih izdelkih primarno uporablja kot polnilo, za žvečljive in orodisperzibilne tablete pa tudi kot sladilo. Ko se raztopi v ustih, deluje hladilno. Prednost uporabe manitola kot polnila je ta, da je nehigroskopen. Na videz je bel kristaliničen prah, ki je brez vonja. Po kemijski sestavi je manitol heksahidrični sladkorni alkohol (poliol). Topnost manitola v vodi pri 25 °C je 216 g/L. Pearlitol® 200 SD je komercialno ime za manitol, katerega delci so pridobljeni s postopkom sušenja z razprševanjem, kar povečuje njihovo stisljivost in pretočnost in zato je ta tip manitola še posebej primeren za direktno tabletiranje. Zaradi dobre stisljivosti deluje tudi kot vezivo (24, 26).

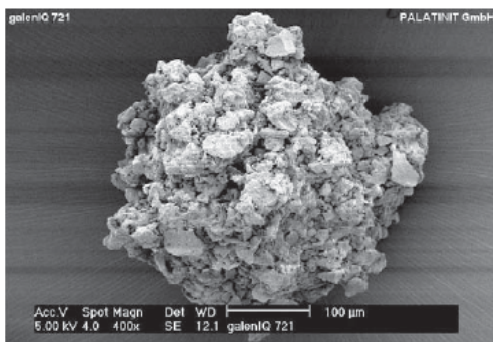
## 3. Izomalt (GalenIQ® 721)



Slika 9: Strukturna formula disaharidov 1,6-GPS in 1,1-GPM iz katerih je sestavljen izomalt (24).

Izomalt je zmes 6-*O*-α-*D*-glukopiranozil-*D*-sorbitola (1,6-GPS) in 1-*O*-α-*D*-glukopiranozil-*D*-manitol dihidrata (1,1-GPM). 1,6-GPS je bolj topen kot 1,1-GPM in s spreminjanjem razmerja med tema dvema komponentama, se spreminja tudi topnost izomalta. GalenIQ® 721 je zmes GPM : GPS v razmerju 1 : 3. Sestoji iz aglomeriranih sferičnih delcev, ki dajejo dobro pretočno in dobro stisljivo zmes za namen direktnega tabletiranja. Izkazuje

dobro topnost v vodi (420 g/L pri 20°C) in nizko higroskopskost. V farmaciji se različni tipi izomalta uporabljajo za različne namene kot npr. za granulacijo; kot sestavina filmskih oblog; ima tudi rahlo sladek okus in v ustih deluje hladilno, zato se uporablja tudi kot sladilo v žvečljivih in orodisperzibilnih tabletah (24, 27).



Slika 10: SEM slika aglomerata GalenIQ<sup>®</sup> 721 proizvajalca BENEOPalatinit GmbH (400x povečava) (24).

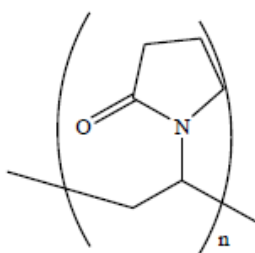
#### 4. Premrežen natrijev karmelozat (Ac-Di-Sol<sup>®</sup>)

Po kemijski strukturi je Ac-Di-Sol<sup>®</sup> natrijeva sol premrežene, delno *O*-karboksimetilirane celuloze, pri čemer premreženje zmanjša vodotopnost, omogoča pa nabrekanje materiala v stiku z vodo. Je bel ali sivkasto bel prašek brez vonja. Uporablja se kot razgrajevalo v tabletah, kapsulah in zrnih, primerna za uporabo pri direktnem stiskanju (24, 28).



Slika 11: SEM slika razgrajevala Ac-Di-Sol<sup>®</sup> proizvajalca FMC Biopolymer (1000x povečava) (24).

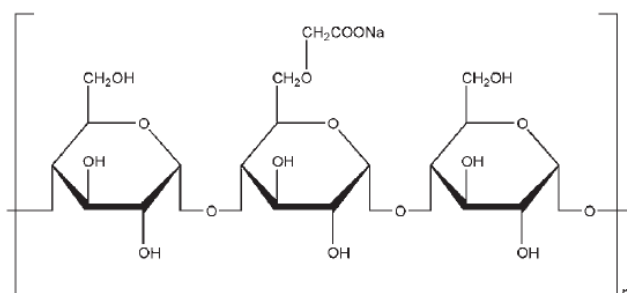
## 5. Premreženi polivinilpirolidon oz. krosповidon (Polypladone® XL)



Slika 12: Strukturna formula krosповidona (24).

Krosповidon je nevodotopni, sintezni homopolimer N-vinil-2-pirolidona. Je droben bel do rumenkasto bel higroskopen prašek z dobrimi pretočnimi lastnostmi in dobro stisljivostjo, brez vonja in okusa. V farmaciji se uporablja kot razgrajevalo v tabletah, izdelanih z direktnim tabletiranjem ali z vlažnim in suhim granuliranjem. Kot razgrajevalo deluje predvsem po principu kapilarnega vleka vode ter nabrekanja, pomembno pa je to, da pri tem ne tvori gela in je penetracija vode v notranjost nemotena (24, 28).

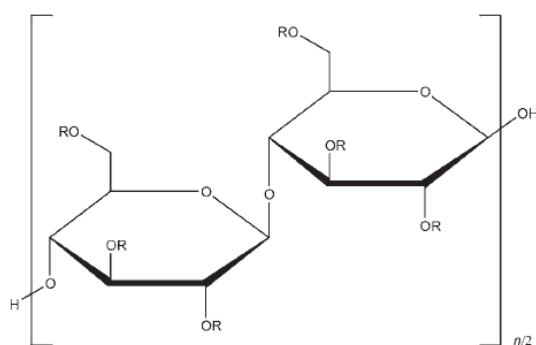
## 6. Natrijev karboksimetilškrob (Primojel®)



Slika 13: Strukturna formula natrijevega karboksimetilškroba (24).

Natrijev karboksimetilškrob izdelajo s premreženjem in karboksimetilacijo krompirjevega škroba. Je bele do skoraj bele barve in je zelo higroskopen. Ob stiku z vodo delci močno nabreknejo in pri tem ne tvorijo gela, tako da lahko voda prosto prehaja v notranjost tabletnega jedra. V farmaciji je široko uporabljan kot razgrajevalo (24, 28).

## 7. Hidroksipropilceluloza, nizko substituirana (L-HPC® LH-21)

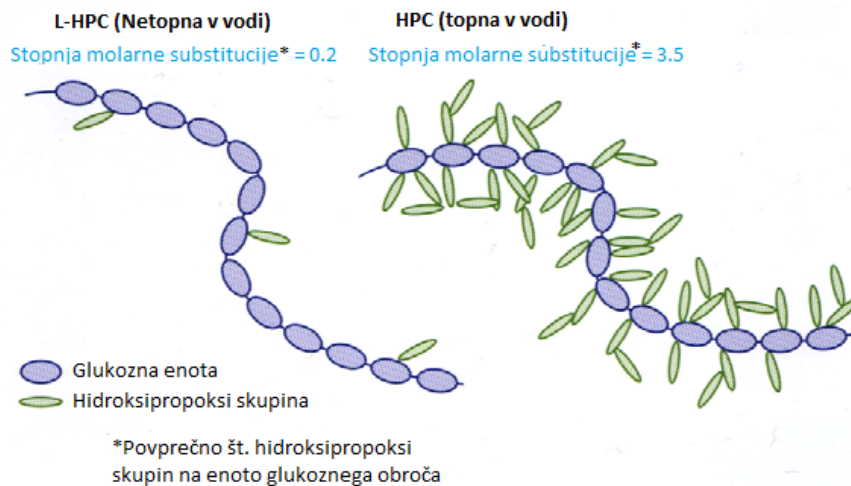


Slika 14: Strukturna formula hidroksipropilceluloze (24).

L-HPC® je nizko-substituirana hidroksipropilceluloza (HPC), LH-21 pa je podvrsta s specifično velikostjo delcev in stopnjo substituiranosti za namen direktnega tabletiranja in vlažne granulacije. Nizka stopnja substituiranosti s hidroksipropilnimi skupinami (5% – 16%) se odraža tako, da za razliko od običajno visoko-substituirane HPC, nizko-substituirana HPC ni vodotopna in se uporablja kot učinkovito razgrajevalo, ki v vodi nabreka pa tudi kot suho vezivo, ki preprečuje tvorbo kopic in laminacijo med tabletiranjem (24, 29).

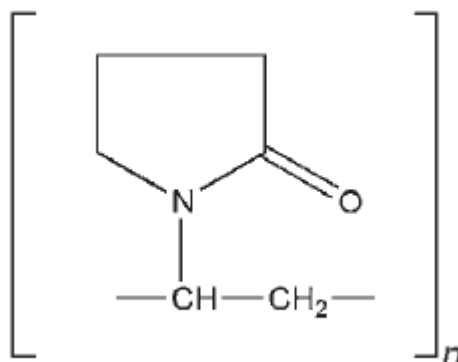


Slika 15: SEM slika delcev L-HPC® LH-21 proizvajalca Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., na kateri je vidna vlaknasta struktura delcev (350x povečava) (24).



Slika 16: Shematski prikaz razlike med nizko-substituirano (levo) in visoko-substituirano (desno) HPC (29).

#### 8. Polivinilpirolidon oz. povidon (Kollidon® 12PF)

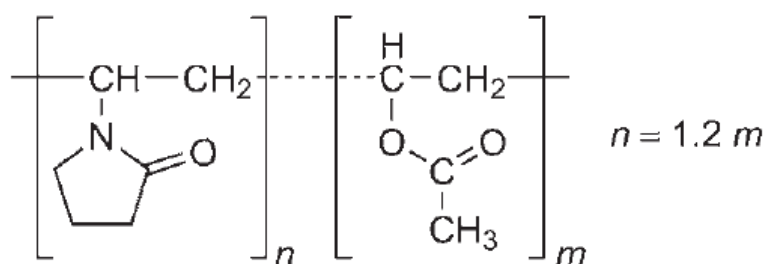


Slika 17: Strukturna formula povidona (24).

Povidon je sintetični polimer, ki ga gradijo linearno povezane monomerne skupine 1-vinil-2-pirolidona. Glede na stopnjo polimerizacije je na voljo več vrst povidona z različnimi molekulskimi masami. Razlikujejo se glede na viskoznost v vodni raztopini in so označene s črko K in vrednostjo med 10 in 120. Povidoni s K-vrednostmi, manjšimi od 30 se izdelujejo s tehnologijo sušenja z razprševanjem in delci so v obliki sfer. Povidoni s K-vrednostjo 90 in več pa se izdelujejo s sušenjem v komorah in delci se nahajajo v obliki ploščic. Izmed vseh vodotopnih vrst povidona proizvajalca BASF, izkazuje Kollidon® 12PF najnižjo K-vrednost (10,2–13,7 oz. povprečno K-12) oziroma ima najmanjšo molekulsko maso (2.000–3.000 g/mol) in je zato najbolj primerna vrsta povidona za tablete s hitro razpadnostjo. Po izgledu je povidon droben, bel do kremno bel prašek brez ali

skoraj brez vonja, ki je zelo higroskopne narave in je dobro topen v vodi. Povidon se primarno uporablja v trdnih farmacevtskih oblikah kot vezivo za vlažno granulacijo. Učinkovit je tudi kot močljivec, zgoščevalo in stabilizator v peroralnih in parenteralnih raztopinah ter kot tvorilec por v filmskih oblogah trdnih farmacevtskih oblikah s prirejenim sproščanjem. V obliki raztopine se uporablja tudi za tvorbo filmske obloge in kot vezivo pri oblaganju z učinkovino (24, 30).

### 9. Vinilpirolidon in vinilacetat, kopolimer 3:2 oz. kopovidon (Kollidon® VA64)



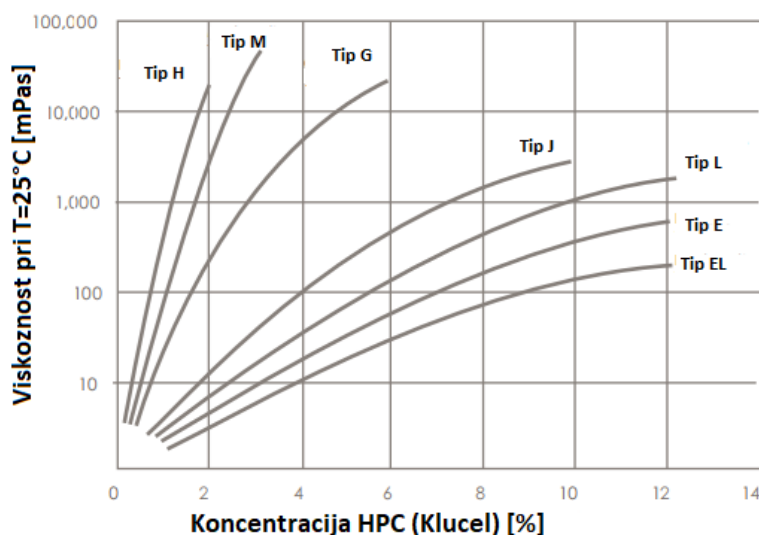
Slika 18: Strukturna formula kopovidona oz. kopolimera vinil pirolidona (n) in vinilacetata (m) (24).

Kollidon® VA64 je komercialno ime za kopovidon, ki je kopolimer vinilpirolidona in vinilacetata v razmerju 3:2. Povprečna molekulska masa je ponavadi izražena s K-vrednostjo, le-ta pa odraža kinematično viskoznost 1% vodne raztopine polimera. Nominalna K-vrednost za Kollidon® VA64 znaša 28. Kollidon® VA64 se v farmaciji uporablja kot vezivo (tako za direktno tabletiranje kot tudi za vlažno granuliranje), tvorec filmske obloge (zagotavlja dobre adhezivne lastnosti obloge, elastičnost, trdnost ter zaščito tabletnega jedra pred vlago) in kot tvorec ogrodja tablet s prirejenim sproščanjem ali kot močljivec v procesu iztiskanja talin (24).

### 10. Hidroksipropilceluloza (Klucel® EXF)

HPC je celulozni eter, kjer so glede na stopnjo substitucije nekatere hidroksilne skupine hidroksipropilirane. HPC za uporabo v farmaciji proizvajalca Ashland je komercialno razpoložljiva v obliki več različnih vrst (po naraščajoči molekulski masi oz. viskoznosti: ELF, EF, LF, JF, GF, MF, HF), ki se razlikujejo po viskoznosti in posledično namembnosti. Uporablja se kot vezivo v tabletah s takojšnjim sproščanjem (2–6%), kot tvorec ogrodja v tabletah s podaljšanim sproščanjem (15–35%) in kot tvorec filmskih

oblog. Hitrost sproščanja učinkovine iz tablete narašča z zmanjševanjem viskoznosti HPC polimera. Pogosto se uporablja v kombinaciji z drugimi celuloznimi derivati, ki izkazujejo lastnosti veziva. Klucel® EXF je po viskoznosti enak vrsti EF, le da ima manjše delce. Viskoznosti različnih tipov v odvisnosti od uporabljenega deleža v vodi so prikazane na Sliki 19.



Slika 19: Viskoznost različnih vrst HPC pri različnih deležih v vodi (31).

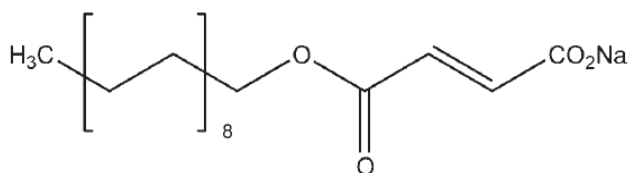
Nizkoviskozni vrsti Klucela® E in L se pogosto uporabljata kot vezivo v koncentraciji 2–6% in kot dodatek oblagalni disperziji, saj poveča adhezijo obloge na jedro in zmanjša možnost, da se na oblogi pojavijo razpoke. Običajne velikosti delcev uporabljamo v vlažnih procesih (npr. vlažno granuliranje), medtem ko manjše delce (vrsta X) za suhe procese (npr. direktno tabletiranje). HPC je po videzu bel do svetlo rumen prah, ki je brez vonja in okusa. Je dobro topen v vodi pri sobni temperaturi, pri temperaturi 45°C pa je v vodi netopen. Je higroskopen snov, ki pri 60% atmosferske vlage vsebuje približno 5% vlage, higroskopsnost pa je neodvisna od vrste oz. viskoznosti (24, 31).

### 11. Magnezijev stearat (Ligamed® MF-2-V)

Magnezijev stearat je zmes magnezijevih soli različnih organskih kislin, v kateri prevladujeta magnezijev stearat in magnezijev palmitat. Po kemijski naravi je hidrofoben in v vodi ni topen. Uporablja se kot mazivo, antiadheziv in pravo drsilo v tabletah in kapsulah, tipično v količini od 0,25 do 5,0% masne koncentracije. Magnezijev stearat je na

videz droben, oborjen ali zmlet bel ali svetlo rumen prah, masten na otip, s specifičnim okusom in vonjem stearinske kisline. Je nekompatibilen z nekaterimi učinkovinami. Tako kot ostala drsila ga v granulatu ali suho zmes vmešamo nazadnje, čas mešanja pa ne sme biti predolg, saj s tem dosežemo, da se delci zmesi prekomerno obložijo z delci drsila, kar podaljša čas razpadnosti tablete in upočasnjuje sproščanje ter raztapljanje učinkovine iz tablete. V tem primeru se prav tako med procesom tabletiranja zgodi, da se med delci ne tvorijo vezi, saj je površina delcev »zasedena« z delci drsila, ki ne tvori močnih povezav med delci in je posledično trdnost tablet prenizka (24, 28, 32).

## 12. Natrijev stearilfumarat (PRUV®)



Slika 20: Strukturna formula natrijevega stearilfumarata (24).

Natrijev stearilfumarat se uporablja kot drsilo pri izdelavi kapsul in tablet, dodaja se v količini od 0,5 do 2,0% masne koncentracije. Po izgledu je bel ali skoraj bel prah, delci so v obliki agregatov ali okroglih ploščic. V primerjavi z magnezijevim stearatom, ki je najpogosteje uporabljeno mazivo in antiadheziv, je PRUV® po kemijski naravi bolj hidrofilen in ima posledično manjši vpliv na čas razpadnosti tablete (24).

## 3.2 NAPRAVE

- Analizna tehtnica AX224 Sartorius, Nemčija
- Precizna tehtnica AX4202 Sartorius, Nemčija
- Tabletirka na udarec IMA Killian SP300, Nemčija
- Naprava za testiranje razpadnosti ZT4 Erweka, Nemčija
- Naprava za testiranje krušljivosti tablet TAR 10 Erweka, Nemčija
- Naprava za določanje trdnosti tablet VK 200 Vanderkamp, ZDA
- Kljunasto merilo MIB Messzeuge, Nemčija
- Eksikator z  $Mg(NO_3)_2$
- Digitalna štoparica



### 3.3 METODE

#### Načrtovanje sestave zmesi (angl. »*Mixture Design*«)

Prvi korak pri pristopu načrtovanja sestave zmesi je izbor faktorjev oz. spremenljivk in odzivov. Našo magistrsko nalogo smo zastavili tako, da smo že pred začetkom praktičnega laboratorijskega dela definirali faktorje oz. spremenljivke, ki jih bomo variirali v sestavi placebo orodisperzibilne tablete in to so: količina veziva, količina razgrajevala in količina antiadheziva. Vsakič smo izdelali tablete s tremi različnimi trdnostmi, ki smo jih dosegli s tremi različnimi silami stiskanja, kar smo kasneje definirali kot četrto, torej procesno spremenljivko in naknadno postavili še nov model. Kot odzive, ki smo jih nato spremljali, smo že na začetku izbrali: trdnost, krušljivost in razpadnost tablet, kasneje tekom eksperimentalnega dela pa še silo izmeta, saj smo opazili, da je sila izmeta tudi odvisna od sestave zmesi in od sile stiskanja, s katero tabletiramo. Sila izmeta se namreč povečuje, če se stopnjuje lepljenje zmesi na matrično vdolbino in pri določeni kritični vrednosti sile izmeta se na tabletah pojavijo vidni defekti in njihov videz ni primeren.

Vse izvedene eksperimente smo načrtovali in izvedli po principu načrtovanja sestave zmesi. Za postavitev modela na podlagi vrednosti spremenljivk in odzivov nismo uporabljali nobenega komercialnega računalniškega programa za statistično obdelavo rezultatov, temveč smo modele in grafe izdelali s programom avtorja asist. Blaža Grilca, mag ind. farm., napisanim v programskem jeziku Python.

#### Priprava zmesi za tabletiranje

Zaradi majhnega števila tablet, ki jih je bilo potrebno izdelati za namen njihovega vrednotenja, smo za vsak poskus pripravili 200 g tabletne zmesi, pri tem smo upoštevali tudi mrtvi volumen v polnilnem čolničku tabletirke, zaradi česar smo vsako zmes pripravili v presežku 30 g. Izbrane pomožne snovi (polnilo, vezivo in razgrajevalo) smo vsako posebej najprej presejali preko sita z velikostjo mreže 500  $\mu\text{m}$  v kovinsko pateno. Na ta način se znebili aglomeratov, ki lahko sčasoma nastanejo, če imajo delci materiala tendenco do aglomeracije. Iz patene smo jih dodajali v polietilensko vrečko s prostornino 1 L ter ročno mešali 5 minut. Nato smo preko sita 350  $\mu\text{m}$  v prazno in očiščeno pateno presejali še določeno količino antiadheziva in ga dodali homogeni zmesi ter mešali še nadaljnje 3 minute.

## Postopek tabletiranja

Tabletiranje vsake serije tablet smo izvajali na tabletirki Killian IMA SP300. V preliminarnih poskusih smo uporabili standardne EU D pečate, ravne z zaobljenim robom in premerom 8,5 mm, pri čemer je bila ciljna masa tablet 200 mg. Za nadaljnje poskuse pri Načrtu zmesi 1 in Načrtu zmesi 2 smo uporabljali EU B ravne pečate brez zaobljenega roba, premera 12 mm, s katerimi smo izdelali tablete s tarčno maso 500 mg. Tabletirali smo s hitrostjo 25 tablet/minuto. V vsakem setu poskusov smo izdelali tablete s tremi različnimi silami stiskanja (Preglednica III). Glede na to, da smo kasneje izdelovali večje tablete, smo morali izračunati natezno trdnost tablet prvotne velikosti, saj ta parameter upošteva tudi dimenzije tablet in tako preračunali, kakšno trdnost tablet večjih dimenzij moramo doseči s stiskanjem, da bosta imeli tableti z obema dimenzijama primerljivo vrednost natezne trdnosti in s tem primerljive mehanske lastnosti.

Preglednica III: Procesni parametri pri tabletiranju.

Serija eksperimentov	Premer pechatov (mm)	Ciljna masa tablet (mg)	Hitrost tabletiranja (tablet/min)	Ciljna trdnost tablet (N)
Preliminarni poskusi	8,50	200	25	30, 65, 100
Načrt zmesi 1 Načrt zmesi 2	12,00	500		50, 105, 160

Vsakič, preden smo zagnali tabletirko, smo pečate in matrično vdolbino spolirali s polirno pasto. Ko smo vse pomožne dele tabletirke vstavili in privili nazaj na svoje mesto, smo tabletirko zagnali in preverili silo na pečatih in silo izmeta, ki se pokaže na prikazovalniku. Na ta način smo preverili, če smo pečate pravilno privili na svoje mesto. Nato smo preverili še nastavitev hitrosti tabletiranja in tabletno zmes vsuli v polnilni čolniček.

### Nastavitev lege pechatov za ciljno maso tablet

Prvih nekaj tablet smo zavrgli, saj se je tok zmesi ta čas še ustaljeval, nato pa smo vzorčili nekaj tablet in jih stekali. S podatki o odmiku spodnjega pečata, izmerjenih masah tablet in ciljne mase tablet smo izračunali potreben odmik spodnjega pečata, da so mase izdelanih tablet ustrezale ciljni masi. Pri tem smo upoštevali, da je zveza med lego spodnjega pečata (mm) in maso tablet (mg) linearna.

### Nastavitev lege pečatov za ciljno trdnost tablet

Po tem, ko smo določili optimalno lego spodnjega pečata, smo empirično določili tudi lego zgornjega pečata, ki določa silo stiskanja in posledično trdnost tablet. Nato smo pri vsaki nastavljeni sili stiskanja (bodisi 30N/65N/100N za 200 mg tablete ali 50N/105N/160N za 500 mg tablete) izdelali približno 50 tablet in jih ovrednotili.

### **Vrednotenje tablet**

V vsaki seriji tablet smo 20 tabletam določili maso, s kljunastim merilom smo 10 tabletam izmerili dimenzije (premer in debelino).

Tekom vsake serije tabletiranja smo preko računalniškega programa spremljali tudi silo izmeta 15 tablet, nato pa določili povprečno vrednost, ki smo jo pripisali vsaki seriji in to vrednost upoštevali kot odziv za model.

Preostale teste trdnosti, krušljivosti in razpadnosti pa smo izvajali po predpisih Ph. Eur. 8, tako da smo glede velikosti vzorca upoštevali posamezne farmakopejske monografije.

### Trdnost tablet

V skladu s Ph. Eur. 8 smo z napravo za preskušanje trdnosti tablet merili najmanjšo silo, ki je potrebna, da tableta počne, izraženo v enoti Newton. Naprava je sestavljena iz dveh čeljusti, pri katerih se ena giblje proti drugi, med njima pa je prostor, kamor vstavimo tableto. Ker so bile vse tablete okrogle, orientacija tablet ni vplivala na rezultat. V vsaki seriji smo določili trdnost desetim tabletam. Kot odzivno spremenljivko za model smo uporabili povprečno trdnost.

### Krušljivost tablet

Za testiranje krušljivosti neobloženih tablet smo uporabili vrteči boben. Boben ima snemljivo stranico in se vrti okrog horizontalne osi s konstantno hitrostjo in ob padcu tablet povzroča njihove trke ob stranico bobna in med seboj. Za testiranje krušljivosti smo uporabili tablete, ki posamično tehtajo manj kot 650 mg, zato smo glede na farmakopejski predpis vzeli najboljši približek 6,5 g tablet v skupni masi, jih stehali in nežno odprašili. Tablete smo vstavili v boben, ga zatesnili in pričeli z merjenjem krušljivosti. Boben se vrti s konstantno hitrostjo, tako da se v 4 minutah zavrti za 100 obratov. Po 4 minutah smo tablete vzeli iz bobna, jih zopet previdno odprašili in stehali njihovo maso. Krušljivost

tablet smo izračunali po Enačbi 2 ter rezultat uporabili kot odzivno spremenljivko za izračun modela.

### Razpadnost tablet

V vsaki izdelani seriji smo 6 tabletam določili tudi čas razpadnosti. Uporabili smo klasično napravo za testiranje razpadnosti, ki zadostuje farmakopejskim predpisom. Glavni del te naprave je košarica s 6 steklenimi cevkami, kamor smo v vsako posebej previdno vstavili po eno tableto. Z namestitvijo diskov v steklene cilindre na vrh vsake tablete smo preprečili tabletam, da se zadržujejo na gladini in so tako izpostavljene hidrodinamskim vplivom pri potapljanju košarice, vendar smo diske uporabili le v prvih serijah poskusov, kjer smo opazili, da se diski ne prilepijo na tablete v času izvajanja testa. Ugotovili smo, da se diski prilepijo na tablete v odvisnosti od njihove sestave, torej vrste in razmerja med polnilom, vezivom in razgrajevalom. Ob koncu preliminarnih poskusov, kjer smo določili tabletam končno sestavo, ki je potem nismo več spreminjali, smo opazili, da se diski nanje lepijo, zato jih tekom nadaljnjih eksperimentov nismo več uporabljali. Pred izvedbo testa smo v litrsko stekleno čašo nalili približno 800 ml sveže demineralizirane vode, ki smo jo termostatirali do 37°C, kar smo pred izvedbo preizkusa preverjali še s klasičnim termometrom. Napolnjeno košarico smo nato pripeli na postajo in pričeli s potapljanjem ter hkrati vključili tudi merjenje časa z digitalno štoparico in opazovali tablete. Ko ni bilo več vidnih nobenih večjih delcev tablete, smo si za vsako posebej zapisali čas razpadnosti. Sčasoma je medij postal moten in smo vse težje zaznali končno točko razpadnosti. Hkrati so naše tablete ponavadi razpadle zelo hitro in beleženje časa razpadnosti vsake tablete je bilo kar zahtevno. Kot odzivno spremenljivko smo za postavitev modela za vsako serijo določili mediano vseh šestih meritev.

## 4 REZULTATI IN RAZPRAVA

### 4.1 PRELIMINARNI POSKUSI

#### Izbor vrste pomožnih snovi

Namen preliminarnih poskusov je bil, da iz nabora sestavin izberemo tisto kombinacijo vrste polnila, veziva, razgrajevala in antiadheziva, ki nam daje najoptimalnejše rezultate z vidika krušljivosti, trdnosti in razpadnosti tablet. Pri tem smo imeli v mislih, da razvijamo placebo orodisperzibilno formulacijo, kjer so kratki razpadni časi zaželeni. Po drugi strani pa smo hoteli sestavo, ki bo odražala visoko variacijo vrednosti odzivov, torej krušljivosti in razpadnosti, saj bomo na ta način lažje opazovali vpliv vhodnih spremenljivk na te lastnosti tablet in posledično bomo lažje postavili model. Izbor pomožnih snovi je potekal v naslednjih fazah:

- I. **Izbor vrste pomožnih snovi:** V tej fazi smo pri enaki začetni sestavi tablete preizkusili tri vrste polnil, štiri vrste veziv, tri vrste razgrajeval in dve vrsti antiadheziva. Rezultat te faze je bila dokončna kvalitativna sestava naše placebo orodisperzibilne tablete.
- II. **Določitev količine izbranih pomožnih snovi:** V tej fazi smo variirali količine pomožnih snovi izbranih v prvi fazi preliminarnih poskusov do končne sestave naše placebo orodisperzibilne tablete.

Skozi prvo fazo preliminarnih poskusov se je kvantitativna sestava tablet, navedena v Preglednici IV, ohranjala. Izmenično smo pri enaki sestavi vseh drugih komponent v tableti menjali polnilo, razgrajevalo, vezivo in antiadheziv. Izdelali smo tablete s tremi različnimi ciljanimi trdnostmi: 30N, 65N, 100N ter ciljano maso 200 mg. Tabletirali smo s hitrostjo 25 tbl/min in z ravnimi pečati z zaobljenim robom premera 8,50 mm.

Preglednica IV: Kvantitativna sestava začetne zmesi za tabletiranje v prvi fazi preliminarnih poskusov.

pomožna snov	delež sestave (%)
polnilo	96,0
razgrajevalo	3,0
vezivo	0,5
antiadheziv	0,5

### 1. IZBOR VRSTE POLNILA

Preglednica V: Fizikalne lastnosti tablet, izdelanih iz treh različnih vrst polnila ter ostalih pomožnih snovi: razgrajevalo Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, vezivo Kollidon<sup>®</sup> VA64, antiadheziv PRUV<sup>®</sup>.

VRSTA POLNILA	trdnost (N)	krušljivost (%)	razpadnost (s)
Avicel <sup>®</sup> PH 200 (mikrokristalna celuloza)	28,4	0,14	8
	56,1	0,00	8
	95,1	0,03	12
Pearlitol <sup>®</sup> 200 SD (manitol)	30,8	0,28	17
	73,8	0,16	22
	108,9	0,12	27
GalenIQ <sup>®</sup> 721 (izomalt)	28,7	0,36	14
	71,6	0,14	140
	93,6	0,11	205

Rezultati v Preglednici V kažejo, da daje GalenIQ predolge čase razpadnosti. Po drugi strani pa Avicel<sup>®</sup>, ki hkrati deluje tudi kot razgrajevalo, daje prekratke čase razpadnosti, zato smo v izogib premajhnim spremembam časa razpadnosti med tabletami z različnimi trdnostmi in morebitnim težavam pri postavitvi modela kot najbolj optimalno polnilo za nadaljnje poskuse izbrali manitol **Pearlitol<sup>®</sup> 200 SD**.

## 2. IZBOR VRSTE RAZGRAJEVALA

Preglednica VI: Fizikalne lastnosti tablet, izdelanih iz štirih različnih vrst razgrajeval ter ostalih pomožnih snovi: polnilo Pearlitol® 200 SD, vezivo Kollidon® VA64, antiadheziv PRUV®.

VRSTA RAZGRAJEVALA	trdnost (N)	krušljivost (%)	razpadnost (s)
Ac-Di-Sol® (kroskarmeloza)	30,8	0,28	17
	73,8	0,16	22
	108,9	0,12	27
Polyplasdone® XL (krospovidon)	30,7	1,10	13
	81,1	0,31	25
	107,4	0,28	32
PRIMOJEL® (natrijev karboksimetilškrob)	31,8	0,49	30
	70,6	0,39	43
	108	0,25	55
L-HPC® LH-21 (nizko substituirana hidroksipropilceluloza)	31,7	0,50	21
	68,3	0,32	45
	103,9	0,24	50

Iz rezultatov iz Preglednice VI je razvidno, da sta Primojel® in nizko-substituirana L-HPC® manj učinkoviti razgrajevali kot Ac-Di-Sol® in Polyplasdone® XL. Ker pa slednji povzroči večje spremembe v krušljivosti pri različnih silah stiskanja kot pa AC-Di-Sol®, smo se odločili za krospovidon **Polyplasdone® XL**, kljub temu da poslabša krušljivost tablet, kar v realnosti ne bi bilo zaželeno. Želeli smo namreč sestavo, kjer so vidne očitne razlike v odzivnih spremenljivkah v odvisnosti od sestave in sile stiskanja, saj bomo v takšnih pogojih lažje postavili model.

## 3. IZBOR VRSTE VEZIVA

Preglednica VII: Fizikalne lastnosti tablet, izdelanih iz treh različnih vrst veziv ter ostalih pomožnih snovi: polnilo Pearlitol® 200 SD, razgrajevalo Polyplasdone® XL, antiadheziv PRUV®.

<b>VRSTA VEZIVA</b>	<b>trdnost (N)</b>	<b>krušljivost (%)</b>	<b>razpadnost (s)</b>
Kollidon® VA64 (kopovidon)	30,7	1,10	13
	81,1	0,31	25
	107,4	0,28	32
Kollidon® 12PF (povidon)	29,4	0,40	12
	73,4	0,30	16
	105,3	0,26	32
Klucel® EXF (hidroksipropilceluloza)	33,5	0,46	11
	70,7	0,37	18
	101,6	0,27	30

Rezultati v Preglednici VII kažejo, da je čas razpadnosti med vsemi tremi izbranimi sestavami primerljiv. Zaradi ohranitve večjih razlik v krušljivosti med tabletami z različno trdnostjo, pa smo za nadaljnje poskuse izbrali kopovidon **Kollidon® VA64**. Pri tem vezivu je bila krušljivost predvsem pri najnižji trdnosti tablet najvišja. Razlike v krušljivosti pri višjih silah stiskanja oz. trdnostih (65N in 100N) med različnimi vezivi niso bile izrazite.

#### 4. IZBOR VRSTE ANTIADHEZIVA

Preglednica VIII: Fizikalne lastnosti tablet, ki vsebujejo dve različni vrsti antiadheziva ter ostale pomožne snovi: polnilo Pearlitol® 200 SD, razgrajevalo Polyplasdone® XL, vezivo Kollidon® VA64.

<b>VRSTA ANTIADHEZIVA</b>	<b>trdnost (N)</b>	<b>krušljivost (%)</b>	<b>razpadnost (s)</b>
PRUV® (natrijev stearilfumarat)	30,7	1,10	13
	81,1	0,31	25
	107,4	0,28	32
Ligamed®MF-2-V (magnezijev stearat)	34,8	0,49	9
	78,7	0,30	24
	115,1	0,22	45

Rezultati v Preglednici VIII kažejo, da obe vrsti antiadheziva dajeta primerljive rezultate krušljivosti in razpadnosti. To je bilo nekoliko nepričakovano, saj smo glede na hidrofobno naravo magnezijevega stearata pričakovali nekoliko podaljšan čas razpadnosti. Zaradi višje



krušljivosti pri najnižji trdnosti tablet smo za nadaljnje poskuse izbrali PRUV<sup>®</sup> oz. natrijev stearilfumarat.

### Določitev količine izbranih pomožnih snovi

V tej drugi fazi preliminarnih poskusov smo variirali deleže izbranih pomožnih snovi, tako da smo dobili odzive primerne za nadaljevanje naše raziskave. Po pregledu literature in izvedenih dodatnih eksperimentih, smo določili območja znotraj katerih smo kasneje sistematično variirali količine posameznih pomožnih snovi. Končna sestava je podana v Preglednici IX. Količine antiadheziva, razgrajevala in veziva, ki smo jih spremenili, smo nadomestili s količino polnila tako, da je bila končna masa zmesi vedno enaka.

Preglednica IX: Končni izbor kvalitativne sestave orodisperzibilne tablete.

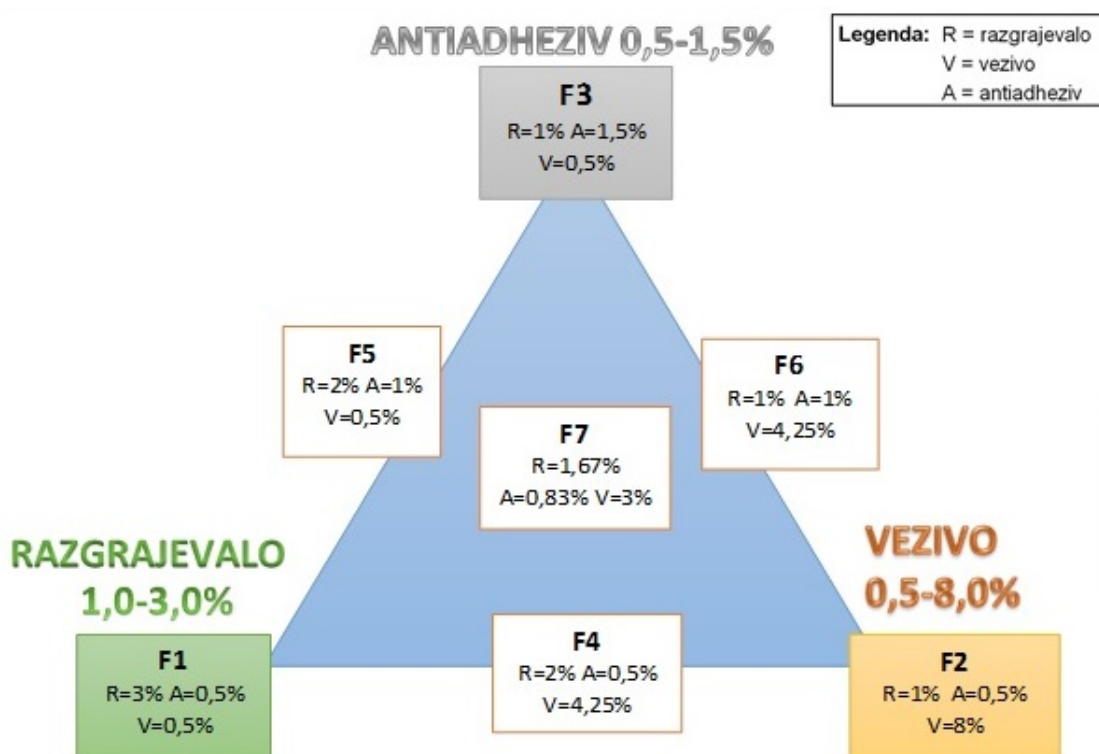
Vrsta pomožne snovi	Izbrana pomožna snov	Delež (%)	Količina v tableti (mg)
polnilo	Pearlitol <sup>®</sup> 200 SD (manitol)	se prilagaja	se prilagaja
razgrajevalo	Polypladone <sup>®</sup> XL (krospovidon)	1,0 – 3,0	5 – 15
vezivo	Kollidon <sup>®</sup> VA64 (kopovidon)	0,5 – 8,0	2,5 – 40
antiadheziv	PRUV <sup>®</sup> (natrijev stearilfumarat)	0,5 – 1,5	2,5 – 7,5

## 4.2 NAČRT ZMESI

Načrte zmesi smo izvajali v dveh fazah, ki smo jih kasneje poimenovali kot Načrt zmesi 1 in Načrt zmesi 2. Prvotno smo zasnovali Načrt zmesi 1, ki predvideva izvedbo sedmih eksperimentov s sedmimi različnimi sestavami, ki se med seboj razlikujejo v količini veziva, razgrajevala in antiadheziva. Tekom eksperimentalnega dela smo ugotovili, da sila stiskanja predstavlja kritični procesni parameter, ki odločilno vpliva na fizikalne parametre kakovosti tablet. Odločili smo se, da spremenljivko za katero smo ugotovili, da ima najmanjši vpliv na odzive (tj. količina antiadheziva) zamenjamo s trdnostjo tablete. Z namenom preučitve tega vpliva na krušljivost in razpadnost, smo oblikovali nov načrt zmesi, ter ga poimenovali Načrt zmesi 2. Vse sestave znotraj Načrta zmesi 2 so imele zato enak delež antiadheziva (1%), še vedno pa smo ohranili enaka območja variiranja veziva (0,5 – 8,0%) in razgrajevala (1,0 – 3,0%).

#### 4.2.1 NAČRT ZMESI 1

Slika 21 predstavlja trikomponentni diagram za Načrt zmesi 1. Načrt zmesi zajema sedem načrtovanih eksperimentov, označenih s črko F (F1-F7). Točke v ogliščih (F1, F2, F3) predstavljajo zmesi z maksimalno količino razgrajevala, veziva ali antiadheziva ter minimalno količino ostalih dveh sestavin. Točke v središčih stranic (F4, F5, F6) predstavljajo zmesi z minimalno količino ene sestavine in polovico maksimalne količine ostalih dveh sestavin, medtem ko točka v središču trikotnika (F7) predstavlja ekvimolarno mešanico treh snovi (1/3 maksimalne količine vsake snovi). Sestave zmesi F1-F7 so povzete tudi v Preglednici IX.

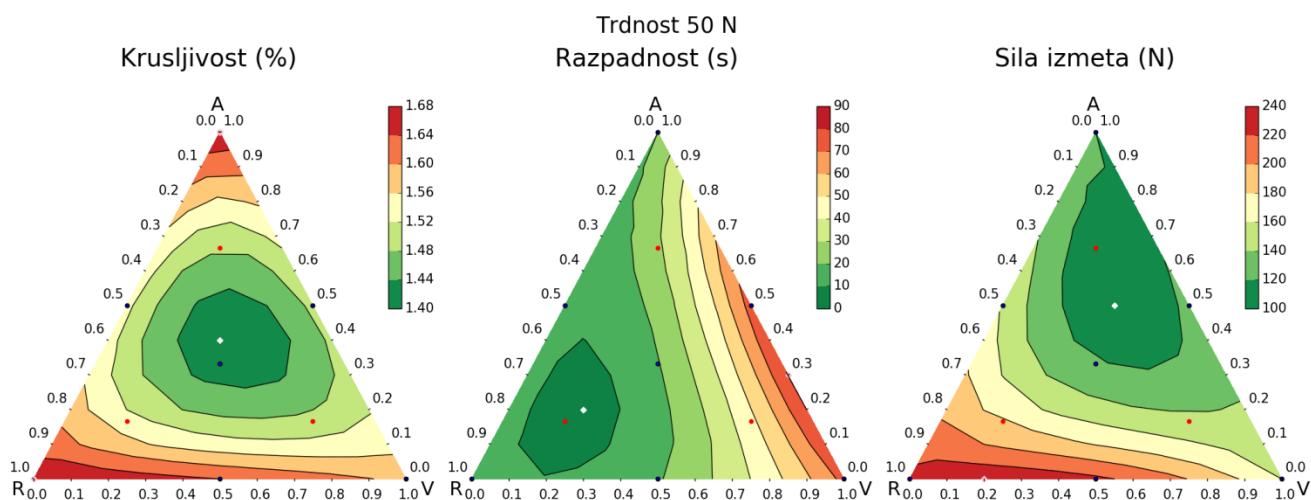


Slika 21: Trikomponentni diagram Načrta zmesi 1.

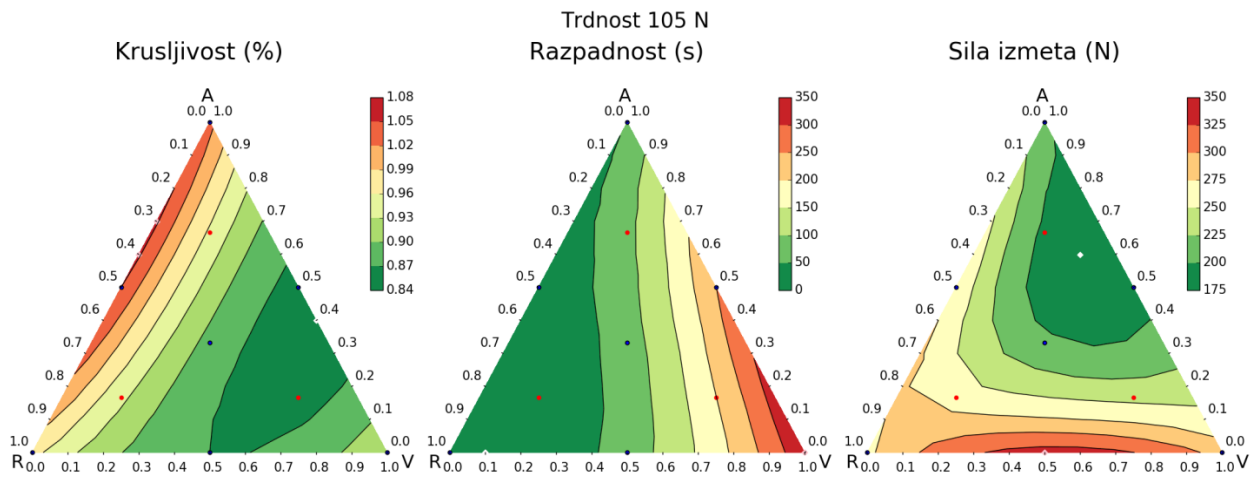
Preglednica IX: Kvantitativna sestava zmesi F1–F7 iz Načrta zmesi 1.

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
razgrajevalo (%)	3,0	1,0	1,0	2,0	2,0	1,0	1,67
vezivo (%)	0,5	8,0	0,5	4,25	0,5	4,25	3,0
antiadheziv (%)	0,5	0,5	1,5	0,5	1,0	1,0	0,83
polnilo (%)	96,0	90,5	97,0	93,25	96,5	93,75	94,5
<b>skupaj (%)</b>	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

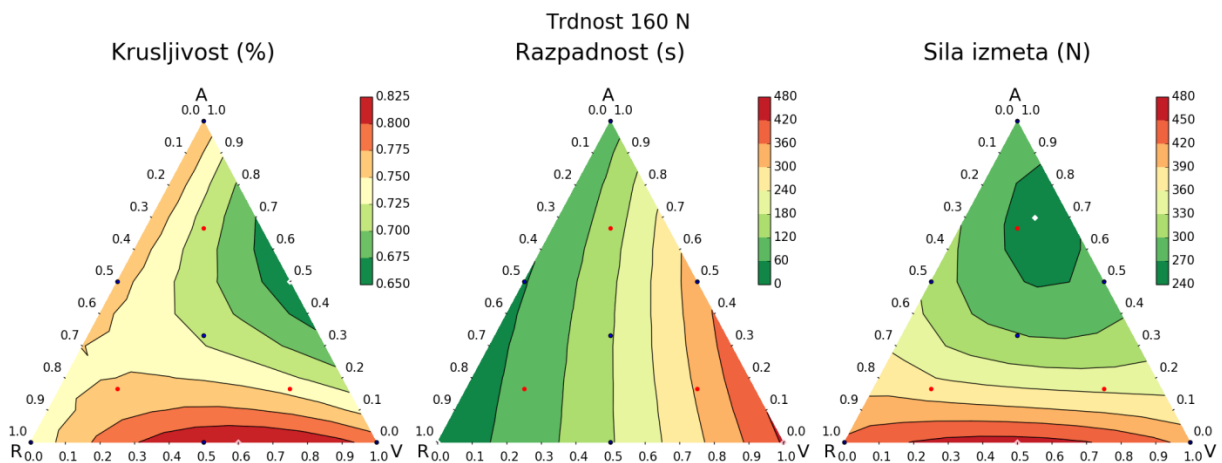
Zmesi od F1 do F7 smo tabletirali s tremi različnimi silami stiskanja. Izdelali smo tablete s tremi različnimi ciljanimi trdnostmi: 50N, 105N, 160N ter ciljno maso 500 mg. Tabletirali smo s hitrostjo 25 tbl/min z ravnimi pečati brez zaobljenega roba, premera 12 mm. Pri tem smo spremljali še silo izmeta. Vsaki seriji tablet smo na reprezentativnem vzorcu določili trdnost, krušljivost in razpadnost. S podatki o sestavi tablet in njihovih fizikalnih lastnostih ter silah izmeta smo nato s pomočjo računalniškega programa oblikovali model po Enačbi 3. Ker vse dejanske trdnosti tablet niso dosegle ciljnih vrednosti (50N, 105N, 160N), smo podatke o razpadnosti in krušljivosti, ki smo jih uporabili za postavitev modela, normirali na ciljne vrednosti trdnosti, s čimer smo izboljšali točnost modela. Opazovali smo tri odzivne spremenljivke, torej krušljivost, razpadnost in trdnost, ter ocenili vpliv sestave na le-te pri treh različnih silah stiskanja. Rezultati modelov so predstavljeni z barvnimi grafi na Slikah 22, 23 in 24. Vsi barvni grafi (trikotniki) so rezultat zastavljenega Načrta zmesi 1 in predstavljajo rezultate vpliva na različne odzive pri treh različnih silah stiskanja. Točke na trikotnikih predstavljajo formulacije F1 do F7. Barve predstavljajo semi-kvantitativne vrednosti odzivnih spremenljivk, torej zeleno območje pomeni nizke vrednosti, rdeče območje pa visoke vrednosti posameznih odzivnih spremenljivk (t.j. krušljivosti, razpadnosti, sile izmeta).



Slika 22: Rezultati modelov, zasnovanih po Načrtu zmesi 1, za tablete s trdnostjo 50 N.



Slika 23: Rezultati modelov, zasnovanih po Načrtu zmesi 1, za tablete s trdnostjo 105 N.



Slika 24: Rezultati modelov, zasnovanih po Načrtu zmesi 1, za tablete s trdnostjo 160 N.

Iz Slik 22, 23 in 24 je razvidno, da se oblika modela, ki je ponazorjena z barvami, pri razpadnosti in sili izmeta med različnimi trdnostmi tablet ne razlikuje. V primeru krušljivosti pa to ne drži in se kaže premik optimalnega območja krušljivosti v odvisnosti od sile stiskanja oz. trdnosti izdelanih tablet.

## ZAKLJUČKI IZ NAČRTA ZMESI 1:

### Vpliv trdnosti tablet na krušljivost, razpadnost in silo izmeta:

Če primerjamo vrednosti odzivov tablet z različno trdnostjo, pridemo do sklepa, da se red velikosti posameznih odzivov pri različnih silah značilno razlikuje, vendar pa je območje nihanja za krušljivost relativno ozko v primerjavi z razpadnostjo in silo izmeta:

- Pri trdnosti 50N je krušljivost vseh sestav približno 1,5%, razpadnost pa niha med 10s in 80s in sila izmeta med 120 in 240N.
- Pri trdnosti 105N je krušljivost vseh sestav približno 1,0%, razpadnost niha med 10s in 340s, sila izmeta pa med 190N in 340N.
- Pri trdnosti 160N je krušljivost vseh sestav približno 0,8%, razpadnost niha med 24s in 430s, sila izmeta pa med 280N in 470N.

Od vseh treh trdnosti se zdi, da je za ODT najbolj primerna trdnost 105N. Tablete s tako trdnostjo razpadejo še vedno dovolj hitro in imajo dovolj nizko krušljivost. Tablete s trdnostjo 50N so preveč krušljive, tablete s trdnostjo 160N pa imajo predolg čas razpadnosti pri večini sestav.

#### **Vpliv sestave na krušljivost tablet:**

- Krušljivost tablet je odvisna od količine vseh treh sestavin, ki smo jih načrtno variirali: razgrajevala, veziva in antiadheziva.
- Velika količina razgrajevala in antiadheziva povečata krušljivost tablet.
- Pričakovali smo, da ima na krušljivost največji vpliv količina veziva, vendar se ta trend izrazito pokaže le pri trdnosti 105N.
- Krušljivost pri eni trdnosti niha v dokaj ozkem območju in zato je zanesljivost modelov, ki prikazujejo vpliv sestave na krušljivost vprašljiva.

#### **Vpliv sestave na razpadnost tablet:**

- Pričakovali smo, da količina antiadheziva podaljša čas razpadnosti, vendar je iz modelov razvidno, da količina antiadheziva nima vpliva na razpadnost tablet.
- Večja količina veziva podaljša čas razpadnosti.
- Večja količina razgrajevala skrajša čas razpadnosti.
- Pri nižjih trdnostih (50N in 105N) je velikost vpliva količine razgrajevala večja kot velikost vpliva veziva, pri najvišji trdnosti pa se zdi, da je njun vpliv približno enak.

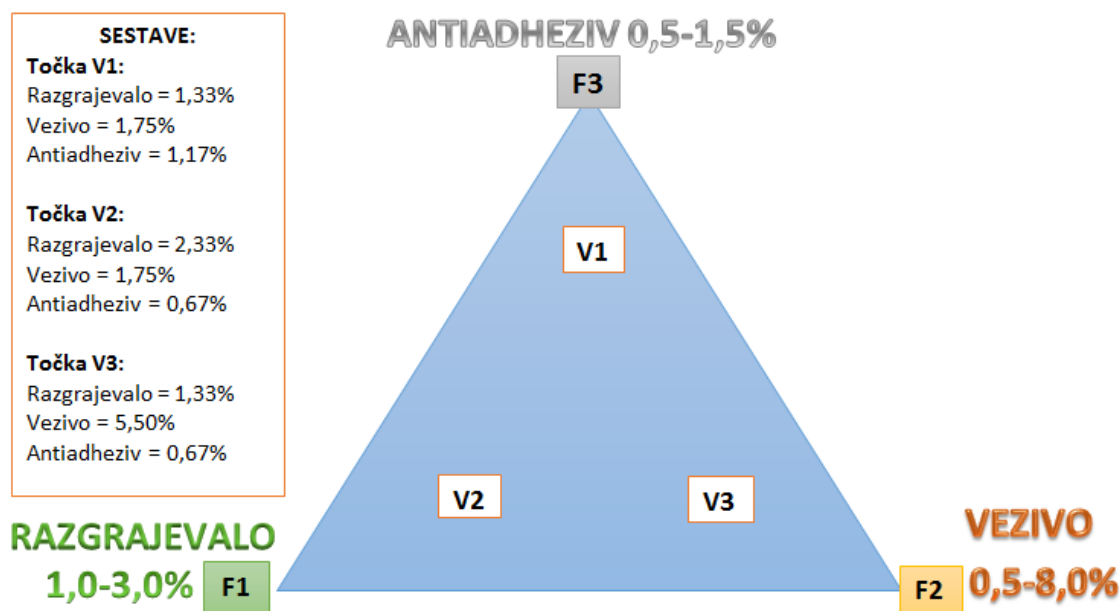
#### **Vpliv sestave na silo izmeta tablet:**

- Večja količina antiadheziva zmanjša silo izmeta, saj je manj lepljenja na matrico.
- Tudi večja količina razgrajevala poveča lepljenje na matrico, a vpliva v manjši meri kot količina antiadheziva.

- Optimalno območje nizke sile izmeta je blizu področja sestave z visokim deležem antiadheziva, vendar ne tudi v oglišču trikomponentnega diagrama, kjer je antiadheziva največ.

## VALIDACIJA MODELA NAČRT ZMESI 1

S tremi dodatnimi validacijskimi poskusi smo nato preverili, do kakšne mere se teoretični odzivi, ki jih daje enačba modela, skladajo z dejanskimi vrednostmi odzivov. Validacijske točke oz. sestave smo izbrali tako, da so se kar najbolj razlikovale od sedmih osnovnih sestav Načrta zmesi 1. Validacijske točke so predstavljene na Sliki 25 kot V1, V2 in V3. Validacijo smo izvedli pri trdnosti tablet 105N, saj je bila to trdnost, ki je imela najboljši kompromis med krušljivostjo in razpadnostjo za orodisperzibilno tableto.



Slika 25: Prikaz lege sestav V1, V2 in V3 na shemi Načrta zmesi 1.

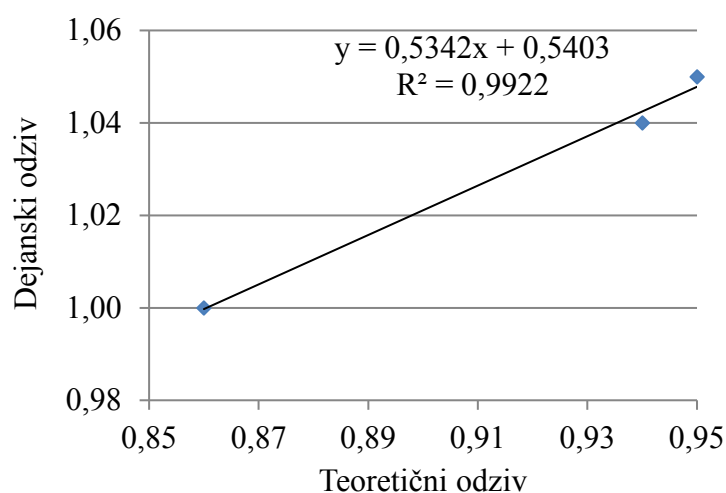
Primerjali smo teoretične odzive za krušljivost, razpadnost in silo izmeta iz modelov z dejanskimi odzivi izmerjenimi v poskusih V1, V2 in V3. Podatki so zbrani v Preglednici X. Teste fizikalnih lastnosti tablet, torej krušljivost in razpadnost, smo izvedli v treh ponovitvah in določili tudi njihovo standardno deviacijo.

Preglednica X: Primerjava teoretičnih in dejanskih odzivov v sklopu validacije, vključno s standardno deviacijo (SD).

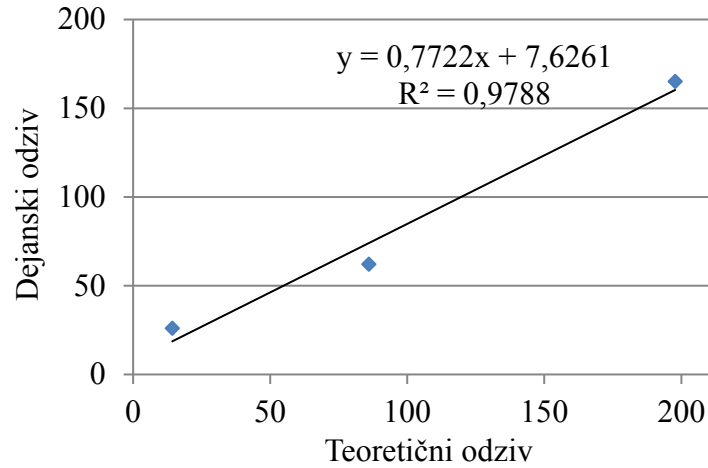
	Krušljivost (%)			Razpadnost (s)			sila izmeta (N)	
	Teoretični odziv	Dejanski odziv	SD	Teoretični odziv	Dejanski odziv	SD	Teoretični odziv	Dejanski odziv
V1	0,95	1,05	0,05	86	62	9	194	240
V2	0,94	1,04	0,04	14*	26*	2	263	310
V3	0,86	1,00	0,13	198	165	10	243	270

\*neujemanje (razlaga v nadaljevanju)

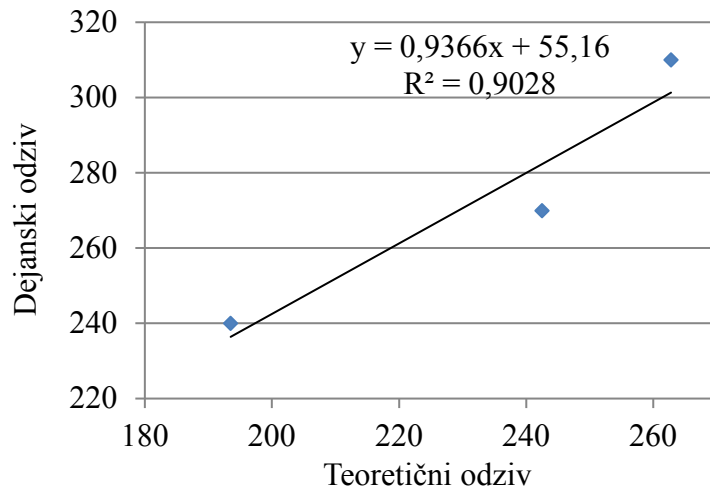
Iz rezultatov iz Preglednice X je razvidno, da se numerične vrednosti teoretičnih in dejanskih odzivov nekoliko razlikujejo. Rezultati krušljivosti kažejo, da so dejanski odzivi približno 0,10–0,15% višji kot napoveduje model. V primeru razpadnosti so bili izmerjeni časi razpadnosti od 8 do 33 sekund od napovedi modela, dejanske sile izmeta pa so bile približno 35–45N višje kot je napovedoval model. Pri tem pa je potrebno upoštevati tudi standardno deviacijo testov krušljivosti in razpadnosti. Slike 26-28 grafično prikazujejo odnos in ujemanje med teoretičnimi in dejanskimi odzivi treh opazovanih parametrov. Visoki determinacijski koeficienti ( $R^2$ ) kažejo na visoko stopnjo ujemanja med teoretičnimi in napovedanimi vrednostmi, kljub nekoliko različnim absolutnim številkam. Na podlagi vseh rezultatov skupaj lahko zaključimo, da je bila validacija uspešna, saj je med teoretičnim in dejanskim odzivom razviden primerljiv trend z visoko stopnjo linearnosti ( $R^2$  za krušljivost 0,99;  $R^2$  za razpadnost 0,98). Le pri sili izmeta je bilo ujemanje nekoliko slabše. To bi lahko bila posledica drugih dejavnikov, kot npr. čistosti in poliranosti matrice, atmosferske vlage, itd.



Slika 26: Razmerje med teoretično in dejansko vrednostjo krušljivosti za validacijske poskuse V1–V3.



Slika 27: Razmerje med teoretično in dejansko vrednostjo razpadnosti za validacijske poskuse V1–V3.



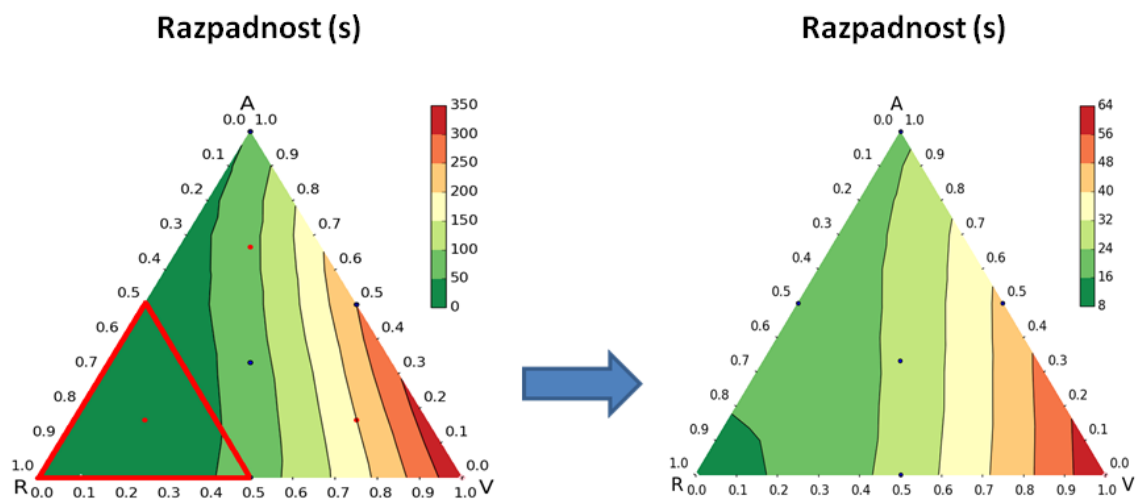
Slika 28: Razmerje med teoretično in dejansko vrednostjo sile izmeta za validacijske poskuse V1–V3.

Le v validacijski točki 2 (V2) (označena z \* v Preglednici X) smo opazili večje neujemanje med dejanskim in teoretičnim odzivom razpadnosti. Pričakovali bi, da bo dejanski odziv imel nekoliko krajši razpadni čas od teoretičnega odziva, vendar je bilo ravno obratno. Ker validacijska točka V2 predstavlja najbolj optimalno območje za nadaljnje eksperimente, saj jo odlikuje kratek čas razpadnosti smo izvedli dodatne eksperimente in izdelali nov model, ki v sedmih točkah opisuje le del prvotnega modela (skrajni levi - spodnji trikotnik). Za novi model smo uporabili podatke že izvedenih eksperimentov F1, F4 in F5 (ki so v prvotnem modelu predstavljali oglišča trikotnika) ter podatke že izvedenega validacijskega



poskusa V2. Na novo pa smo izvedli tri nove eksperimente, ki predstavljajo vse tri stranice tega novega, manjšega trikotnika. S tem smo dobili tudi bolj natančen vpogled v odzive v najbolj zanimivem področju Načrta zmesi 1, torej pri kratkih razpadnih časih, tj. < 50 sekund. To je pravzaprav tudi naše območje največjega zanimanja, saj je priporočeno, da orodisperzibilna tableta razpade v manj kot 30 sekundah. Rezultat novega modela je prikazan na Sliki 29 (desno) in iz rezultatov je razvidno sledeče:

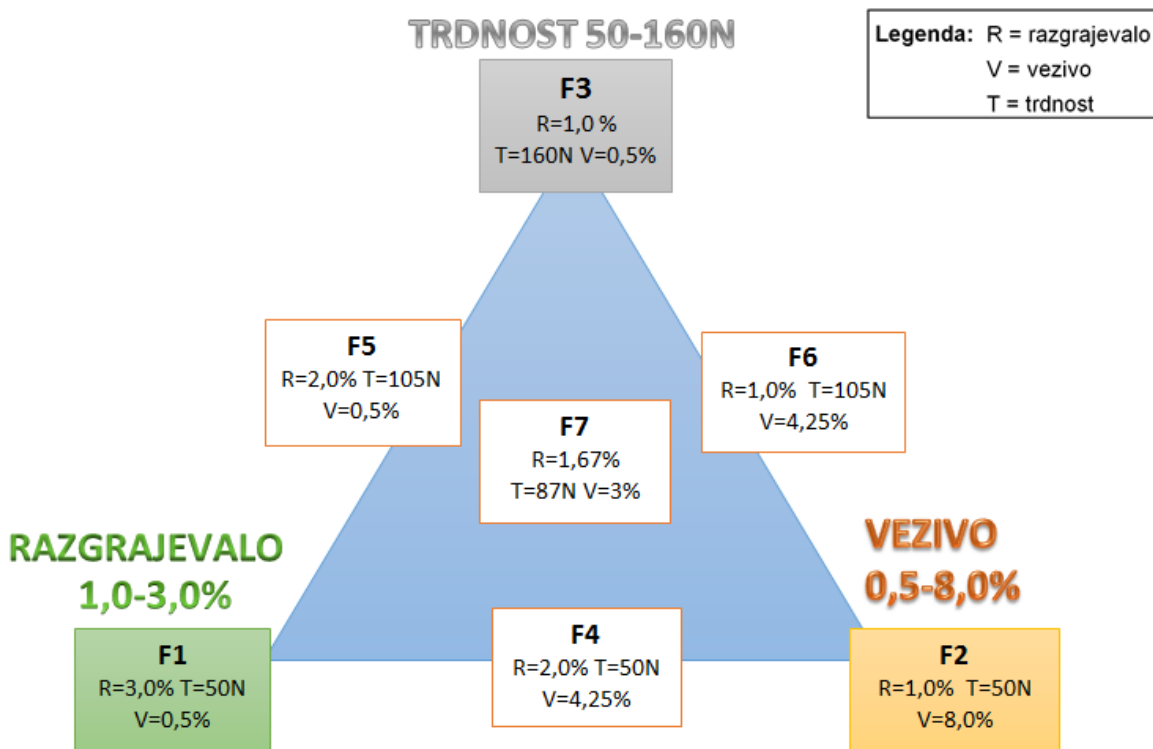
- Prvotni in novi model se skladata v vrednostih razpadnosti, vendar pa novi model z veliko večjo ločljivostjo napoveduje krajše čase razpadnosti.
- Najkrajši čas razpadnosti imajo predvidene sestave z največjim % razgrajevala (v oglišču trikotnika), kar je pričakovano.



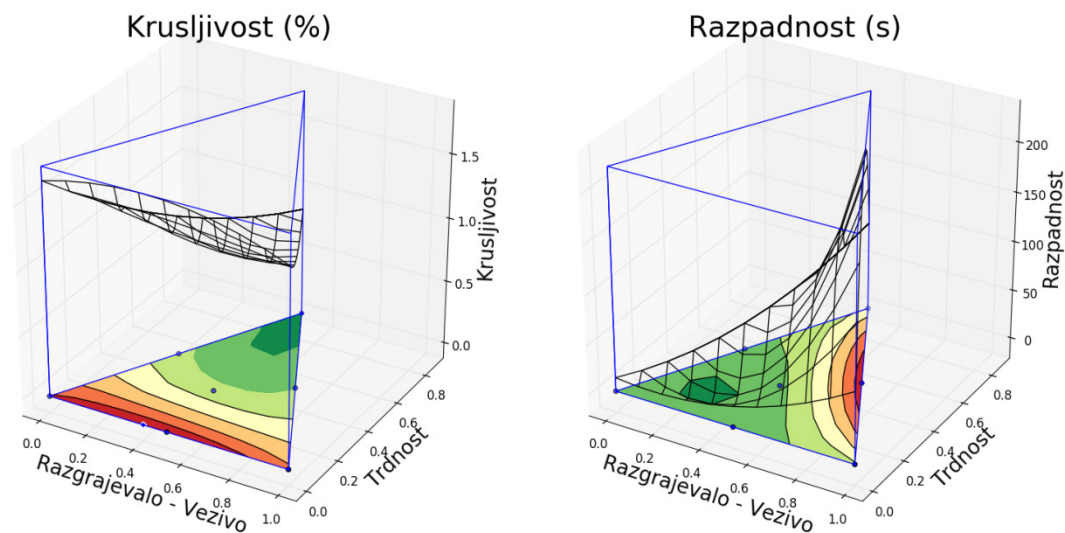
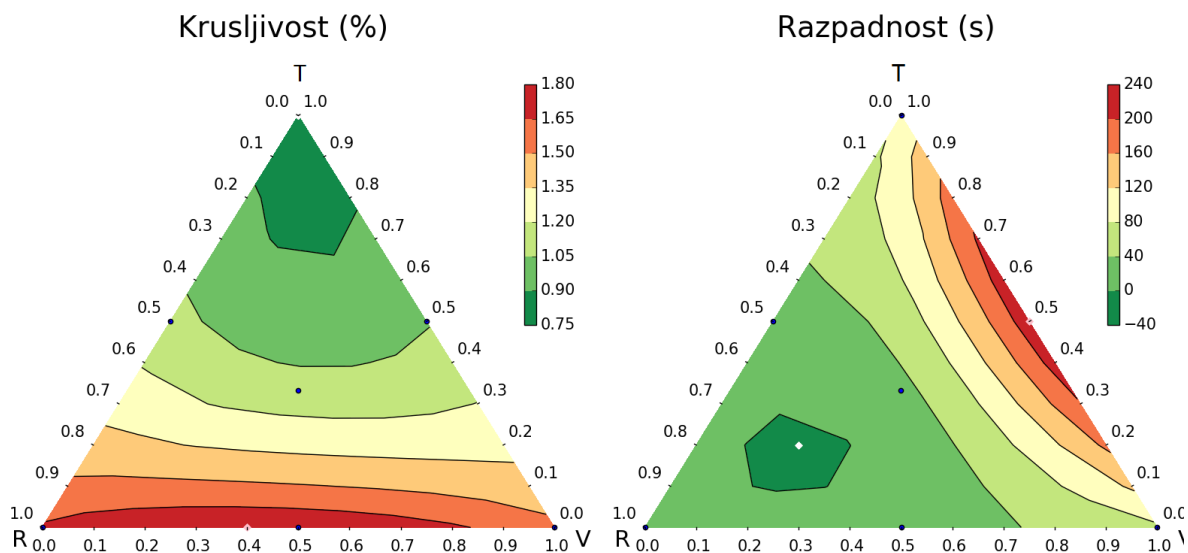
Slika 29: Rezultati prvotnega modela (na levi) in novega modela (na desni).

#### 4.2.2 NAČRT ZMESI 2

Tekom eksperimentalnega dela smo ugotovili, da sila stiskanja predstavlja kritični procesni parameter, ki odločilno vpliva na fizikalne parametre kakovosti tablet. Odločili smo se, da spremenljivko za katero smo ugotovili, da ima najmanjši vpliv na odzive (tj. količina antiadheziva) zamenjamo s trdnostjo tablete, ki je v direktni korelaciji s silo stiskanja. Z namenom preučitve tega vpliva na krušljivost in razpadnost, smo oblikovali Načrt zmesi 2, ki je predstavljen na Sliki 30. Kot vhodne spremenljivke smo torej izbrali količino veziva, količino razgrajevala in trdnost tablet, ki posredno odraža primarno spremenljivko, tj. silo stiskanja. Območja variiranja količine razgrajevala in veziva smo ohranili iz Načrta zmesi 1, območja variiranja sile stiskanja pa smo omejili na 50-160N trdnosti tablet.



Slika 30: Trikomponentni diagram Načrta zmesi 2.



Slika 31: Rezultati modelov, zasnovanih po Načrtu zmesi 2 – zgoraj 2D; spodaj 3D.

Z grafov je razvidno, da sila stiskanja odločilno vpliva na krušljivost, količina razgrajevala in veziva pa imata pri tem sekundarno vlogo. Rezultati kažejo tudi, da na razpadnost vpliva predvsem količina razgrajevala, manj pa količina veziva in sila stiskanja.

Model za razpadnost je zaradi svoje togosti predvidel negativne vrednosti (0 do -40s) pri prevoju z najvišjih vrednosti odziva proti najnižjim, kar je dobro vidno na 3D grafu na Sliki 31, kar pa v realnosti ni možno.

## **ZAKLJUČKI IZ NAČRTA ZMESI 2**

### **Vpliv na krušljivost tablet:**

- Z manjšo silo stiskanja izdelamo bolj krušljive tablete oz. so tablete z nižjo trdnostjo tudi mehansko manj odporne; ter obratno.
- Krušljivost je primarno v funkciji sile stiskanja, manj pa je odvisna od sestave, torej deleža razgrajevala in veziva.
- Povečana količina razgrajevala nekoliko bolj poveča krušljivost kot povečana količina veziva.

### **Vpliv na razpadnost tablet:**

- Na razpadnost v največji meri vpliva količina razgrajevala, manj pa količina veziva in sila stiskanja.
- Višja trdnost tablete podaljša čas razpadnosti, vendar je vpliv manjši kot vpliv deleža razgrajevala.
- Najdaljši čas razpadnosti dosežemo pri pogojih srednje trdnosti tablet in srednjega deleža veziva ter najnižjega deleža razgrajevala.

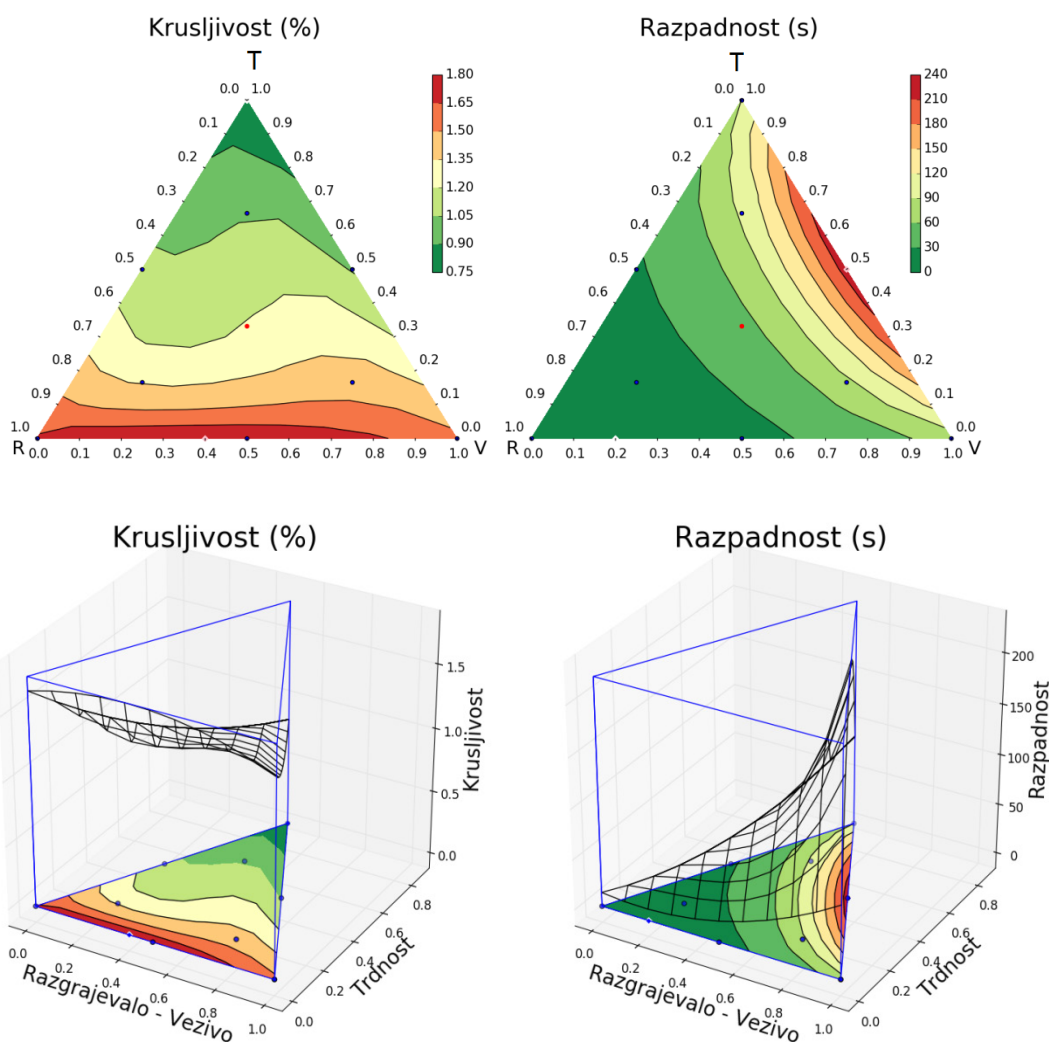
## **VALIDACIJA MODELA NAČRT ZMESI 2**

Na enak način kot pri Načrtu zmesi 1 smo izbrali sestavo validacijskih zmesi, izdelali dodatne serije tablet, jim ovrednotili razpadnost in krušljivost ter dobljene rezultate primerjali s teoretičnimi vrednostmi, pridobljenih iz enačbe modelov, kar je prikazano v Preglednici XI.

Preglednica XI: Primerjava teoretičnih in dejanskih odzivov v sklopu validacije modelov zasnovanih po Načrtu zmesi 2.

	Krušljivost (%)		Razpadnost (s)	
	Teoretični odziv	Dejanski odziv	Teoretični odziv	Dejanski odziv
V1	0,89	1,04	89	93
V2	1,41	1,32	-4,42	20
V3	1,35	1,43	81	84

Na splošno rezultati validacije Načrta zmesi 2 iz Preglednice XI kažejo dobro korelacijo med teoretičnimi in dejanskimi odzivi, razen v točki V2, kjer je model zaradi svoje togosti predvidel negativne vrednosti razpadnosti. Zato smo v model vključili še spremenljivke in odzive validacijskih točk in vse podatke (razen centralne točke) združili v 9-točkovni (prej 7-točkovni) model, katerega rezultati so prikazani na spodnji Sliki 32.



Slika 32: 2D (zgoraj) in 3D (spodaj) prikaz 9-točkovnega modela razpadnosti.

Iz rezultatov 9-točkovnega modela je razvidno, da so rezultati krušljivosti zelo podobni kot pri 7-točkovnemu modelu. Tudi odziva razpadnosti sta med 7- in 9-točkovnim modelom na pogled zelo podobna in pravzaprav z uvedbo 9-točkovnega modela ni mogoče pridobiti nobenih dodatnih informacij o obnašanju naše formulacije, ki jo že nismo zaznali z 7-točkovnim modelom. Smo se pa z 9-točkovnim modelom izognili negativnim vrednostim razpadnosti v spodnjem-levem kotu odziva razpadnosti, ki so sedaj pozitivne.

### 4.2.3 DOLOČANJE OPTIMALNIH SESTAV ZA ODT

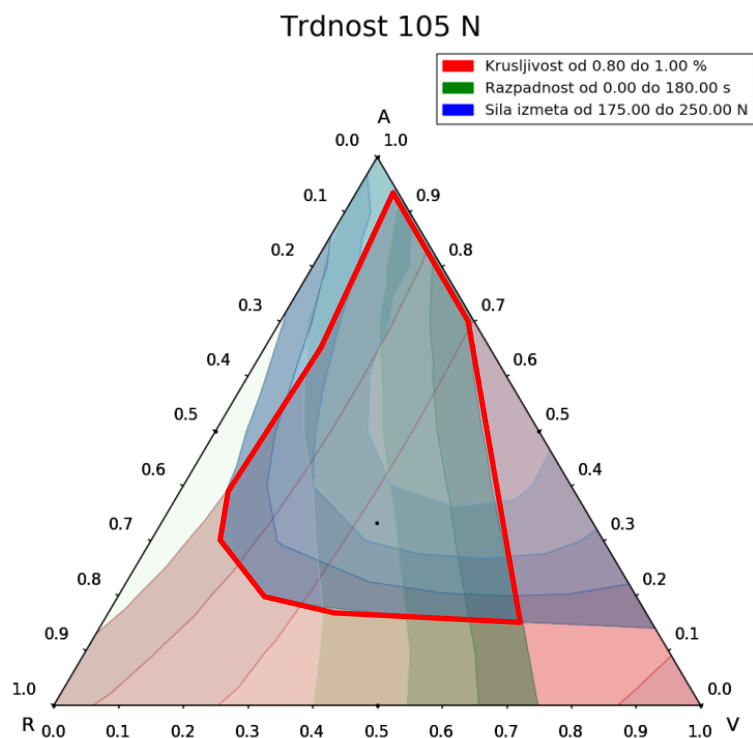
Eden glavnih ciljev te naloge je bil določiti tiste sestave zmesi, katerih tablete izkazujejo najoptimalnejše lastnosti v smislu kratkega časa razpadnosti ter zadovoljive krušljivosti. Slika 33 predstavlja grafični prikaz združenih modelov Načrta zmesi 1 za odzive: krušljivost, razpadnost ter silo izmeta. Slednji odziv je pokazatelj procesibilnosti (nam pove, če in pri katerih sestavah proces dobro poteka). Tekom eksperimentalnega dela smo namreč zaznali povečane sile izmeta, kar je posledica lepljenja na pečate in z zamejitvijo vrednosti sile izmeta lahko določimo tiste sestave, ki se tabletirajo brez težave lepljenja.

Postavili smo naslednje specifikacijske meje:

Sila izmeta < 250N

Čas razpadnosti < 180s

Krušljivost < 1,0%



Slika 33: Grafični prikaz modela in postavitev mejnih vrednosti odzivov. Najtemneje obarvano območje (obrobjeno z rdečo črto) predstavlja sestave znotraj specifikacijskih meja.

Kot vidimo v Sliki 33 je rdeče označeno območje dokaj široko in nam omogoča kar nekaj prilagoditve sestave, pri katerih bi še vedno izpolnjevali specifikacijske zahteve. Pri tem bi bile verjetno najoptimalnejše sestave v področju levo-spodaj, kjer bi bili časi razpadnosti najkrajši, saj smo vzeli dokaj široko specifikacijsko mejo glede časa razpadnosti. Glede na številčne podatke, bi želeli čas razpadnosti še bolj skrajšati, krušljivost in silo izmeta pa dodatno zmanjšati. Za optimalnejšo razpadnost bi se lahko pomaknili še bolj v levo in navzdol in izven rdeče obrobljenega območja, a bi s tem dodatno povečali silo izmeta in poslabšali krušljivost formulacije. Krušljivost bi lahko že od začetka zmanjšali tako, da bi za tabletiranje izbrali pečate z zaobljenim robom. Da je krušljivost v tem primeru signifikantno manjša, smo ugotovili tekom eksperimentalnega dela, ko smo prvotne zmesi tabletirali z omenjenimi pečati. Silo izmeta bi lahko zmanjšali s kontroliranimi pogoji okolja, namreč ugotovili smo, da se je zmes manj lepila na pečate tiste dneve, ko je bila v laboratoriju nižja vlaga. Lahko bi tudi poskusili z uporabo drugega antiadheziva. Po podatkih iz literature, naj bi bil najučinkovitejši antiadheziv magnezijev stearat (32). Z

namenom preverjanja te hipoteze smo tudi mi pripravili eno zmes z magnezijevim stearatom namesto natrijevega stearilfumarata. Zaznali smo nižje sile izmeta, podatki so predstavljeni v preglednici XII. V obeh primerih je bil antiadheziv dodan v enakih količinah. V fazi izbiranja vrste antiadheziva še nismo bili pozorni na silo izmeta.

Preglednica XII: Primerjava sile izmeta tablet dveh različnih sestav, ki se razlikujeta le v vrsti dodanega antiadheziva.

<b>antiadheziv: natrijev stearilfumarat (0,5%),</b> RH zraka v lab = 60%		<b>antiadheziv: magnezijev stearat (0,5%),</b> RH zraka v lab = 59%	
Trdnost (N)	Sila izmeta (N)	Trdnost (N)	Sila izmeta (N)
30,7	520	34,8	110
81,1	590	78,7	225
107,4	630	115,1	500

Tudi čas razpadnosti bi lahko dodatno izboljšali, s tem da bi že od začetka dodali večjo količino razgrajevala. Tudi to hipotezo smo preverili in sicer tako, da smo pripravili tri zmesi pri katerih smo variirali le delež razgrajevala in sicer v območju nad 3%, torej izven območja našega trikomponentnega diagrama. Rezultati teh poskusov iz Preglednice XIII kažejo, da pri dodatku razgrajevala v količini 3% sestave še vedno ne dosežemo platoja, kar pomeni, da lahko z dodatkom razgrajevala nad 3% sestave še vedno bistveno pospešimo razpadnost.

Preglednica XIII: Primerjava časov razpadnosti tablet treh različnih sestav, ki se razlikujejo v količini razgrajevala. Vrsta razgrajevala je Polyplasdone®XL (premreženi povidon).

<b>1% razgrajevala</b>		<b>5,5% razgrajevala</b>		<b>10% razgrajevala</b>	
trdnost (N)	razpadnost (s)	trdnost (N)	razpadnost (s)	trdnost (N)	razpadnost (s)
29,4	32	30,3	13	35,7	14
64,5	89	66,5	15	67	15
95,5	112	101,3	22	104,7	18

S temi ukrepi bi se lahko bolj približali sestavi, ki bi omogočila še bolj optimalen čas razpadnosti (recimo manj kot 30 sekund) in bi imela zadovoljivo krušljivost ter bila hkrati tudi procesibilna z nizko silo izmeta. Pri tem pa se je potrebno zavedati tudi, da smo v



okviru naše naloge izdelovali placebo tablete in v primeru dodatka učinkovine v sestavo, bi se model obnašal drugače in predvidevamo, da bi se razpadnost tablete podaljšala. Tudi sicer velja, da rezultate našega modela ne moremo direktno ekstrapolirati na druge sestave tablet, še posebej če uporabimo druge pomožne snovi kot polnila, razgrajevala, veziva in drsila. Upravičeno namreč lahko pričakujemo, da bodo lastnosti teh drugih pomožnih snovi bistveno drugačne, kar bo imelo pomemben vpliv na spremljane odzive izdelano farmacevtsko obliko.

## 5 SKLEP

V sklopu te magistrske naloge smo prišli do naslednjih glavnih zaključkov v povezavi z vplivi količine sestavin na odzive:

- Optimalna trdnost naše sestave je okrog 105N, saj pri tej trdnosti zagotavljamo najboljši kompromis med hitro razpadnostjo in sprejemljivo krušljivostjo.
- Krušljivost je primarno v funkciji sile stiskanja, manj pa je odvisna od sestave.
- Na razpadnost v največji meri vpliva količina razgrajevala, manj pa količina veziva in sila stiskanja.
- Večja količina veziva podaljša čas razpadnosti medtem ko večja količina razgrajevala skrajša čas razpadnosti.
- Količina uporabljenega antiadheziva nima vpliva na razpadnost tablet, pomembno pa vpliva na silo izmeta izdelane tablete iz matrične vdolbine.

Potrebno se je zavedati, da so ti sklepi postavljeni na podlagi vrste posamezne pomožne snovi (razgrajevala, veziva, antiadheziva), ki smo jih uporabili mi in ni nujno, da enaki zaključki veljajo tudi za druge kvantitativne in kvalitativne sestave. Drugačne sestavine bi se sigurno drugače obnašale, zato upravičeno pričakujemo drugačne odzive. Poleg tega ima lahko vpliv na odzive tudi učinkovina, ki je v naših eksperimentih nismo uporabljali.

V naši magistrski nalogi smo hitro ugotovili, da je načrtovanje eksperimentov izredno učinkovit pristop k razvoju novih formulacij. Do ogromne količine informacij smo prišli razmeroma hitro in z malim številom eksperimentov in v sklopu validacije modela tudi potrdili, da so teoretični odzivi modelov zanesljivi, oziroma vsaj kažejo na pravi trend. Številčno se teoretični in dejanski odzivi nekoliko razlikujejo, vendar je potrebno na vse vrednosti odzivov krušljivost, čas razpadnost in silo izmeta gledati v luči standardne deviacije. Prav tako lahko na rezultat vplivajo pogoji okolja, predvsem atmosferska vlaga in naključne ali sistemske napake. V nadaljevanju bi bilo potrebno za definiranje ustreznosti modela določiti standardno deviacijo vseh testov vrednotenja tablet (npr. test ponoviti 10x na isti seriji tablet, preferenčno s sestavo v centralni točki) in na ta način postaviti tudi numerične kriterije uspešnosti ali neuspešnosti validacije.

Za neustreznost validacije pa je lahko vzrok tudi togost modela, zaradi česar je model Načrta zmesi 2 predvidel negativne vrednosti pri prevoju z najvišjih vrednosti odziva proti najnižjim. Ta problem smo rešili na ta način, da smo v model vključili še podatke dodatnih eksperimentov in izkazalo se je, da 9-točkovni model (prej 7-točkovni) ne predvidi negativnih vrednosti in tudi bolje prilega dejanskim odzivom, čeprav pa ne daje kakšnih pomembnejših kvalitativnih informacij o obnašanju sestave. Kriterij prileganja bi bil lahko regresijski koeficient  $R^2$  iz enačbe, ki nam pove razlike med dejanskim in teoretičnim odzivom posamezne točke. V primeru, da bi 9-točkovni model izkazoval boljše prileganje eksperimentalnim točkam, bi bil ta ustreznejši. Žal v okviru te magistrske naloge validacije 9-točkovnega modela nismo izvedli. Vendar pa to hkrati pomeni, da moramo za postavitev modela izvesti več poskusov. Glede na namen je vedno potrebno poiskati kompromis med točnostjo oz. zanesljivostjo podatkov, pridobljenih bodisi iz 7-točkovnega ali 9-točkovnega modela, ter porabo virov (človeških, časa in materiala).

Ugotovili smo tudi, da antiadheziv ni kritična pomožna snov za doseg hitre razpadnosti in zadovoljive krušljivosti orodisperzibilnih tablet in da vpliva predvsem na silo izmeta. Priporočljivo bi bilo, da bi naslednjič že na začetku določili tiste parametre (bodisi formulacijske ali pa procesne), ki imajo na odzive procesa največji vpliv in slednje vključili v model, na ostale pa se ne bi več osredotočali. Mi pa smo si zaradi te začetne napake zastavili dva načrta zmesi in podvojili delo. Kljub temu smo nenamerno spoznavali tudi vplive antiadheziva na proces tabletiranja.

Navsezadnje pa ne smemo zanemariti tudi morebitnega vpliva količine polnila, ki se je razlikovala v vsaki zmesi, saj je ta komponenta vedno kompenzirala načrtno spremenjeno količino ostalih komponent, vendar pa tega nismo nikoli upoštevali in vrednotili.

## 6 LITERATURA

1. Formularium Slovenicum 3.0: Slovenski dodatek k evropski farmakopeji. Javna agencija republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Ljubljana, 2011: 142-143.
2. Aulton ME: Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 4<sup>th</sup> Ed., Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 505-512.
3. Guidance for Industry: Orally Disintegrating tablets. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2008. Dostopano na: [http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/ORALLY-DISINTEGRATING\\_TABLETS\\_FINAL\\_FDA\\_8528FNL.PDF](http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/ORALLY-DISINTEGRATING_TABLETS_FINAL_FDA_8528FNL.PDF) (junij 2017).
4. Velmurugan S, Vinushitha S: Oral Disintegrating Tablets: An Overview. KLR Pharmacy College, International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences, Vol.1, 2010: 1-2.
5. Elbary AA, Ali AA, Aboud HM: Enhanced dissolution of meloxicam from orodispersible tablets prepared by different methods. Bulletin of faculty of Pharmacy, Cairo University, 2012: 89–97.
6. Ghosh T, Ghosh A, Prasad D: A review on new generation orodispersible tablets and its future prospective. International journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2011, 3: 1-2.
7. Bandari S, Mittapalli RK, Gannu R, Rao YM: Otodispersible tablets: An Overview. Asian Journal of Pharmaceutics, 2008: 2-10.
8. Seager H: Drug-delivery Products and the Zydis Fast-dissolving Dosage Form. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1998, 50: 375-382.
9. Markl D, Zeitler JA: A review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques. Pharmaceutical Research, 2017, 34: 890-917.
10. European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe. Strasbourg, 2013.
11. Yassin S, Goodwin DJ, Anderson A, Sibik J, Wilson DI: The Disintegration Process in Microcrystalline Cellulose Based Tablets. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015, 104: 3440-3450.
12. Brniak W, Jachowicz R, Pelka P: The practical approach to the evaluation of methods used to determine the disintegration time of orally disintegrating tablets. Saudi Pharmaceutical Journal, 2015, 23: 437-443.

13. Desai PM, Liew CD, Heng PS: Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 105: 2545-2555.
14. USP, General Chapter <1217> Tablet Breaking Force, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, 2017.
15. Syed SM, Anjaneyulu MV, Anusha C, Chejeti RV: A review article on bilayer tablets. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*, 2013, 2: 417-422.
16. Sharma D, Singh G, Kumar D, Singh M: Formulation Development and Evaluation of Fast Disintegrating Tablets of Salbutamol Sulphate, Cetirizine Hydrochloride in Combined Pharmaceutical Dosage Form: A New Era in Novel Drug Delivery for Pediatrics and Geriatrics. *Journal of Drug Delivery*, 2015: 1-2.
17. Bohanec S, Rozman Peterka T, Blažič P, Jurečič R, Grmaš J, Krivec A, Zakrajšek J: Using Different Experimental Designs in Drug-Excipient Compatibility Studies During the Preformulation Development of a Stable Solid Dosage Formulation. *Acta Chim. Slov.* 2010, 57: 895-903.
18. Eriksson L, Johansson E, Kettaneh-Wold N: *Design of Experiments, Principles and Applications*, Third revised and enlarged edition, Umetrics Academy, 2008.
19. Bohanec S: Načrtovanje eksperimentov. Izročki iz predavanj pri predmetu Industrijski razvoj zdravil, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2016.
20. Gabrielsson J, Lindberg No, Palsson M: Multivariate Methods in the Development of a New Tablet Formulation: optimization and validation. *Drug development and Industrial Pharmacy*, 2004, 30.
21. Eriksson L., Johansson E., Wikstrom C.: *Mixture design—design generation, PLS analysis, and model usage*. Elsevier Science B.V., 1998.
22. Cornell JA: *Experiments with Mixtures: Designs, Models and the Analysis of Mixture Data*. 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, 2002.
23. Montgomery DC: *Design and Analysis of Experiments*. 8<sup>th</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, 2012.
24. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME: *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6<sup>th</sup> Ed. Pharmaceutical Press, London, 2009.
25. FMC Biopolymer: Avicel<sup>®</sup> PH 200. Dostopano na: <http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Products/Avicelforsoliddoseforms.aspx> (september 2017).

26. Roquette: Pearlitol<sup>®</sup>: Mannitol for pharmaceutical applications. Dostopano na: <https://www.roquette.com/pharma-pearlitol-sd> (september 2017).
27. Beneo Palatinit: GalenIQ<sup>™</sup> 721 for Direct Compression: Agglomerated isomalt. Dostopano na: [http://www.galeniq.com/Pdf/galenIQ\\_Grades/galenIQ721.pdf](http://www.galeniq.com/Pdf/galenIQ_Grades/galenIQ721.pdf) (september 2017).
28. Obreza A, Bevc B, Baumgartner S: Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravilu. Spletni učbenik za študente farmacije, industrijske farmacije in kozmetologije. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2015: 102-208.
29. Shin Etsu: Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose NF, Functional disintegrant. Specification guideline: 1-23. Dostopano na: <http://www.elementoorganika.ru/files/lhpc.pdf> (september 2017).
30. BASF: Soluble Kollidon<sup>®</sup> grades, 2004. Dostopano na: [http://www2.pharm.u-szeged.hu/phtech/tananyagok/tablettazo/Soluble\\_Kollidon.PDF](http://www2.pharm.u-szeged.hu/phtech/tananyagok/tablettazo/Soluble_Kollidon.PDF) (september 2017).
31. Ashland: Klucel<sup>™</sup> Hidroxypropylcellulose. Physical and chemical properties. Dostopano na: [http://www2.pharm.u-szeged.hu/phtech/tananyagok/tablettazo/Soluble\\_Kollidon.PDF](http://www2.pharm.u-szeged.hu/phtech/tananyagok/tablettazo/Soluble_Kollidon.PDF) (september 2017).
32. Carter J: The Role of Lubricants in Solid Oral Dosage Manufacturing. Carter Pharmaceutical Consulting. Dostopano na: <http://www.carterpharmaceuticalconsulting.com/articles/role-of-lubricants-in-solid-oral-dosage-manufacturing.html> (september 2017).