

**UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO**

**ANŽE ŠTABUC
MAGISTRSKA NALOGA
MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA FARMACIJA**

Ljubljana, 2017

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo



ANŽE ŠTABUC

**VREDNOTENJE PRETOČNOSTI IN STISLJIVOSTI IZBRANIH POLIOLOV ZA
DIREKTNO STISKANJE**

**FLOW AND COMPACTION PROPERTIES OF SELECTED POLYOLS FOR
DIRECT COMPRESSION**

Ljubljana, 2017

Magistrsko delo sem opravljjal na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Ilije Ilića,
mag.fam.

Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Iliji Iliću, mag. farm. za vse strokovne nasvete in vodila med izdelavo magistrske naloge. Zahvala tudi vsem družinskim članom za podporo v času študija. Posebna zahvala pa tebi, Zarja, brez tvoje vzpodbude in podpore bi bila študijska pot veliko težja.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo samostojno izdelal pod mentorstvom doc. dr. Ilije Ilića,
mag. farm.

Anže Štabuc

KAZALO

POVZETEK	iii
ABSTRACT	iv
SEZNAM OKRAJŠAV.....	v
1 UVOD	1
1.1 TABLETE KOT FARMACEVTSKE OBLIKE	1
1.2 IZDELAVA TABLET.....	1
1.2.1 Proces tabletiranja	2
1.2.2 Tabletirka na udarec	3
1.2.3 Rotirka.....	4
1.2.4 Direktno tabletiranje.....	4
1.3 PRETOČNE LASTNOSTI.....	5
1.3.1 Pretočni čas	5
1.3.2 Nasipni kot	5
1.3.3 Carrov indeks ter Hausnerjevo razmerje	5
1.4 STISLJIVOST	6
1.4.1 Kompresibilnost	6
1.4.2 Kompaktibilnost	8
1.5 POLIOLI.....	9
1.5.1 Sorbitol	9
1.5.2 Manitol	10
1.5.3 Maltitol	10
1.5.4 Ksilitol.....	11
1.5.5 Izomalt.....	11
2 NAMEN	13
3 MATERIALI IN METODE DELA	14
3.1 MATERIALI	14
3.1.1 Poliol	14
3.1.2 Magnezijev stearat.....	15
3.2 NAPRAVE	17
3.3 METODE DELA.....	18
3.3.1 Vrednotenje poliolov.....	18
3.3.2 Priprava in vrednotenje zmesi za tabletiranje.....	19
3.3.3 Izdelava tablet	20

3.3.4	Vrednotenje tablet	20
4	REZULTATI IN RAZPRAVA	23
4.1	Vrednotenje čistih poliolov	23
4.1.1	Vsebnost vlage	23
4.1.2	Velikost delcev	24
4.1.3	Pretočne lastnosti.....	24
4.2	Vrednotenje zmesi za tabletiranje.....	26
4.2.1	Vsebnost vlage zmesi	26
4.2.2	Pretočne lastnosti zmesi	27
4.3	Vrednotenje stisljivosti zmesi za tabletiranje	30
4.3.1	Kompresibilnost	30
4.3.2	Walkerjev model	34
4.3.3	Elastična relaksacija	37
4.4	Kompaktibilnost	39
4.4.1	Primerjava kompresibilnosti in kompaktibilnosti	43
4.5	Skupne mehanske lastnosti poliolov.....	45
5	SKLEP	47
6	LITERATURA	48

POVZETEK

Polioli so polihidrični alkoholi, ki jih pridobivamo iz sladkorjev z redukcijo aldehidne oziroma ketonske skupine in so eno najpogostejših polnil v farmacevtski industriji. Uporabljamo jih predvsem pri izdelavi tablet in žvečljivih tablet. Polnila zavzemajo precejšen delež tablet, zato je poznavanje njihovih fizikalno-kemijskih lastnosti pri izdelavi izrednega pomena. Glavni lastnosti, ključni za učinkovito tabletiranje, sta pretočnost in stisljivost. Dobro pretočna polnila zagotavljajo enakomerno polnjenje matrice in s tem enakomernost vsebnosti zdravilne učinkovine v tableti, manjše nihanje mase tablete in dobro ponovljivost tabletiranja. Stisljivost po drugi strani vpliva na izdelane tablete, da so le-te mehansko odporne na nadaljnje postopke obdelave kot npr. pakiranje ali oblaganje in seveda rokovanje s strani bolnika.

Namen magistrske je bil preučevanje primernosti petih različnih vrst poliolov kot polnil za direktno stiskanje. Znotraj vsake vrste poliolov smo analizirali vsaj dva različna podtipa izbranega poliola, tako da smo skupaj preučevali dvanaest snovi. Njihovo pretočnost smo vrednotili s pomočjo pretočnega časa ter Carrovega indeksa in stisljivost s primerjavo kompaktibilnosti in kompresibilnosti. Izdelali smo serijo tablet z naraščajočim tlakom stiskanja in jih po vrnitvi elastične deformacije vrednotili. Kompresibilnost tablet smo ocenjevali z Heckelovo in Walkerjevo metodo. Vse snovi, zmesi in tablete smo pred vrednotenjem hranili 24 ur pod kontroliranimi pogoji na sobni temperaturi in relativni vlagi 43 %, ustreznost vhodnih snovi smo preverili z analizo vsebnosti vlage.

Vsi polioli so izkazovali dobro pretočnost, ki se jim je še izboljšala ob dodatku magnezijevega stearata kot drsila. Njihova elastičnost je bila primerljiva in ni bistveno vplivala na trdnost izdelanih tablet. Največje razlike med njimi smo opazili v mejnem tlaku plastičnosti, torej tlaku, pri katerem pride do plastične deformacije snovi. Kot najbolj kompresibilni oziroma plastičen poliol se je izkazal sorbitol, kot najmanj pa manitol in deloma maltitol. Pri vrednotenju kompaktibilnosti smo ugotovili, da sorbitol tvori najtrše kompakte, zaradi česar je izmed vseh poliolov s stališča stisljivosti najbolj primeren za direktno tabletiranje.

Ugotovili smo, da so polioli dobra izbira za polnilo pri direktnem stiskanju ter da na njihovo kompaktibilnost in kompresibilnost bolj kot fizikalne lastnosti posameznega podtipa (npr. velikost delcev, oblika, površina) vpliva sama vrsta poliola.

Ključne besede: polioli, tabletiranje, pretočnost, kompaktibilnost, kompresibilnost

ABSTRACT

Polyols are polyhydric alcohols, which are prepared from sugars by reduction of their aldehyde or keton group. They are one of the most common fillers in pharmaceutical industry and are primary used in manufacturing of tablets and chewable tablets. Thus, their physico-chemical properties in tablet production are of utmost importance. The main properties that are essential for efficient tableting are flow and compaction properties. Good powder flow ensures optimum die filling, which leads to suitable content of uniformity, reduced tablet weight variation and good reproducibility of the tableting process while good compaction properties are necessary to make coherent and strong tablets for packaging, film coating or patient handling.

The purpose of this master's thesis was to study and compare flow and compaction properties of five different polyols for direct compression. We included at least two subtypes of each selected polyol, so overall twelve materials have been characterized. Powder flow was characterized as flow time and Carr's index while the compaction properties were characterized with compressibility and compatibility of the polyols. We compacted a series of tablets with increasing compaction pressure and measured their hardness, thickness, diameter and weight after elastic relaxation took place. Compressibility of the polyols was evaluated using Heckel and Walker models. All materials, tableting mixtures and tablets were kept for at least 24 h under controlled conditions (room temperature, 43 % relative humidity) and all incoming materials were checked for moisture before use.

All polyols showed good flowability, which was further improved by addition of magnesium stearate. Their elasticity was comparable and did not significantly affect the hardness of the manufactured tablets. Largest differences between polyols were observed in yield pressure, the pressure at which plastic deformation of the substance occurs. Sorbitol behaved as the most compressible and plastic polyol while mannitol and partially maltitol showed poorest compressibility. Compatibility study demonstrated that sorbitol forms the strongest compacts, making it the most suitable for direct tableting among all studied polyols.

In conclusion, polyols were found to be good fillers for direct compression. The type of the polyol had the most influence on their compaction behaviour while their physical properties (e.g. particle size, shape and surface) showed lesser effect.

Keywords: polyols, compaction, flow properties, compatibility, compressibility

SEZNAM OKRAJŠAV

CI – Carrov indeks

C_p – naklon kompaktibilnognega profila

CV – koeficient variacije

d₅₀ – srednji premer delcev

DC – (angl. direct compression) primeren za direktno tabletiranje

ER – indeks elastične relaksacije

HR – Hausnerjevo razmerje

K – Heckelov koeficient

P – tlak

P_y – mejni tlak plastične deformacije

R² – koeficient determinacije

SD – (angl. spray dried) sušen z razprševanjem

w' – Walkerjev koeficient

σ – natezna trdnost

1 UVOD

1.1 TABLETE KOT FARMACEVTSKE OBLIKE

Tablete so trdne farmacevtske oblike, ki vsebujejo enkraten odmerek ene ali več zdravilnih učinkovin. Zraven zdravilne učinkovine tableta običajno vsebuje tudi eno ali več pomožnih snovi (1, 2). Pomožna snov je vsaka sestavina zdravila, ki se uporablja v proizvodnji zdravila oziroma je v zdravilu in ni zdravilna učinkovina. Razdelimo jih v različne skupine: adjuvanti, antiadhezivi, antioksidanti, antistatiki, barvila, drsila, emolienti, emulgatorji, izotonizatorji, konzervansi, maziva, mehčala, ojačevala aromе, pigmenti, polnila, potisni plini, razgrajevala, sladila, snovi za uravnavanje pH, solubilizatorji, sredstva proti sprijemanju, sredstva za loščenje, stabilizatorji, suspendirajoča sredstva, podlage, veziva in vlažila (3).

Tablete so lahko različnih velikosti in oblik, imajo ravne ali izbočene stranice, vsebujejo lahko tudi razdelilno zarezo in oznake (2, 4). Tableta je najbolj sprejemljiva in najširše uporabljena farmacevtska oblika zaradi številnih prednosti, ki jih ima tako za uporabnika kot za proizvajalca. Prednosti za uporabnika predstavljajo peroralna aplikacija, enostavno rokovanje in ločevanje različnih tablet glede na velikost, obliko, barvo ali oznako ter s tem varno in učinkovito zdravljenje. Proizvajalcu tablete omogočijo visoko proizvodno učinkovitost ter dobro fizikalno in kemijsko stabilnost (4).

Poznamo več vrst tablet za peroralno uporabo:

- šumeče tablete
- neobložene tablete
- obložene tablete
- tablete za peroralne raztopine ali suspenzije
- gastrorezistentne tablete
- tablete s prirejenim sproščanjem
- tablete za uporabo v ustih (2).

1.2 IZDELAVA TABLET

Tablete izdelamo s stiskanjem enovite prostornine delcev v tableto med procesom tabletiranja. Za kakovostno izdelavo tablet je potrebno podrobno poznavanje posameznih snovi in zmesi za

tabletiranje, saj je proces tabletiranja najbolj odvisen od pretočnosti in stisljivosti tabletne zmesi (4).

Pretočnost snovi je odvisna predvsem od velikosti, oblike in hrapavosti delcev zmesi ter tudi drugih fizikalno kemijskih lastnosti snovi ter bistveno vpliva na enakomernost mase in s tem na enakomernost vsebnosti in vsebnost zdravilne učinkovine v tabletah. Druga pomembna lastnost tabletne zmesi je njena stisljivost. Med stiskanjem prihaja najprej do preurejanja delcev v matrici, povečevanja gostote ter delne odstranitve zraka iz matrice. Po prenehanju preurejanja nadaljnje dovajanje sile vodi do deformacije delcev (5).

Poznamo tri vrste deformacije, navedene po naraščajoči obremenitvi pri stiskanju:

- Elastična deformacija je reverzibilna, kar pomeni, da se delci trajno ne spremenijo, saj se po prenehanju delovanja sile vrnejo nazaj v osnovno obliko, pri čemer pride do pretrganja nastalih vezi med delci. V procesu tabletiranja je nezaželena.
- Plastična deformacija nastopi po prekoračitvi mejnega tlaka plastičnosti in torej sledi elastični deformaciji. Plastična deformacija je zaželena, saj zaradi trajne spremembe delcev pride do nastanka privlačnih povezav med delci snovi, ki se ohranijo tudi po prenehanju delovanja sile.
- Fragmentacija oziroma lom delcev nastane ob nadalnjem naraščanju sile. Večji delci se prelomijo na manjše, kar ustvarja nove, manjše delce z višjo specifično površino, ki s pomočjo povečanega števila kontaktnih točk omogočajo tvorbo močnejših vezi in posledično bolj kompaktne tablete (5, 6).

V zmesi potekajo procesi deformacije sočasno in so med seboj prepleteni (5).

1.2.1 Proces tabletiranja

Tabletiranje lahko razdelimo na tri zaporedne stopnje:

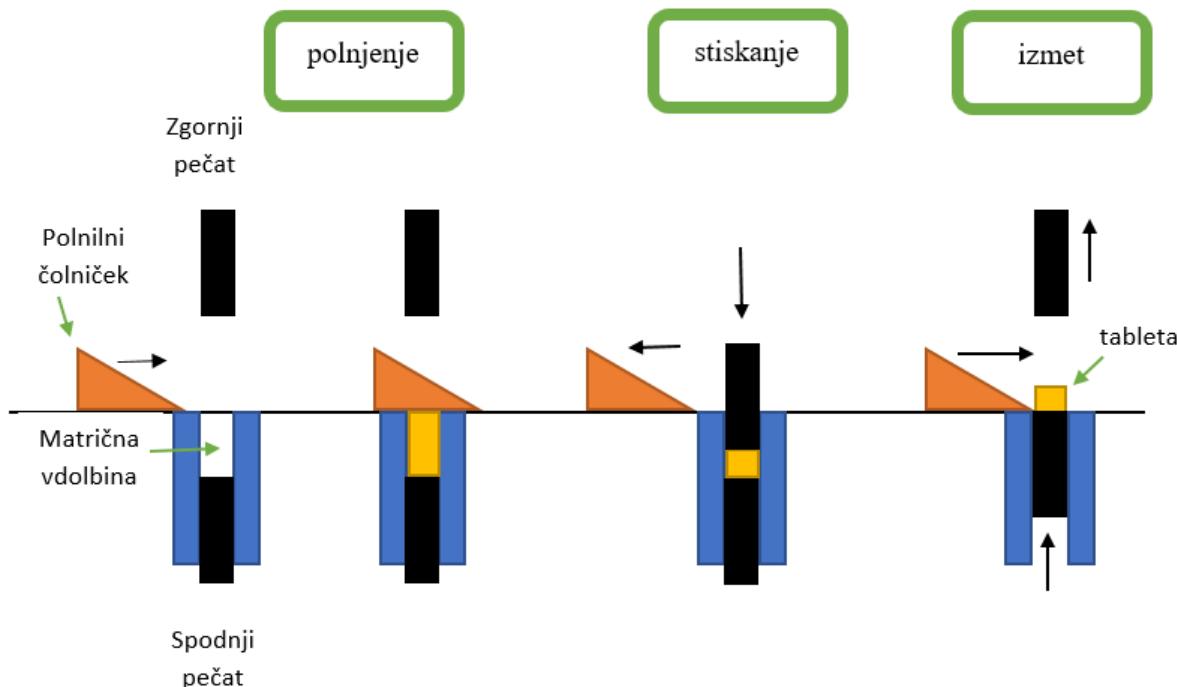
- polnjenje zmesi v matrično vdolbino
- stiskanje zmesi v trden kompakt
- izmet tablete (6, 7).

Polnjenje formulacije v matrično vdolbino se prične s spuščanjem spodnjega pečata do nastavljeni lege in predstavlja volumen matrice ter posledično uravnava maso tablete. Sledi pomik polnilnega čolnička nad matrično vdolbino in polnjenje matrice z zmesjo. Gravitacija je

primarna sila polnjenja, dodatno lahko uvedemo silo potiska s pomočjo vetrnic in čolnička za prisilno polnjenje. Na tej stopnji se zgornji pečat nahaja v najvišji legi (6, 7).

V fazi stiskanja se polnilni čolniček pomakne nazaj, istočasno se zgornji pečat začne spuščati, vstopi v matrično vdolbino in se spusti do nastavljenih lege oz. globine. V zmesi najprej pride do preurejanja delcev, kateremu sledijo elastična in plastična deformacija ter fragmentacija delcev (6, 7). Globino do katere se spusti zgornji pečat lahko nadzorujemo, z njo pa vplivamo na silo stiskanja oziroma trdnost izdelanih tablet. Spodnji pečat v tej fazi miruje (tabletirka na udarec) ali simetrično stiska s spodnje strani torej se približuje zgornjemu pečatu (rotirka) (6, 7).

Izmet tablete se začne z dvigom zgornjega pečata, kar imenujemo faza dekompresije. Sočasno se dvigne spodnji pečat do nivoja matrične mize in pri tem potisne tableto iz matrične vdolbine. Polnilni čolniček se pomakne nad matrično vdolbino in s posnemanjem odstrani tableto s površine spodnjega pečata. S spustom spodnjega pečata se začne nov cikel tabletiranja. Shematsko je proces tabletiranja prikazan na sliki 1 (6, 7).



Slika 1: Shematski prikaz poteka stiskanja tablet.

1.2.2 Tabletirka na udarec

Tabletirka na udarec je uporabna za raziskovalno delo, v industriji pa jo uporabljam predvsem v fazi razvoja zdravila. Vsebuje en komplet orodja (par pečatov in matrično vdolbino), polnilni

čolniček ter zalogovnik. Pri tabletirki na udarec nastavljamo silo stiskanja in s tem trdnost tablete, maso tablete in hitrost tabletiranja. Silo stiskanja nastavljamo z lego zgornjega pečata. Bližje kot je zgornji pečat spodnjemu, večja bo sila stiskanja in tableta bo bolj trdna. Maso tablete nastavljamo z lego spodnjega pečata. Nižje kot bo spodnji pečat v matrični vdolbini, več snovi za tabletiranje se bo napolnilo v matrično vdolbino, večja bo masa tablete. S tabletirko na udarec lahko naredimo do 200 tablet na minuto (4, 6).

1.2.3 Rotirka

Večina industrijskih tabletirk je rotirk. Rotirka vsebuje več parov pečatov in matričnih vdolbin, razporejenih v krogu. Zmogljivost rotirke je v primerjavi s tabletirko bistveno večja, saj lahko z njo v eni uri izdelamo do 300.000 tablet, odvisno od lastnosti zmesi za tabletiranje. Polnjenje poteka na statični polnilni enoti, mimo katere se gibljejo pečati in matrične vdolbine. Stiskanje je v primerjavi s tabletirko na udarec bolj enakomerno, saj pri rotirki stisneta snov za tabletiranje oba pečata in ne samo eden. Stiskanje poteka v dveh fazah. V fazi predstiskanja odstranimo ujet zrak, kar prepreči kasnejšo laminacijo tablete, v fazi stiskanja pa pod višjim tlakom pride do nastanka tablete (6).

1.2.4 Direktno tabletiranje

Glede na pripravo zmesi za tabletiranje ločimo dve metodi tabletiranja. Z direktnim tabletiranjem stiskamo zmes prahov brez predhodne obdelave, lahko pa zmes prahov predhodno obdelamo z granuliranjem, s čimer običajno zagotovimo boljšo pretočnost in stisljivost zmesi (8).

Koraki v procesu direktnega tabletiranja so v primerjavi z vlažno granulacijo le mešanje zdravilne učinkovine s pomožnimi snovmi in stiskanje. Zaradi odsotnosti vode (vlaženje) in visokih temperatur (sušenje) pri tem tehnološkem postopku je direktno tabletiranje primerno za tabletiranje termolabilnih in na vlogo občutljivih snovi. Prav tako je metoda stroškovno ugodnejša (8), zaradi tega predstavlja direktno tabletiranje najbolj zaželen način izdelave tablet.

Pri direktnem tabletiranju je največji izziv izbira ustrezne pomožne snovi, saj morajo le – te kompenzirati slabe pretočne lastnosti in slabo stisljivost ostalih komponent, predvsem zdravilne učinkovine. Poleg teh lastnosti sta pomembni tudi distribucija delcev pomožnih snovi, da med procesom ne prihaja do segregacije, ter nasipna gostota, ki se nanaša na polnjenje matrične vdolbine med tabletiranjem (8).

1.3 PRETOČNE LASTNOSTI

Pretočnost je ena izmed najbolj pomembnih lastnosti tabletne zmesi. Vpliva na maso in enakomernost mase izdelanih tablet in s tem na vsebnost zdravilne učinkovine v tabletah. Pretočnost lahko izmerimo s številnimi farmakopejskimi metodami, kot so merjenje pretočnega časa, nasipnega kota, s pomočjo Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja (5, 9, 10).

1.3.1 Pretočni čas

Test merjenja pretočnega časa meri čas, ki ga potrebujejo trdni delci, da stečejo skozi pokončno stoječ lij predpisanih dimenzij. V lij, kateremu zapremo spodnjo odprtino, vsujemo znano količino vzorca, odpremo odprtino in izmerimo čas, ki ga vzorec potrebuje, da v celoti steče skozi lij. Merjenje ponovimo vsaj trikrat in rezultate preračunamo na 100 g vzorca. Končni rezultat podamo kot aritmetično sredino meritev, če se ne razlikujejo za več kot 10 %. V primeru, da se meritve razlikujejo za več kot 10 %, rezultat podamo kot interval ali kot neskončen pretočni čas, če vzorec snovi ni v celoti stekel skozi lij (9).

1.3.2 Nasipni kot

Farmakopeja predpisuje več metod merjenja nasipnega kota. Najpogostejša metoda je merjenje statičnega nasipnega kota, torej kota med poševno stranico stožca in podlago. Težave pri omenjeni metodi predstavljajo segregacija prahov, način nasutja snovi ter vrh stožca, ki se lahko pri nasutju poruši (10). Velja, da imajo snovi z izmerjenim kotom, večjim od 50° , slabe pretočne lastnosti, snovi s kotom blizu 25° pa izvrstne pretočne lastnosti (11).

1.3.3 Carrov indeks ter Hausnerjevo razmerje

Pri določitvi Carrovega indeksa (CI) in Hausnerjevega razmerja (HR) gre za podobni metodi, s katerima določamo pretočnost prahov in delcev na podlagi razmerja med nasipnim in zbitim volumenom. Meritev gostot poteka v valju, v katerega počasi nasujemo določeno količino snovi. Odčitamo volumen in valj stresamo glede na predpisano količino stresljajev ter ponovno odčitamo volumen. Izračunamo razmerje med začetnim nasipnim volumenom in končnim zbitim volumenom ter tako dobimo rezultat, iz katerega lahko sklepamo na pretočnost snovi. Manjši kot je dobljen rezultat, boljša bo pretočnost snovi (10).

1.4 STISLJIVOST

Stisljivost prahov lahko razdelimo v dva ločena pojma: kompresibilnost in kompaktibilnost. Kompresibilnost opišemo kot zmožnost deformacije delcev pod tlakom oziroma zmožnost zmanjševanja volumna prahov ali poroznosti pri povečevanju tlaka. Kompaktibilnost pa opišemo kot sposobnost zmesi za tvorbo mehansko trdega kompakta z nastankom vezi med posameznimi delci. Med tabletiranjem pride najprej do preurejanja delcev ter posledično zmanjševanja volumna, nato pa do deformacije in tvorbe povezav med posameznimi delci (5, 12).

1.4.1 Kompresibilnost

Kompresibilnost je zmožnost deformacije delcev pod dovedenim tlakom stiskanja. Najlažje jo opišemo s pomočjo matematičnih modelov, kot sta Heckelov in Walkerjev model, s katerima vrednotimo plastičnost, ter z indeksom elastične relaksacije (ER), s katerim vrednotimo elastičnost zmesi za tabletiranje (13).

1.4.1.1 Heckelov model

Po Heckelovem modelu (*enacba 1*), ki opisuje premico z naklonom K , predpostavljam, da se poroznost prahov med stiskanjem zmanjšuje po kinetiki prvega reda (14).

$$-\ln \varepsilon = \ln \left(\frac{1}{1 - D} \right) = K \cdot P + A \quad /Enačba\ 1/$$

Kjer je ε poroznost; D relativna gostota tablete pri tlaku P ; P tlak stiskanja v MPa; A konstanta, pridobljena iz presečišča ekstrapoliranega dela premice z osjo y; K naklon premice, ki predstavlja Heckelov koeficient.

Heckelov koeficient predstavlja numerično merilo kompresibilnosti oz. plastičnost snovi ter omogoča izračun mejnega tlaka plastičnosti po *enacbi 2* (5).

$$P_y = \frac{1}{K} \quad /Enačba\ 2/$$

Kjer je P_y mejni tlak plastičnosti in K Heckelova konstanta.

P_y oz. mejni tlak plastičnosti predstavlja tlak, pri katerem pride do plastične deformacije snovi. Mehkejše snovi, kjer pride do plastične deformacije pri nižjih tlakih, bodo imele nizek P_y in visok K , pri trših in manj plastičnih snoveh pa bo ravno obratno (5).

1.4.1.2 Walkerjev model

Walkerjev model lahko prav tako kot Heckelov model uporabimo za meritve kompresibilnosti zmesi. V praksi uporabljamo modificirano Walkerjevo enačbo, ki opisuje logaritemski odnos med tlakom in specifičnim volumnom tablete (15, 16).

$$V' = w' \cdot \log P + V'_{sp} \quad /Enačba\ 3/$$

Kjer je V' specifični volumen tablete; w' konstanta Walkerjev koeficient; P tlak stiskanja in V'_{sp} specifični volumen pri tlaku 1 MPa.

Tako kot s Heckelovim koeficientom tudi z Walkerjevim koeficientom opisujemo kompresibilnost oz. plastičnost snovi. Snovi, ki se bolj plastično deformirajo, imajo višji Walkerjev koeficient in obratno (5).

Heckelov ali Walkerjev model lahko izvedemo z izvenmatrično metodo (»out-die«) ali znotrajmatrično metodo (»in-die«). Znotrajmatrična metoda je enostavnejša in hitrejša, saj z ustreznou instrumentacijo tabletirke omogoča merjenje spremembe volumna formulacije v odvisnosti od tlaka stiskanja znotraj enega cikla stiskanja. Merjenje poteka v zelo kratkih intervalih, na ta način pa dobimo profil stiskanja iz stiskanja ene same tablete. Pri izvenmatrični metodi moramo stisniti večje število tablet pri različnih tlakih stiskanja. Ena tableta pri tej metodi predstavlja le eno točko v profilu stiskanja. Prednost izvenmatrične metode je, da upošteva vpliv elastične relaksacije po končanem tabletiranju, s čimer lahko ločimo med plastičnostjo in elastičnostjo zmesi (12).

1.4.1.3 Indeks elastične relaksacije

Uporaba indeksa elastične relaksacije (ER) nam poda oceno elastičnosti zmesi. Najpogosteje za izračun uporabljamo enačbo, ki sta jo opisala Armstrong in Haines-Nutt (*enačba 4*) (17). Z njo vrednotimo raztezek tablete v aksialni smeri, zanemarimo pa relaksacijo v radialni smeri, saj je le-ta bistveno manjša od tiste v aksialni (12, 18).

$$ER = \frac{h - h_0}{h_0} \cdot 100 \quad /Enačba\ 4/$$

Kjer je ER indeks elastične relaksacije; h debelina tablet po določenem času; h_0 najmanjša debelina tablete med stiskanjem.

Večji kot je ER , bolj je snov elastična, in obratno je snov z nižjim ER manj elastična.

1.4.2 Kompaktibilnost

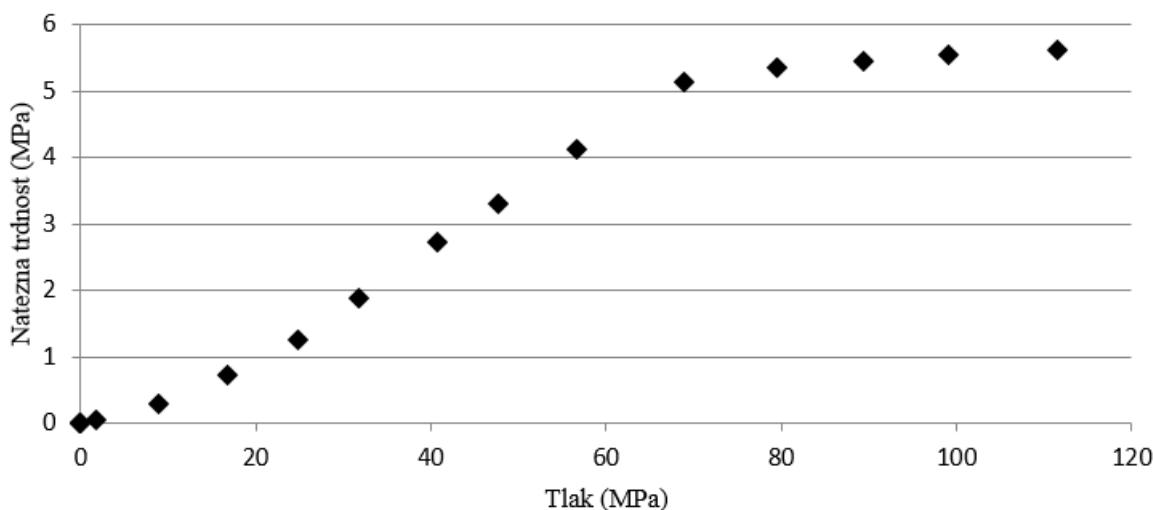
Kompaktibilnost zmesi se nanaša na zmožnost tvorbe mehansko trdega kompakta. Tableta nastane, ko se delci med procesom stiskanja toliko približajo drug proti drugemu, da se pričnejo tvoriti privlačne povezave med posameznimi delci. Pri stiskanju suhih trdnih delcev so najpogosteje povezave med delci medmolekulske sile in tvorba snovnih mostičkov. Med medmolekulske sile uvrščamo van der Waalsove, vodikove in elektrostatske sile. Van der Waalsove sile so najpogosteje in nastajajo med dvema nepolarnima molekulama. Pri snoveh, ki vsebujejo polarne skupine, k trdnosti tablet veliko pripomorejo tudi vodikove vezi. Vodikova vez nastane med elektronegativnim atomom in vodikom, vezanim na močno elektronegativen atom, na primer fluor, kisik ali dušik. Elektrostatske sile so šibkejše in za trdnost tablete manj pomembne (4). Snovni mostiček predstavlja trdno povezavo med delci in nastane, ko se pri visokih tlakih pojavi taljenje na površini delcev, kar pri prenehanju obremenitve in strjevanju povzroči nove povezave (4, 19). Možna, vendar manj pomembna povezava med delci pri tabletiranju, je tudi mehanska zagozditev delcev, ki je značilna za delce hrapavih in nepravilnih oblik (20).

Parameter, s katerim najenostavneje ocenimo kompaktibilnost, je trdnost tablete. Trdnost tablete nam pove, kolikšno silo moramo dovesti, da tableta poči po premeru. Tablete se med seboj razlikujejo po premeru, obliki in velikosti, zato je smiselna normalizacija na dimenzije tablete. Po *enacbi 5* izračunamo natezno trdnost tablete (13, 21).

$$\sigma = \frac{2 \cdot H}{\pi \cdot D \cdot h} \quad /Enačba 5/$$

Kjer je σ natezna trdnost tablete; H trdnost tablete; D premer tablete in h debelina tablete.

Kompaktibilnost grafično opišemo s kompaktibilnostnim profilom, ki predstavlja odvisnost natezne trdnosti od tlaka stiskanja in je predstavljen na sliki 2. Dobimo profil s spodnjo in zgornjo mejo trdnosti ter srednjim linearnim delom. Za oceno kompaktibilnosti je pomemben linearni del, iz katerega dobimo naklon (C_p), ki omogoča primerjavo kompaktibilnosti posameznih materialov med seboj. Večji kot je C_p , večja je natezna trdnost in kompaktibilnost materiala (13).

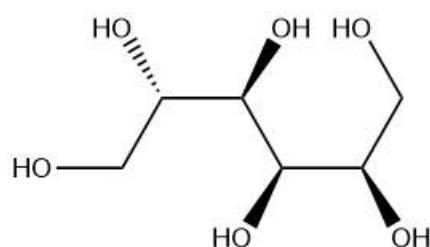


Slika 2: Primer kompaktibilnostnega profila za snov Neosorb DC 300.

1.5 POLIOLI

Poliole zelo pogosto uporabljamo kot polnila v farmacevtski industriji. Zaradi dobrih fizikalno kemijskih lastnosti so primerni za direktno tabletiranje. So polihidrični alkoholi, ki jih pridobivamo iz sladkorjev z redukcijo aldehidne oziroma ketonske skupine. Redukcijo opravimo z encimsko reakcijo, fermentacijo, katalitično hidrogenacijo oziroma s kombinacijo naštetih procesov. So sladkega okusa, vendar ne zvišajo ravni krvnega sladkorja, zato so ustreznih tudi za diabetike (22, 23).

1.5.1 Sorbitol

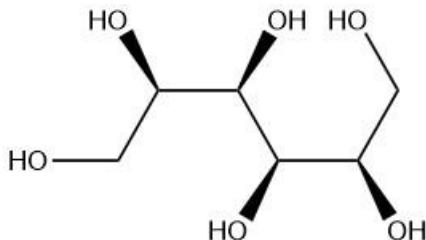


Slika 3: Struktorna formula sorbitola.

Sorbitol (slika 3) je bel ali skoraj bel kristaliničen prah in je higroskopen izomer manitola. Lahko se nahaja tudi v obliki zrnč ali kosmičev in je brez vonja. V farmacevtskih izdelkih ga uporabljamo kot polnilo, mehčalo in stabilizator (3). Primeren je za direktno tabletiranje. Najpogosteje ga uporabljamo pri izdelavi žvečljivih tablet in tablet za uporabo v ustni votlini (npr. orodisperzibilne tablete), saj daje hladilen občutek in ima sladek okus. Industrijsko ga pridobivamo s katalitično hidrogenacijo glukoze v prisotnosti niklja ali bakra (8). Poznamo

amorfni sorbitol in več različnih kristaliničnih polimorfnih oblik sorbitola. Za direktno tabletiranje uporabljamo predvsem γ -sorbitol, ki je tudi najstabilnejša polimorfna oblika (23).

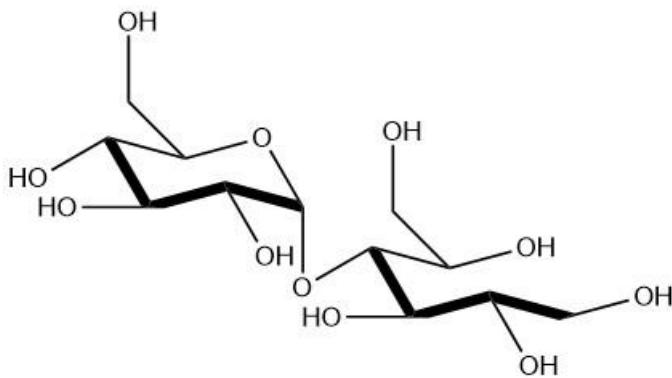
1.5.2 Manitol



Slika 4: Strukturna formula manitola.

Manitol (slika 4) je bel kristaliničen prah brez vonja in s hladilnim občutkom v ustih, zato je primeren predvsem kot polnilo in sladilo za izdelavo tablet ali kapsul. Za razliko od sorbitola je manitol nehigroskopen, zato je primeren za izdelavo zdravil, ki vsebujejo na vlago občutljive zdravilne učinkovine. Uporabljamo ga tudi pri izdelavi diabetičnih zdravil, saj ne povzroča dviga krvnega sladkorja (24, 25). Industrijsko ga pridobivamo s katalitično hidrogenacijo iz glukoze in fruktoze (23).

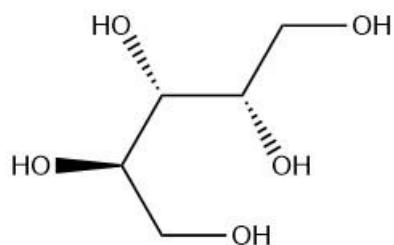
1.5.3 Maltitol



Slika 5: Strukturna formula maltitola.

Maltitol (slika 5) je bel ali skoraj bel kristaliničen prah, ki je dobro topen v vodi (26). Uporabljamo ga kot polnilo, snov za oblaganje in granuliranje, sladilo, suspendirajoče sredstvo in zgoščevalo. Pridobivamo ga s hidrogeniranjem iz maltoze. Je disaharid zgrajen iz sorbitola in glukoze, ki sta med seboj povezana z 1,4- α glukozidno vezjo (3).

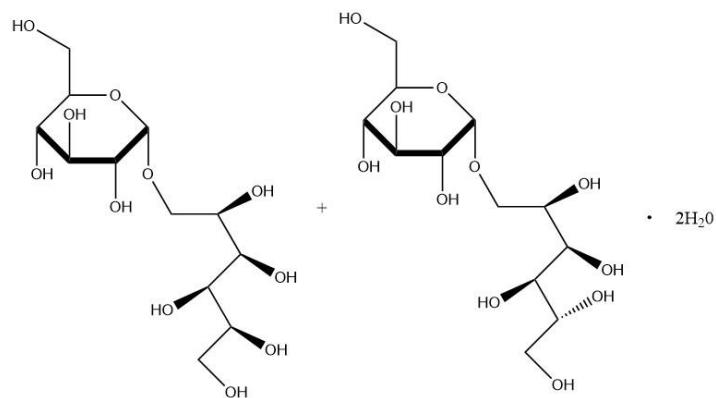
1.5.4 Ksilitol



Slika 6: Strukturna formula ksilitola.

Ksilitol (slika 6) je bel kristaliničen prah, ki ima hladilen učinek in je podobne sladkosti kot saharoza. V farmacevtski industriji ksilitol uporabljammo kot sladilo v tabletah, žvečljivih tabletah, sirupih ter oblogah za prikrivanje neprijetnega okusa in kot polnilo pri izdelavi tablet in kapsul. Uporaben je tudi kot vlažilo v dermalnih kozmetičnih izdelkih, konzervans in stabilizator (3).

1.5.5 Izomalt



Slika 7: Strukturna formula izomalta.

Izomalt (slika 7) je zmes dveh stereoizomerov *6-O-* α *-D-glukopiranozil-D-sorbitol* (GPS) in *1-O-* α *-D-glukopiranozil-D-manitol dihidrat* (GPM) in je edini poliol pridobljen iz saharoze. Njegove prednosti pred drugimi sladkorji so nekariogenost, nizka energijska vrednost in odpornost na kemijsko razgradnjo zaradi stabilne glikozidne vezi (27, 28).

Pregled lastnosti in posebnosti posameznih poliolov je prikazan v preglednici I.

Preglednica I: Pregled lastnosti izbranih poliolov (3, 29).

Poliol	Empirična formula	Sladkost v primerjavi s saharozo	Uporaba v farmacevtski industriji	Posebnosti
sorbitol	C ₆ H ₁₄ O ₆	0,5 – 0,6	polnilo, stabilizator, sladilo, vlažilo, mehčalo	negativna entalpija raztopljanja, higroskopnost
manitol	C ₆ H ₁₄ O ₆	≈ 0,5	polnilo, sladilo, izotonizator	negativna entalpija raztopljanja, nehigroskopnost
maltitol	C ₁₂ H ₂₄ O ₁₁	≈ 1	pomožna snov za oblaganje, polnilo, sladilo, suspendirajoče sredstvo, zgoščevalo	široka uporabnost, nizek glikemični indeks
ksilitol	C ₅ H ₁₂ O ₅	≈ 1	pomožna snov za oblaganje, polnilo, vlažilo, sladilo, emolient, stabilizator, konzervans	negativna entalpija raztopljanja, zmersko higroskopen
izomalt	C ₁₂ H ₂₄ O ₁₁ C ₁₂ H ₂₄ O ₁₁ · 2H ₂ O	0,5 – 0,6	polnilo, pomožna snov za oblaganje	zmes dveh disaharidov, glede na njuno razmerje se spreminja topnost

2 NAMEN

Tableta je najbolj razširjena in najbolj sprejemljiva farmacevtska oblika. Za izdelavo tablet je direktno tabletiranje metoda izbire, kar pa zahteva dobre pretočne lastnosti in stisljivosti polnil, ki jih uporabljamo za direktno tabletiranje. S tem namenom bomo v okviru magistrske naloge preučili poliole, sladkorne alkohole, ki so pogosto uporabljeni polnila pri direktnem tabletiranju. Izbrali bomo pet poliolov: sorbitol, manitol, maltitol, ksilitol in izomalt. Sorbitol smo preučevali s podtipoma Neosorb 20/60 in Neosorb DC 300, manitol s Pearlitol SD100, Pearlitol SD 200 in Pearlitol SD 300, maltitol s Sweetpearl P 200 in Sweetpearl P 300 DC, ksilitol s Xylisorb 100 DC in Xylitab 200 ter izomalt s GalenIQ 720, GalenIQ 721 in Isomalt 100 DC.

Vsem preučevanim poliolom bomo najprej s sejalno analizo določili velikost in porazdelitev velikosti delcev, izmerili bomo tudi pravo gostoto in vsebnost vlage, kot rezultat izgube mase pri sušenju. Pretočne lastnosti bomo določili z merjenjem pretočnega časa in izračunom Carrovega indeksa. Merjenje pretočnih lastnosti bomo ponovili še na zmesi za tabletiranje, ki bo sestavljena iz 99,5 % izbranega poliola (polnilo) in 0,5 % magnezijevega stearata (drsilo).

Vsem izdelanim zmesem poliolov bomo določili stisljivost. Kompresibilnost zmesi bomo preverili z uporabo izvenmatričnega Heckelovega in Walkerjevega modela. Elastičnost polnil bomo ocenjevali z indeksom elastične relaksacije, kompaktibilnost izdelanih tablet pa s kompaktibilnostnim profilom.

Med seboj bomo primerjali pretočnost in stisljivost tako posameznih poliolov, kot tudi podtipe istega poliola. Ugotoviti želimo, kateri poliol je najbolj primeren za direktno stiskanje, torej vsebuje tako dobro pretočnost kot dobro stisljivost.

3 MATERIALI IN METODE DELA

3.1 MATERIALI

3.1.1 Polioli

Pri raziskovalnem delu smo uporabljali pet vrst poliolov različnih proizvajalcev. V preglednici II so navedeni uporabljeni polioli z njihovim komercialnim imenom ter proizvajalcem izbranega poliola. V preglednici III so prikazane fizikalne lastnosti poliolov, ki so bile navedene s strani proizvajalca.

Preglednica II: Preučevani polioli, njihovo komercialno ime in proizvajalec.

Poliol	Komercialno ime	Proizvajalec
sorbitol	Neosorb 20/60	Roquette
	Neosorb 300 DC	
maltitol	Sweetpearl P 200	Roquette
	Sweetpearl P 300 DC	
manitol	Pearlitol 100 SD	Roquette
	Pearlitol 200 SD	
	Pearlitol 300 DC	
ksilitol	Xylisorb 100 DC	Danisco
	Xylitiab 200	
izomalt	Isomalt 100 DC	Beneo-Palatinit GmbH
	GalenIQ 720	
	GalenIQ 721	

Izbrani vrsti sorbitola podjetja Roquette, Neosorb 20/60 in Neosorb 300 DC, vsebujeta kristaliziran γ -sorbitol, ki se uporablja za direktno tabletiranje. Razlikujeta se po povprečni velikosti delcev in sicer je po specifikaciji d_{50} Neosorba 20/60 650 μm , Neosorba 300 DC pa 300 μm (23, 24, 29).

Pearlitol 100 SD, 200 SD in 300 DC so podtipi manitola, za katere proizvajalec navaja, da so primerni za direktno tabletiranje. Med seboj se razlikujejo glede na velikost delcev, njihovi d_{50} so po podatkih proizvajalca 100 μm , 180 μm in 250 μm (30, 31).

Xylisorb DC je granuliran ksilotol podjetja Roquette, ki je posebno primeren za direktno tabletiranje žvečljivih tablet (32). Xylitab 200 podjetja Danisco vsebuje poleg ksilitola še 2,0 % karboksimetil celuloze kot veziva in razgrajevala (23, 29).

Maltitol smo preučevali v dveh produktih podjetja Roquette. Sweetpearl P 300 DC s specifikacijsko vrednostjo d_{50} okrog 300 μm je po podatkih proizvajalca bolj primeren za direktno tabletiranje kot P 200 (d_{50} okrog 200 μm) (33).

GalenIQ 720 in GalenIQ 721 vsebujeta aglomeriran izomalt primeren za direktno tabletiranje. Med seboj se razlikujeta v razmerju GPS:GPM in sicer ima GalenIQ 720 razmerje GPS:GPM 1:1, GalenIQ 721 pa 3:1. Sicer imata podobno d_{50} med 220 in 260 μm (34).

3.1.2 Magnezijev stearat

Pri delu smo uporabljali magnezijev stearat proizvajalca FACI (Genova, Italija). Magnezijev stearat je antiadheziv, ki preprečuje lepljenje zmesi za tabletiranje na pečate tabletirke in matrično vdolbino ter zmanjša trenje med tabletirko in tabletno zmesjo.

Preglednica III: Vrednosti fizikalnih lastnosti preučevanih poliolov po navedbah proizvajalcev (29 – 36).

Poliol	Podtip	d_{50} (μm)	Pretočni čas (s/100 g)	CI (%)	Nasipna gostota (g/ml)	Zbita gostota (g/ml)
sorbitol	Neosorb 20/60	650	11	13,35	0,61	0,70
	Neosorb P300 DC	300	9	7,08	0,53	0,57
manitol	Pearlitol 100 SD	100	6	15,79	0,48	0,57
	Pearlitol 200 SD	180	5	12,28	0,50	0,57
	Pearlitol 300 DC	250	7	10,14	0,62	0,69
maltitol	SweetPearl P 200	200	/	/	/	/
	Sweet Pearl P 300 DC	300	7	4,41	0,65	0,68
ksilitol	Xylisorb 100 DC	/	/	/	/	/
	Xylitab 200	220	/	/	/	/
izomalt	GalenIQ 720	200	/	10,00	0,40	0,40
	GalenIQ 721	180	/	10,00	0,45	0,45
	Isomalt 100 DC	/	/	/	/	/

/ Podatki niso bili dostopni s strani proizvajalca.

3.2 NAPRAVE

Pri raziskovalnem delu magistrske naloge smo uporabljali naslednje naprave:

Tehnica, Sartorius AX224 (220 g, 0,1 mg), Nemčija

Tehnica Sartorius CPA4202S (4200 g, 0,01 g) Nemčija

Vibracijski sejalnik in sita, Retsch AS 200 basic, Nemčija

Naprava za določanje zbitega volumna, VanKel model 50-1100, North Carolina, ZDA

Helijev piknometer, AccuPyc 1330, Micromeritics, Norcross, ZDA

Termo-gravimetrična tehnica, Büchi moisture analizer B-302, Švica

Laboratorijski mešalnik, Bioengineering Inversina z 1,5 L posodo in nerjavnega jekla, Švica

Instrumentirana tabletirka na udarec, Killian SP300, IMA, Nemčija

Mikrometer, serija 103-137, Mitutoyo, Japonska (25 mm, 0,01 mm)

Naprava za merjenje trdnosti, VK 200, tablet hardness tester, Vanderkamp, New Jersey, ZDA

3.3 METODE DELA

3.3.1 Vrednotenje poliolov

Vsem poliolom smo določili osnovne fizikalno kemijske lastnosti med katere spadajo: velikost delcev, pretočni čas skozi odprtino, nasipno in zbito gostoto ter vsebnost vlage. Enakomerne pogoje analize za vse vzorce smo zagotovili s hrambo vzorcev v eksikatorju na sobni temperaturi pri 43 % vlažnosti, kar smo dosegli z uporabo nasičene raztopine kalijevega karbonata. Vzorce smo pred analizo hranili v eksikatorju vsaj 24 ur.

3.3.1.1 Velikost in porazdelitev velikosti delcev

Velikost delcev smo določili na vibracijskem sejalniku AS 200, Retsch (Nemčija). Sejalno analizo za Neosorb 20/60 in Izomalt DC 100 smo izvedeli na velikih sitih velikosti 180, 250, 355, 500, 710 in 1000 µm in s približno 50 g snovi. Za preostale poliole smo uporabili mala sita velikosti 50, 63, 80, 100, 125, 160, 200, 250 315, 400 in 500 µm v katera smo natehtali približno 10 g snovi. Sejanje smo izvajali 15 minut pri amplitudi 50. Po končanem sejanju smo stehtali posamezna sita in iz razlike med polnim in praznim sitom določili delež snovi na posameznem situ ter srednji premer delcev (d_{50}). Prav tako smo po *enacbi 6* izračunali koeficient variacije (CV), ki vrednoti širino porazdelitve delcev.

$$CV = \frac{d_{84} - d_{16}}{2 \cdot d_{50}} \quad /Enačba 6/$$

Kjer je CV koeficient variacije; d_{84} premer od katerega je manjših 84 % delcev; d_{16} premer, od katerega je manjših 16 delcev in d_{50} srednji premer delcev.

3.3.1.2 Vsebnost vlage

Vsebnost vlage smo določali kot izgubo vlage pri sušenju. Na tehnici smo natehtali približno 2 g vzorca. Za sorbitol, manitol, maltitol in ksilitol smo uporabili sušenje pri 85 °C do konstantne mase. Izomalt smo sušili pri 55 °C 30 minut, saj je pri višji temperaturi 85 °C izhajala kristalno vezana voda. Analizo smo izvedli s termo-gravimetrično tehnicco Büchi moisture analyser B-320 (Švica) in dobili rezultate v odstotkih izgubljene mase.

3.3.1.3 Pretočni čas

V pokončno stoječ steklen lij, kateremu smo zaprli spodnjo odprtino, smo nasuli najmanj 50 g proučevanega praška in izmerili čas, ki je bil potreben, da je vsa snov stekla iz lija. Merjenje pretočnega časa smo ponovili vsaj šestkrat in najbolj odstopajoče rezultate zanemarili. Dobili

smo tri meritve, ki so najmanj odstopale od povprečne vrednosti izmerjenih časov. Rezultate smo podali kot povprečje meritev v s/100 g na desetinko sekunde natančno.

3.3.1.4 Nasipna in zbita gostota

Za določitev nasipne in zbite gostote smo uporabili plastični valj z volumnom 100 ml. Vanj smo previdno vsuli preučevani poliol in mu na desetinko mililitra natančno odčitali nasipni volumen. Iz nasipnega volumna in mase smo po *enačbi 7* izračunali nasipno gostoto.

$$\rho_n = \frac{m}{V_n} \quad /Enačba 7/$$

Kjer je ρ_n nasipna gostota; m masa proučevane snovi in V_n nasipni volumen.

Valju smo pokrili odprtino in izvedli 1250 udarcev z napravo za določanje zbitega volumna VanKel (ZDA). Odčitali smo zbiti volumen in po *enačbi 8* izračunali zbito gostoto.

$$\rho_z = \frac{m}{V_z} \quad /Enačba 8/$$

Kjer je ρ_z zbita gostota; m masa proučevane snovi in V_z zbiti volumen.

Rezultate smo podali kot povprečje treh meritev. Rezultate nasipne in zbite gostote smo nato uporabili pri izračunu Carrovega indeksa.

$$CI = \frac{\rho_z - \rho_n}{\rho_z} \cdot 100 \quad /Enačba 9/$$

Kjer je CI Carrov indeks.

3.3.2 Priprava in vrednotenje zmesi za tabletiranje

Zmes za tabletiranje smo pripravili v razmerju 99,5 % m/m poliola in 0,5 % m/m magnezijevega stearata. Snovi smo natehtali na precizni tehnicni in jih prenesli v posodo z volumnom 1,5 l, katero smo vstavili v mešalnik. Mešanje s Paul Schatzovim gibanjem smo izvajali 2 minuti pri hitrosti vrtenja 60 obratov na minuto. Zmes smo nato vsaj 24 ur hranili v eksikatorju na sobni temperaturi in pri 43 % vlagi. Takšno shranjevanje je zagotovljalo enake pogoje pri vrednotenju vseh zmesi za tabletiranje.

Po vsaj 24 urnem hranjenju zmesi v eksikatorju smo zmesi za tabletiranje izmerili pretočni čas, zbito in nasipno gostoto in vsebnost vlage, ki smo jo določali pred in po tabletiranju. Postopki vrednotenja so opisani v poglavju *3.3.1 vrednotenje poliolov*. Vsem zmesem smo pred tabletiranjem izmerili tudi pravo gostoto s helijevim piknometrom AccuPyc 1330,

Micrometrics (ZDA). S helijev piknometrom smo trikrat izmerili prostornino in nato izračunali pravo gostoto zmesi. Rezultate smo podali kot povprečje meritev v g/ml.

3.3.3 Izdelava tablet

Tabletiranje smo izvedli s tabletirko Killian SP300 (Nemčija) z ravnimi pečati Euro B premera 12 mm brez zaobljenega roba. Pred samim tabletiranjem smo nastavili hitrost tabletiranja na 25 tablet/minuto in lego spodnjega pečata tako, da smo dobili tablete z maso približno 500 mg. S premikanjem zgornjega pečata navzdol smo določili najnižji tlak, pri katerem smo izdelali tablete z dovolj veliko mehansko trdnostjo za nadaljnje vrednotenje. Vsako naslednjo tableto smo stisnili pri višjem tlaku, ki je konstantno naraščal do maksimalnega tlaka stiskanja 260 MPa. Vsako ustrezeno tableto smo oštevilčili z zaporedno številko s svinčnikom ter za vsako tableto zapisali položaj obeh pečatov, silo na zgornjem in spodnjem pečatu ter silo izmeta. Neustrezne tablete smo izločili takoj po tabletiranju.

3.3.4 Vrednotenje tablet

Izdelane tablete smo tako kot čiste poliole in zmes za tabletiranje pred vrednotenjem 24 ur hranili v eksikatorju s 43 % vlago na sobni temperaturi. Tabletam smo nato izmerili maso, debelino, premer in trdnost.

3.3.4.1 Masa tablet

Maso smo določili na analitski tehnici Sartorius AX224 (Nemčija). Tablete smo stehtali na 0,1 mg natančno.

3.3.4.2 Debeline in premer tablet

Za meritev debeline in premera tablet smo uporabili mikrometer Mitutoyo (Japonska). Meritev smo izvedli na 0,005 mm natančno.

3.3.4.3 Trdnost tablet

Tablete smo položili na napravo za merjenje trdnosti VK 200, Vanderkamp (ZDA), ki je izmerila silo, potrebno za prelom tablete. Rezultate smo podali v N.

3.3.4.4 Stisljivost tablet

Dobljene rezultate vrednotenja tablet smo uporabili za izračun izvenmatričnega Heckelovega in Walkerjevega modela, indeksa elastične relaksacije in natezne trdnosti. Iz Heckelovih in

Walkerjevih ter kompaktibilnostnih profilov smo s pomočjo linearne regresije pridobili ustrezene parametre stiskanja oz. koeficiente. Pri vrednotenju stisljivosti smo uporabili enačbe 1 – 5 ter 11 – 17, ki so podrobno predstavljene v preglednicah IV – VII.

Preglednica IV: Enačbe potrebne za izračun Heckelovega modela.

Heckelov model (14)		
Površina pečata /Enačba 11/	$S = \frac{r_{peč}^2 \cdot \pi}{(1000^{-3})^2}$	S – površina pečata (m^2) $r_{peč}$ – polmer pečata (mm)
Tlak stiskanja /Enačba 12/	$P = \frac{F}{S \cdot 1000}$	P – maksimalen tlak stiskanja (MPa) F – maksimalna sila na zgornjem pečatu (kN)
Volumen tablete /Enačba 13/	$V_{tab} = \left(\frac{D}{2}\right)^2 \cdot \pi \cdot h \cdot 0,001$	V_{tab} – volumen tablete D – premer tablete (mm) h – debelina tablete (mm)
Gostota tablete /Enačba 14/	$\rho_{tab} = \frac{m}{1000 \cdot V_{tab}}$	ρ_{tab} – gostota tablete (g/ml) m – masa tablete (mg)
Poroznost tablete /Enačba 15/	$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{tab}}{\rho_{prava}}$	ε – poroznost (/) ρ_{prava} – prava gostota zmesi (g/ml)
Heckelova enačba /Enačba 1/	$-\ln \varepsilon = \ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = K \cdot P + A$	K – Heckelov koeficient (MPa^{-1}) A – presečišče premice z ordinatno osjo (/)
Mejni tlak plastične deformacije /Enačba 2/	$P_y = \frac{1}{K}$	P_y – mejni tlak plastične deformacije (MPa)

Preglednica V: Enačbe potrebne za izračun Walkerjevega modela.

Walkerjev model (15, 16)		
Specifični volumen tablete /Enačba 16/	$V' = \frac{V_{tab}}{m}$	V' – specifični volumen tablete (ml/g)
Walkerjeva enačba /Enačba 3/	$V' = w' \cdot \log P + V'_{sp}$	w' – Walkerjev koeficient V'_{sp} – specifični volumen pri tlaku 1 MPa

Preglednica VI: Enačbe potrebne za izračun indeksa elastične relaksacije.

Indeks elastične relaksacije (17)		
<i>Indeks elastične relaksacije /enačba 4/</i>	$ER = \frac{h - h_0}{h_0} \cdot 100$	<i>ER – indeks elastične relaksacije (%) h₀ – debelina tablete pri največji tlačni obremenitvi (mm)</i>
<i>Debelina tablete pri največji tlačni obremenitvi /Enačba 17/</i>	$h_0 = x_{sp} + F_{sp} \cdot def_{sp} - (x_{zg} + F_{zg} \cdot def_{zg})$	<i>x_{sp} – odmak spodnjega pečata (mm) F_{sp} – največja sila na spodnjem pečatu (kN) def_{sp} – deformacija spodnjega pečata (mm/kN) x_{zg} – odmak zgornjega pečata (mm) F_{zg} – največja sila na zgornjem pečatu (kN) def_{zg} – deformacija zgornjega pečata (mm/kN)</i>

Preglednica VII: Enačba potrebna za izračun natezne trdnosti.

Natezna trdnost (21)		
<i>Natezna trdnost /Enačba 5/</i>	$\sigma = \frac{2 \cdot H}{\pi \cdot D \cdot h}$	<i>σ – natezna trdnost tablete (MPa) H – trdnost tablete (N)</i>

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 Vrednotenje čistih poliolov

Vse poliole smo pred vrednotenjem hranili v kontroliranih pogojih, pri sobni temperaturi in 43 % zračni vlažnosti, s čimer smo zagotovili konstantne in primerljive pogoje. V preglednici VIII je prikazana vsebnost vlage v čistih poliolih, izmerjena srednja velikost delcev d_{50} in koeficient variacije CV , ki ponazarja širino distribucije velikosti delcev.

Preglednica VIII: Rezultati izgube vlage pri sušenju ter sejalne analize za preučevane poliole.

<i>Poliol</i>	<i>Vsebnost vlage (%)</i>	<i>$d_{50} (\mu m)$</i>	<i>CV (%)</i>
<i>Neosorb 20/60</i>	0,63	405	39,3
<i>Neosorb P300 DC</i>	0,56	203	35,7
<i>Pearlitol 100 SD</i>	0,41	88	30,3
<i>Pearlitol 200 SD</i>	0,40	107	23,9
<i>Pearlitol 300 DC</i>	0,41	213	23,3
<i>SweetPearl P 200</i>	0,44	164	55,0
<i>SweetPearl P 300 DC</i>	0,40	195	40,2
<i>Xylisorb 100 DC</i>	0,66	158	37,6
<i>Xylitab 200</i>	0,45	189	46,5
<i>GalenIQ 720</i>	0,38	168	50,5
<i>GalenIQ 721</i>	0,43	163	52,2
<i>Isomalt 100 DC</i>	0,45	290	65,5

4.1.1 Vsebnost vlage

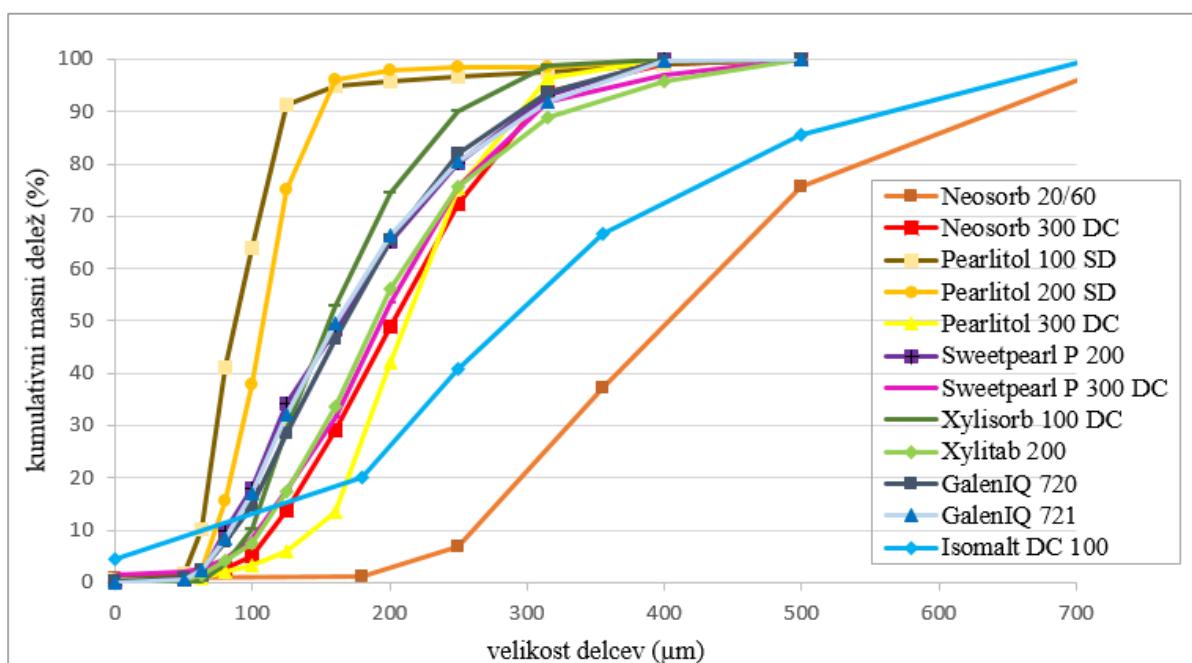
Vsebnost vlage v izbranih poliolih je znašala med 0,4 in 0,7 % kar na splošno kaže na nizko vsebnost vlage v snoveh. Največ vlage sta vsebovala ksilitol in sorbitol, ki sta tudi izmed vseh izbranih poliolov najbolj higroskopna. Pričakovano je vsebnost vlage v manitolu, ki je

nehigroskopen izomer sorbitola, nižja kot v obeh vrstah sorbitola. Nizka vsebnost vlage se sklada tudi s podatki iz brošur, specifikacij in analiznih certifikatov proizvajalcev (28 – 34).

4.1.2 Velikost delcev

Sejalna analiza nam omogoča določitev srednje velikosti delcev in širino porazdelitve. Iz preglednice VIII vidimo, da ima velika večina poliolov srednjo velikost delcev med 150 µm in 210 µm. Najmanjšo srednjo velikost delcev imata Pearlitol 100 SD z d_{50} 88 µm in Pearlitol 200 SD z d_{50} 107 µm, največjo pa Isomalt DC 100 z d_{50} 290 µm in Neosorb 20/60 z d_{50} 405 µm.

Slika 8 prikazuje kumulativno porazdelitev velikosti delcev. Tukaj izstopajo predvsem krivulje Pearlitola, ki imajo izrazito sigmoidno obliko s strmim linearnim delom, kar pomeni, da imajo ozko porazdelitev velikosti delcev. To se kaže tudi v nizkem koeficientu variacije, ki znaša 23–30 %. Najširšo porazdelitev velikosti delcev ($CV > 50\%$) je imel Sweetpearl P 200 in vsi trije podtipi izomalta, kar pomeni, da vsebujejo hkrati relativno veliko zelo majhnih in zelo velikih delcev.



Slika 8: Kumulativne porazdelitve velikosti delcev preučevanih poliolov.

4.1.3 Pretočne lastnosti

V preglednici IX so zbrani podatki o posameznih pretočnih lastnostih in gostotah čistih poliolov. Merili smo pretočni čas, nasipno in zbito gostoto ter izračunali CI . S pomočjo klasifikacije iz literature (10) smo ovrednotili pretočnost glede na vrednost CI .

Preglednica IX: Rezultati pretočnih lastnosti in gostote preučevanih čistih poliolov.

<i>Snov</i>	<i>Pretočni čas (s/100g)</i>	<i>Nasipna gostota (g/ml)</i>	<i>Zbita gostota (g/ml)</i>	<i>CI (%)</i>	<i>Pretočnost po Ph. Eur. 8.0</i>
<i>Neosorb 20/60</i>	9,2	0,609	0,712	14,5	Dobra
<i>Neosorb P300 DC</i>	9,4	0,469	0,581	19,2	Zmerna
<i>Pearlitol 100 SD</i>	10,0	0,457	0,572	20,1	Zmerna
<i>Pearlitol 200 SD</i>	∞	0,507	0,611	17,0	Zmerna
<i>Pearlitol 300 DC</i>	6,2	0,670	0,783	14,4	Dobra
<i>Sweetpearl P 200</i>	3,1	0,824	0,969	15,0	Dobra
<i>Sweetpearl P 300 DC</i>	6,3	0,611	0,743	17,8	Zmerna
<i>Xylisorb 100 DC</i>	4,6	0,589	0,724	18,7	Zmerna
<i>Xylitab 200</i>	5,7	0,523	0,660	20,8	Sprejemljiva
<i>GalenIQ 720</i>	7,9	0,375	0,482	22,0	Sprejemljiva
<i>GalenIQ 721</i>	7,4	0,401	0,531	24,5	Sprejemljiva
<i>Isomalt 100 DC</i>	8,4	0,466	0,559	16,6	Zmerna

Vsem čistim poliolom smo najprej izmerili pretočni čas. Težavo smo imeli le pri merjenju pretočnega časa Pearlitol 200 SD, ki je stekel šele, ko smo ob lij udarjali s stekleno palčko, zato smo mu pripisali neskončen čas. Preostali poliolji so stekli skozi lij tekoče in enakomerno. Najhitreje je iz lija stekel Sweetpearl P 200 s 3,1 s/100 g, najpočasneje pa oba sorbitola in že omenjeni Pearlitol 200 SD, ki je imel neskončen čas.

Najvišjo nasipno in zbito gostoto je imel Sweetpearl P 200 z vrednostima 0,824 g/ml in 0,969 g/ml. Najnižjo nasipno in zbito gostoto je imel GalenIQ 720 z nasipno gostoto 0,375 g/ml ter zbito gostoto vrednosti 0,482 g/ml. Bolj kot posamezne vrednosti zbitne in nasipne gostote je pomembna razlika med njima. Manjša kot je razlika, nižji je *CI* in boljša je pretočnost snovi, saj delci že pri nasutju zavzamejo volumen, ki je primerljiv z zbitim volumnom.

Večina poliolov je imela dokaj dobro pretočnost, kar pomeni, da je bil *CI* med 16 % in 20 %. Neosorb 20/60, Pearlitol 300 DC in Sweetpearl P 200 so imeli nadpovprečno dobro pretočnost

z vrednostmi CI od 14,4 % do 15,0 %. Xylitab 200, GalenIQ 720 in GalenIQ 721 pa so imeli zgolj zadovoljivo pretočnost s CI 20,8 %, 22,0 % in 24,5 %.

4.2 Vrednotenje zmesi za tabletiranje

V drugi fazi smo čistim poliolom dodali 0,5 % m/m magnezijevega stearata in tako dobili zmes za tabletiranje. Zmesi smo tako kot čiste snovi hranili pod kontroliranimi pogoji pri 43 % zračni vlažnosti vsaj 24 ur in jih pred tabletiranjem ponovno vrednotili. Vrednotili smo vsebnost vlage pred in po tabletiranju, pretočni čas, zbito in nasipno gostoto ter CI . Dobljene rezultate smo primerjali z vrednostmi čistih snovi. Zmesi smo pred tabletiranjem določili tudi pravo gostoto. Podatek o pravi gostoti smo kasneje potrebovali za Heckelovo metodo.

4.2.1 Vsebnost vlage zmesi

Tako kot pri čisti snovi smo tudi pri zmesi za tabletiranje preverili vsebnost vlage. Merili smo jo pred tabletiranjem in po končanem tabletiranju.

Rezultati meritev so podani v preglednici X. Vsebnost vlage v zmeseh pred in po tabletiranju je primerljiva, kar pomeni, da je bila vsebnost vlage v zmesi čez celoten postopek tabletiranja podobna. Vrednosti vlage v zmeseh za tabletiranje so pričakovano primerljive tudi z rezultati vsebnosti vlage čiste snovi.

Preglednica X: Rezultati izgube vlage pri sušenju zmesi za tabletiranje pred in po stiskanju.

<i>Zmes</i>	<i>Vsebnost vlage pred stiskanjem (%)</i>	<i>Vsebnost vlage po stiskanju (%)</i>
<i>Neosorb 20/60</i>	1,05	1,14
<i>Neosorb P300 DC</i>	1,02	1,13
<i>Pearlitol 100 SD</i>	0,51	0,52
<i>Pearlitol 200 SD</i>	0,49	0,45
<i>Pearlitol 300 DC</i>	0,54	0,52
<i>Sweetpearl P 200</i>	0,50	0,59
<i>Sweetpearl P 300 DC</i>	0,57	0,58
<i>Xylisorb 100 DC</i>	1,11	1,05
<i>Xylitab 200</i>	0,55	0,57
<i>GalenIQ 720</i>	0,39	0,59
<i>GalenIQ 721</i>	0,51	0,60
<i>Isomalt 100 DC</i>	0,35	0,44

4.2.2 Pretočne lastnosti zmesi

V preglednici XI so podani rezultati pretočnega časa posamezne zmesi, njihova nasipna in zbita gostota ter izračunan *CI*. Tako kot pri čisti snovi smo s pomočjo evropske farmakopeje klasificirali pretočnost glede na vrednost *CI* (10).

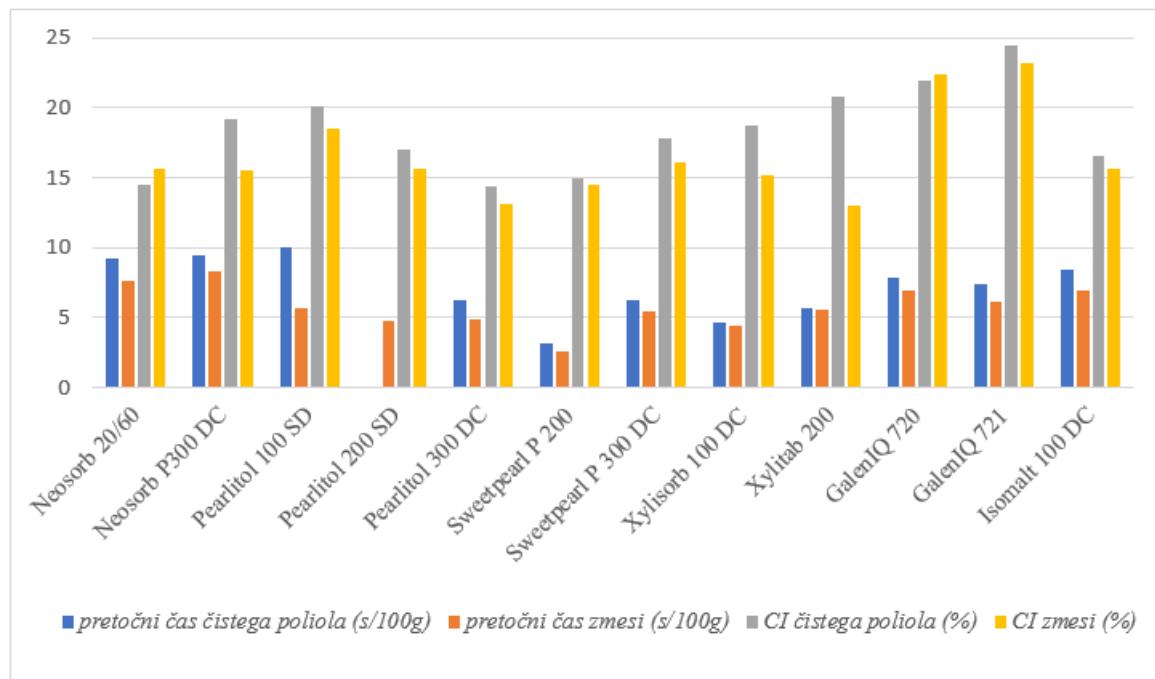
Preglednica XI: Rezultati pretočnih lastnosti in gostote preučevanih zmesi za tabletiranje.

Zmes	Pretočni čas (s/100g)	Nasipna gostota (g/ml)	Zbita gostota (g/ml)	CI (%)	Pretočnost po Ph. Eur. 8.0
<i>Neosorb 20/60</i>	7,6	0,61	0,73	15,6	Zmerna
<i>Neosorb P300 DC</i>	8,3	0,50	0,59	15,5	Zmerna
<i>Pearlitol 100 SD</i>	5,7	0,48	0,59	18,5	Zmerna
<i>Pearlitol 200 SD</i>	4,8	0,53	0,62	15,6	Zmerna
<i>Pearlitol 300 DC</i>	4,9	0,69	0,80	13,1	Dobra
<i>Sweetpearl P 200</i>	2,6	0,94	1,10	14,5	Dobra
<i>Sweetpearl P 300 DC</i>	5,4	0,64	0,76	16,1	Zmerna
<i>Xylisorb 100 DC</i>	4,4	0,63	0,74	15,2	Dobra
<i>Xylitab 200</i>	5,6	0,57	0,66	13,0	Dobra
<i>GalenIQ 720</i>	6,9	0,39	0,50	22,4	Sprejemljiva
<i>GalenIQ 721</i>	6,1	0,41	0,53	23,2	Sprejemljiva
<i>Isomalt 100 DC</i>	6,9	0,49	0,58	15,6	Dokaj dobre

V primerjavi s čisto snovjo so bili pretočni časi vseh zmesi krajsi. Njihove vrednosti so se gibale v razponu od 2,6 do 8,3 s/100 g zmesi. Tako kot pri čisti snovi je najhitreje skozi lij tekel Sweetpearl P 200, najpočasneje pa oba sorbitola. Z dodatkom magnezijeva stearata se je pretočni čas najbolj skrajšal Pearlitolu 100 SD in Pearlitolu 200 SD. Pearlitolu 100 SD se je pretočni čas skrajšal iz 10,0 s/100 g na 5,7 s/100 g, zmes Pearlitolu 200 SD pa je lij prešla v 4,8 s/100 g, medtem ko čista snov brez zunanjih vplivov sploh ni tekla. Ostalim snovem se pretočni čas z dodatkom magnezijevega stearata ni bistveno spremenil.

Vrednosti nasipne in zbitne gostote so se ob dodatku drsila pri vseh poliolih zvišale. To je pričakovano, saj dodatek drsila izboljša pretočne lastnosti snovi, kar pomeni, da se bo enaka masa snovi porazdelila po manjšem volumnu, saj bo preurejanje pri nasutju delcev olajšano. Najvišji gostoti je imel Sweetpearl P 200 z nasipno gostoto 0,94 g/ml in zbitno gostoto 1,10 g/ml.

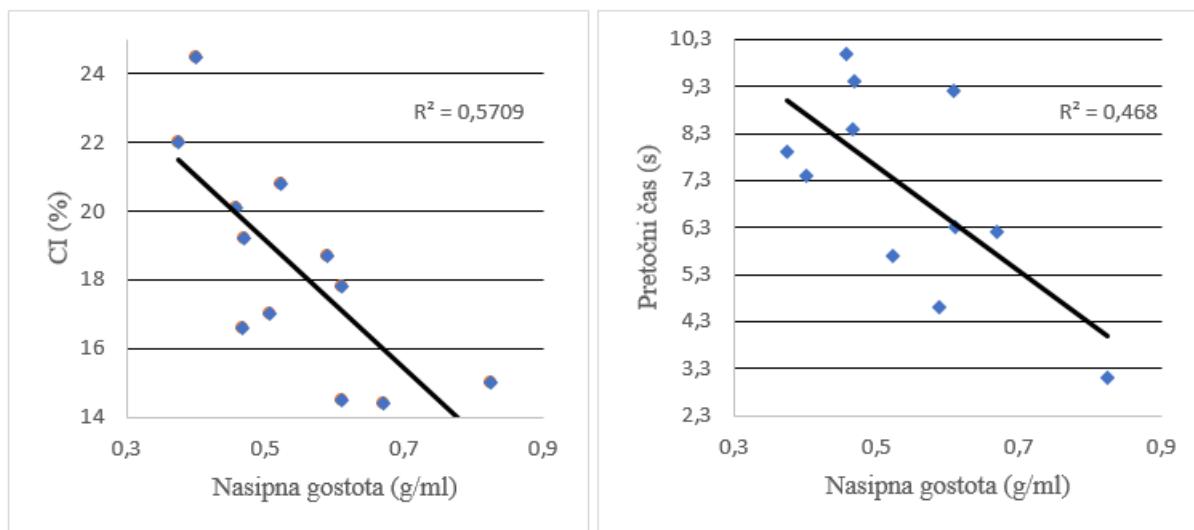
Zmes Sweetpearla P 200 je imela tudi najkrajši izmerjen pretočni čas, kar potrjuje dobre pretočne lastnosti. Najnižje vrednosti nasipne in zbite gostote sta imeli zmesi GalenIQ 720 in GalenIQ 721 z nasipno gostoto 0,39 g/ml oziroma 0,40 g/ml ter nasipno gostoto 0,50 g/ml in 0,53 g/ml. Obe zmesi sta imeli tudi najvišji *CI*, ki kaže na slabšo, a še vedno zadovoljivo pretočnost zmesi.



Slika 9: Primerjava pretočnih lastnosti čistega poliola in zmesi.

Na sliki 9 so prikazane vrednosti pretočnih časov in *CI* čistega poliola in zmesi. V primerjavi s čisto snovjo smo pri dveh zmeseh opazili minimalno zvišanje *CI*. Zmesi Neosorb 20/60 se je *CI* zvišal za 1,1 % GalenIQ 720 pa je imel višji *CI* za 0,2 %. Pri preostalih zmeseh se je *CI* znižal, prav tako pa so bili krajsi tudi pretočni časi. Povprečno se je pretočni čas zmanjšal za 1,3 s, *CI* pa za 1,9 %, kar kaže na izboljšanje pretočnosti zmesi v primerjavi s čisto snovjo. Še posebej opazno je izboljšanje pretočnih lastnosti merjeno s *CI* pri obeh ksilitolih in Neosorbu P300 DC. Vse zmesi so dobro tekle skozi lij in imele vsaj zadovoljivo pretočnost, zato ni bilo potrebe po zviševanju vsebnosti magnezijevega stearata v formulaciji.

Iskali smo tudi korelacijo med parametri pretočnosti zmesi za tabletiranje. Opazili smo, da tako *CI* kot pretočni čas kažeta določeno odvisnost od nasipne (slika 10) in zbitne gostote, medtem ko med *CI* in pretočnim časom ni nobene korelacije (R^2 je 0,043). Izboljšana pretočnost (nižji *CI* in pretočni čas) s povečevanjem nasipne in zbitne gostote je verjetno posledica močnejših gravitacijskih sil pri bolj gostih snoveh. Zaradi večjih gravitacijskih sil takšne snovi lažje in hitreje stečejo, kar smo opazili tudi pri naših rezultatih.



Slika 10: Odvisnost CI (levo) in pretočnega časa (desno) od nasipne gostote.

4.3 Vrednotenje stisljivosti zmesi za tabletiranje

4.3.1 Kompresibilnost

Stisljivost smo vrednotili s preučevanjem kompresibilnosti in kompaktibilnosti. Za oceno kompresibilnosti oz. plastičnosti poliolov smo uporabili Heckelov in Walkerjev model ter ju izvedli z izvenmatrično metodo. Izdelanim tabletam smo 24 ur po tabletiranju in hranjenju pod kontroliranimi pogoji izmerili parametre, potrebne za izračun kompresibilnosti.

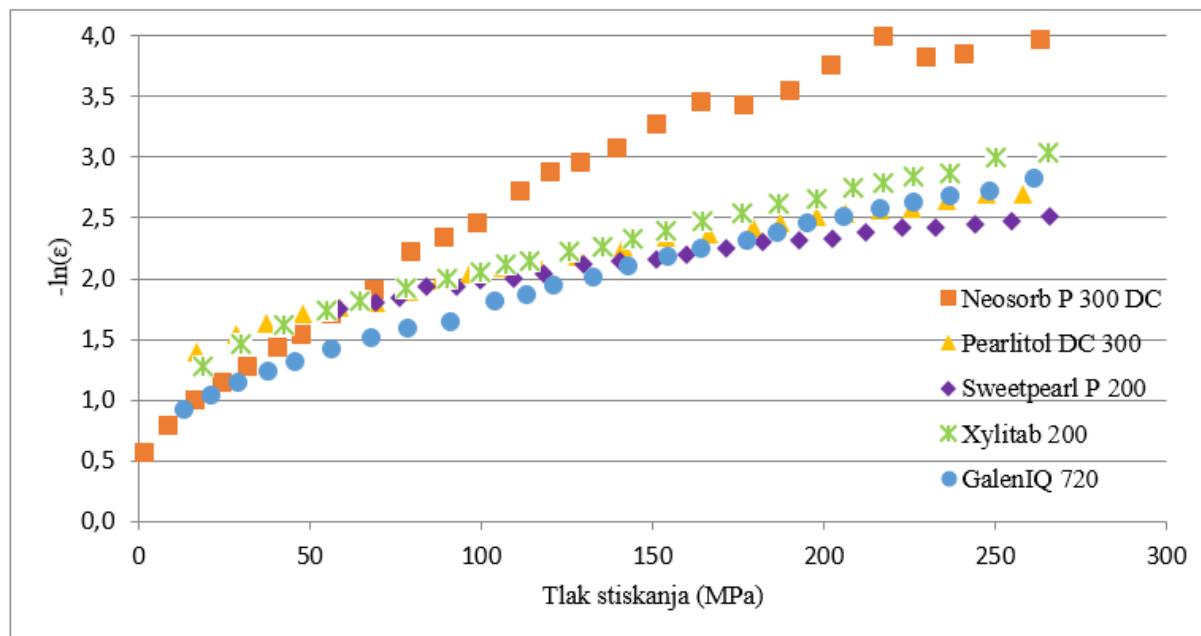
4.3.1.1 Heckelov model

Za Heckelov model smo potrebovali podatke o dimenziji tablete, pravo gostoto zmesi ter mase tablete. Iz podatkov smo izračunali poroznost tablete in narisali graf odvisnosti negativnega logaritma poroznosti od tlaka stiskanja, kot prikazuje slika 11. Z linearno regresijo smo iz naraščajočega dela grafa določili Heckelov koeficient (K) in iz njega še njegovo obratno sorazmerno vrednost, mejni tlak plastične deformacije (P_y). Z obema vrednostma smo merili plastičnost zmesi za tabletiranje. Bolj kot je snov plastična, višji je K in nižji P_y ter obratno.

Za izračun poroznosti, ki jo potrebujemo za izračun Heckelovega modela, potrebujemo pravo gostoto zmesi za tabletiranje. V preglednici XII so prikazani rezultati pravih gostot, ki smo jo pred tabletiranjem izmerili vsaki zmesi. Prave gostote zmesi so znašale od 1,470 do 1,606 g/ml.

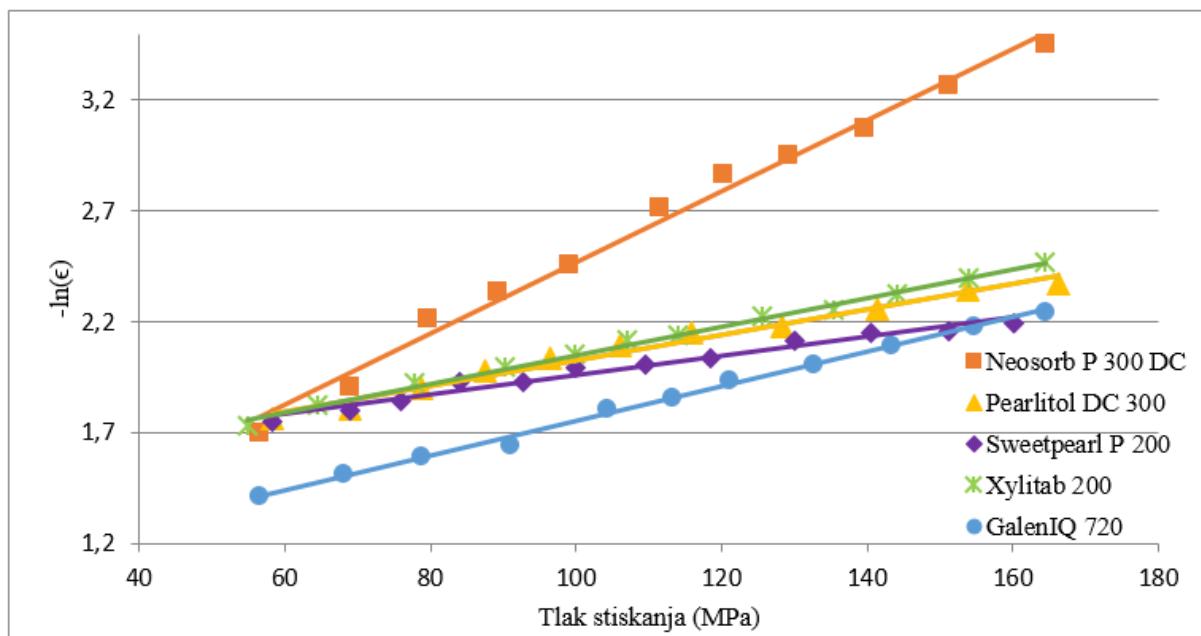
Preglednica XII: Rezultati prave gostote preučevanih zmesi za tabletiranje.

Zmes	Prava gostota (g/ml)
Neosorb 20/60	1,480
Neosorb P300 DC	1,480
Pearlitol 100 SD	1,471
Pearlitol 200 SD	1,470
Pearlitol 300 DC	1,488
Sweetpearl P 200	1,606
Sweetpearl P 300 DC	1,560
Xylisorb 100 DC	1,511
Xylitab 200	1,484
GalenIQ 720	1,500
GalenIQ 721	1,511
Isomalt 100 DC	1,493



Slika 11: Heckelovi profili zmesi izbranih poliolov s primerljivo srednjo velikostjo delcev.

Na sliki 11 so prikazani Heckelovi profili, torej odvisnosti negativnega logaritma poroznosti od tlaka stiskanja za pet različnih vrst poliolov s primerljivo srednjo velikostjo delcev okrog 200 µm. Slika 12 prikazuje primerjavo le linearnih delov izbranih poliolov v zožanem tlačnem območju od približno 55 do 165 MPa. Primerjava profilov na slikah 11 in 12 nam daje dobro oceno zmanjševanja poroznosti z višanjem tlaka, saj imajo premice Neosorb P 300 DC, Sweetpearl P 200, Pearlitol DC 300 in Xylitab 200 pri tlaku približno 50–60 MPa primerljivo poroznost, nato pa se z večanjem tlaka poroznost različno hitro zmanjšuje. Vidimo, da izstopa Heckelov profil Neosorba P 300 DC, kateremu se poroznost z višanjem tlaka veliko hitreje zmanjšuje kot ostalim snovem in sklepamo, da je bolj plastičen. GalenIQ 720 ima pri tlaku 60 MPa višjo poroznost kot drugi štirje izbrani polioli, vendar se poroznost z višanjem tlaka hitreje zmanjšuje kot na primer izbranemu ksilitolu, manitolu in maltitolu, kar ravno tako kaže na njegovo visoko kompresibilnost oz. plastičnost. Najbolj položna je premica Sweetpearla P 200, ki ima tudi največjo poroznost pri visokih tlakih stiskanja, kar kaže na visok mejni tlak plastičnosti, kar v praksi pomeni, da se bo ta snov stiskala slabše od preostalih poliolov.



Slika 12: Linearni deli Heckelovih profilov nekaterih izbranih zmesi poliolov.

V preglednici XIII so prikazani rezultati Heckelovih koeficientov, mejnih tlakov plastične deformacije, tlačno območje, ki smo ga uporabili za izračun Heckelovih koeficientov, koeficient determinacije (R^2) in število točk linearne regresije (n). Za izračun Heckelovega koeficiente smo zaradi primerljivosti rezultatov med seboj za vse zmesi uporabili podobno tlačno območje od 50 do 175 MPa. Visoka vrednost koeficiente determinacije ($R^2 > 0,973$) kaže dobro ujemanje linearne premice z eksperimentalnimi podatki.

Preglednica XIII: Rezultati Heckelovega modela za preučevane zmesi za tabletiranje.

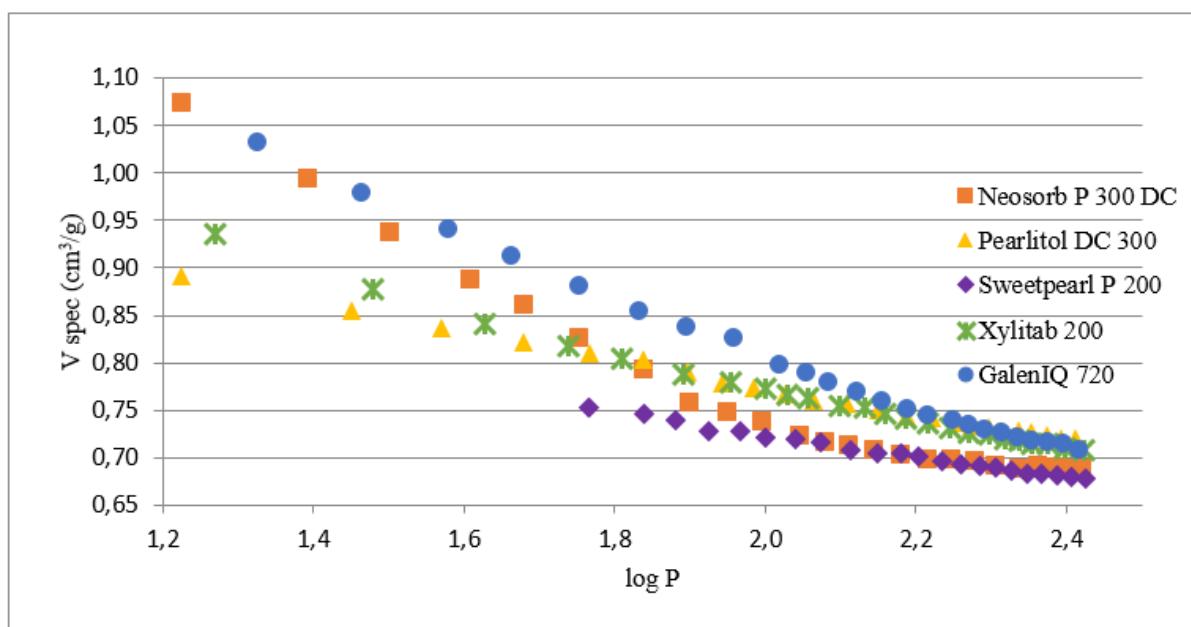
Zmes	$K \cdot 10^3$ (MPa $^{-1}$)	P_y (MPa)	Tlačno območje (MPa)	R^2	n
Neosorb 20/60	14,31	69,9	57-164	0,994	13
Neosorb P300 DC	16,05	62,3	56-164	0,990	11
Pearlitol 100 SD	5,32	188,0	58-170	0,994	11
Pearlitol 200 SD	5,56	179,9	51-168	0,996	12
Pearlitol 300 DC	5,75	173,9	58-166	0,981	11
Sweetpearl P 200	4,34	230,4	58-160	0,973	12
Sweetpearl P 300 DC	5,36	186,6	62-151	0,994	10
Xylisorb 100 DC	7,13	140,3	56-175	0,990	13
Xylitab 200	6,45	155,0	55-164	0,996	12
GalenIQ 720	7,79	128,4	56-164	0,997	11
GalenIQ 721	6,65	150,4	56-174	0,990	12
Isomalt 100 DC	7,24	138,1	57-166	0,997	11

Najvišji K je imel Neosorb P 300 DC s $16,05 \text{ MPa}^{-1}$ in s tem najnižji P_y s $62,3 \text{ MPa}$, ki se je izkazal kot najbolj kompresibilen oz. plastičen poliol. Po drugi strani je imel Sweetpearl P 200 najnižji K s $4,34 \text{ MPa}^{-1}$ in posledično najvišji P_y s $230,4 \text{ MPa}$, torej je to najmanj plastičen proučevan poliol. Razlika med najbolj in najmanj kompresibilno snovjo je velika in v praksi pomeni bistveno drugačno obnašanje stiskanja obeh snovi. Po vrsti si glede na K od najbolj do najmanj plastičnega poliola sledijo: Neosorb P300 DC \geq Neosorb 20/60 >> GalenIQ 720 \geq Isomalt 100 DC \approx Xylisorb 100 DC \geq GalenIQ 721 \approx Xylitab 200 > Pearlitol 300 DC \approx Pearlitol 200 SD \approx Sweetpearl P 300 DC \approx Pearlitol 100 SD > Sweetpearl P 200. Iz vrstnega reda plastičnosti snovi vidimo, da je le-ta najbolj odvisna od vrste poliola, saj so razlike med posameznimi pololi bistveno večje kot med različnimi podvrstami istega polola. Tako je iz rezultatov Heckelove analize razvidno, da je sorbitol najbolj plastičen poliol, najmanj plastična pa sta maltitol in manitol. Sorbitol se bo torej v primerjavi z maltitolom in manitolom plastično deformiral pri nižji tlačni obremenitvi. Končno splošno zaporedje plastičnosti poliolov od najbolj do najmanj stisljivega tako znaša: sorbitol >>> izomalt \geq ksilitol > manitol \geq maltitol.

4.3.2 Walkerjev model

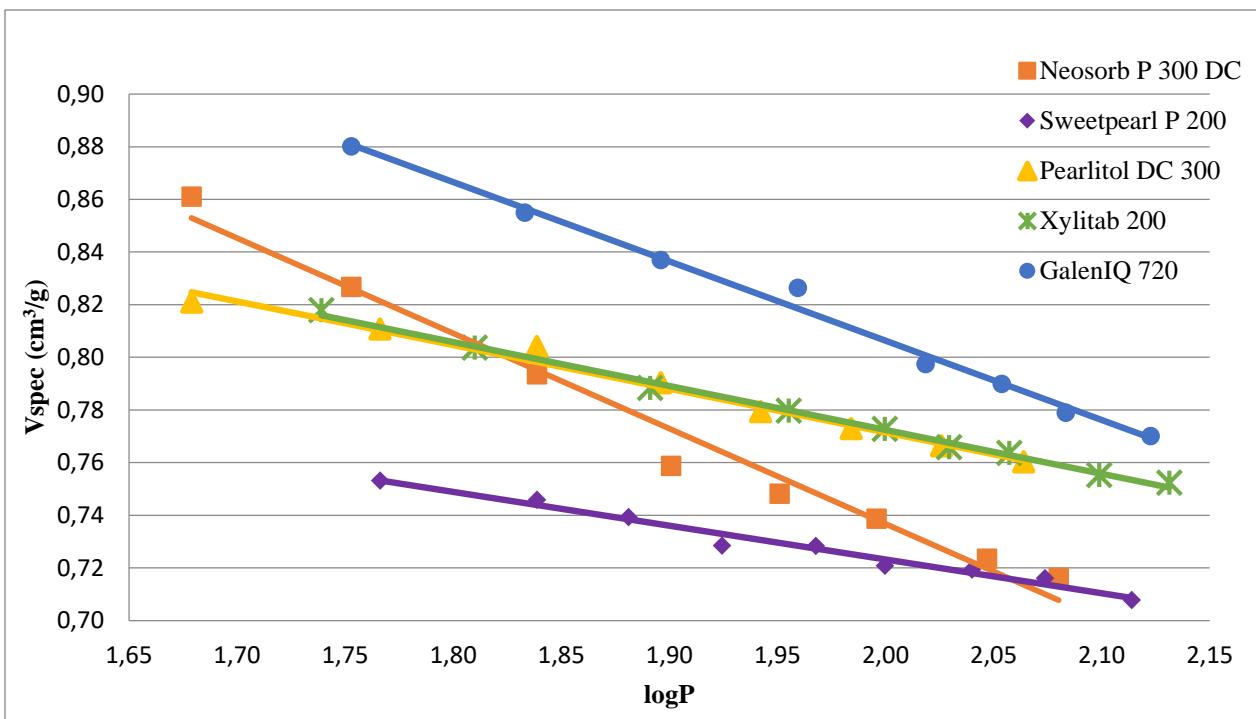
Drug model, ki smo ga uporabili za oceno kompresibilnosti, je Walkerjev model. Walkerjev koeficient je podobno kot Heckelov koeficient merilo za plastičnost zmesi. Visok Walkerjev koeficient kaže na visoko plastičnost zmesi, nizek pa na slabo plastično deformacijo preiskovane zmesi.

Walkerjev profil predstavlja odvisnost specifičnega volumna (V_{sp}) od logaritma tlaka stiskanja. Specifični volumen smo izračunali iz podatkov o masi tablet in njihovih dimenzij. Walkerjev koeficient (w') predstavlja naklon premice, ki smo jo dobili iz začetnega, padajočega dela profila. Dobljen negativni naklon smo pomnožili s faktorjem -100 in dobili pozitivno vrednost v odstotkih, ki nam pove, za koliko se zmanjša vrednost specifičnega volumna, ko tlak povečamo za eno logaritemsko skalo, torej za 10-krat.



Slika 13: Walkerjevi profili zmesi nekaterih izbranih poliolov.

Slika 13 prikazuje Walkerjeve profile petih različnih poliolov s primerljivo srednjo velikostjo delcev okrog 200 µm. Na sliki 14 vidimo primerjavo začetnega linearnega dela krivulje za teh istih izbranih pet različnih poliolov v zoženem tlačnem območju od približno 50 do 135 MPa. Iz obeh slik lahko vidimo, da je premica Neosorb P 300 DC najbolj strma, zato bo Walkerjev koeficient oz. plastičnost te zmesi visoka. Premici Xylitolab 200 in Pearlitol 300 DC sta vzporedni, kar pomeni, da bosta imeli po Walkerjevem modelu podobno kompresibilnost. Najbolj položna premica in s tem najmanj plastično deformabilna snov je Sweetpearl P 200 na kar kažejo tudi nizke vrednosti specifične gostote tudi pri visokih tlakih stiskanja.



Slika 14: Linearni deli Walkerjevih profilov zmesi nekaterih izbranih poliolov.

Rezultati Walkerjevega koeficiente, tlačnega območja, koeficient determinacije in število točk linearne regresije (n) so podani v preglednici XIV. Visoka vrednost koeficiente determinacije ($R^2 > 0,978$) nam kaže dobro ujemanje linearne premice z eksperimentalnimi podatki.

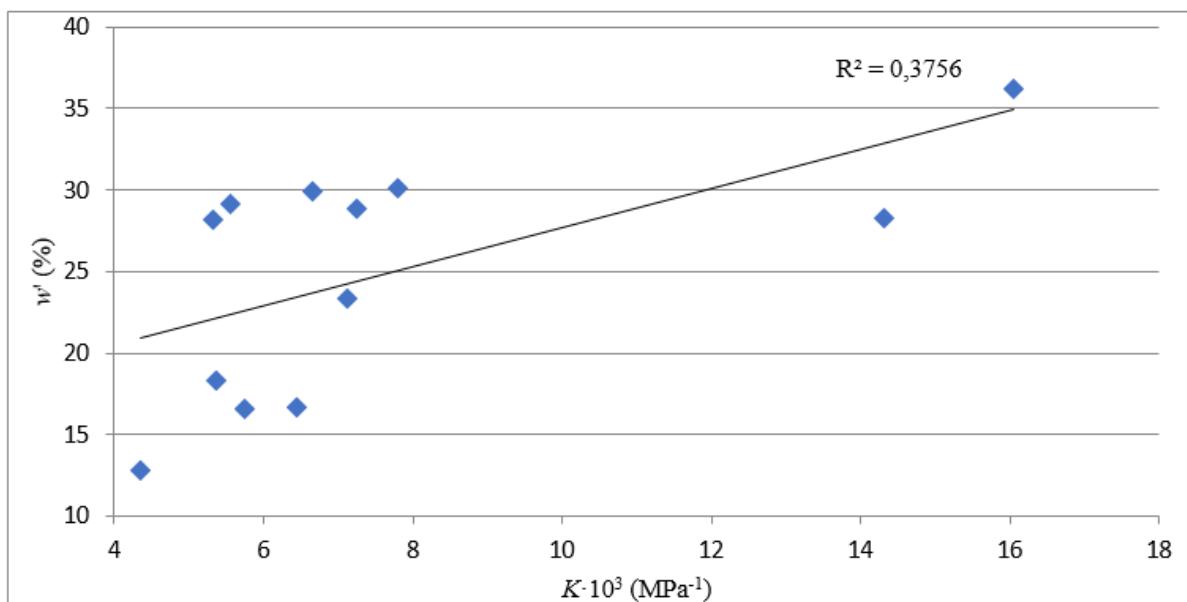
Preglednica XIV: Rezultati Walkerjevega modela za preučevane zmesi za tabletiranje.

<i>Snov</i>	<i>w'</i> (%)	<i>Tlačno območje</i> (MPa)	<i>R</i> ²	<i>n</i>
<i>Neosorb 20/60</i>	28,3	51-113	0,984	9
<i>Neosorb P300 DC</i>	36,2	47-120	0,979	8
<i>Pearlitol 100 SD</i>	28,2	58-136	0,999	8
<i>Pearlitol 200 SD</i>	29,1	51-133	0,997	9
<i>Pearlitol 300 DC</i>	16,6	48-116	0,984	8
<i>Sweetpearl P 200</i>	12,8	58-130	0,978	9
<i>Sweetpearl P 300 DC</i>	18,3	52-128	0,993	9
<i>Xylisorb 100 DC</i>	23,3	47-128	0,990	10
<i>Xylitab 200</i>	16,7	54-135	0,996	9
<i>GalenIQ 720</i>	30,1	56-132	0,992	8
<i>GalenIQ 721</i>	29,9	55-125	0,998	8
<i>Isomalt 100 DC</i>	28,9	57-129	0,997	8

Najvišjo plastičnost je glede na Walkerjev koeficient ponovno izkazoval sorbitol. Vrednost *w'* za Neosorb 20/60 je bila 28,3 % za Neosorb P 300 DC pa 36,2 %. Najnižjo plastičnost je ponovno izkazoval Sweetpearl P 200 s skromnim *w'* 12,8 %. Po vrsti so si od najbolj plastičnega do najmanj plastičnega sledili: Neosorb P 300 DC >> GalenIQ 720 ≈ GalenIQ 721 ≈ Pearlitol 200 SD ≈ Isomalt 100 DC ≈ Neosorb 20/60 ≈ Pearlitol 100 SD > Xylisorb 100 DC > Sweetpearl P 300 DC ≥ Xylitab 200 ≈ Pearlitol 300 DC >> Sweetpearl P 200.

Podobno kot pri Heckelovem modelu lahko poliole razvrstimo glede na plastičnost, čeprav so pri Walkerjevem modelu razlike med posameznim podtipom poliola bolj izražene kot pri Heckelovem modelu. Od najbolj plastičnega do najmanj plastičnega so torej sledijo: sorbitol > izomalt > manitol > ksilitol > maltitol.

Iz skupnih rezultatov Heckelovega in Walkerjevega modela sklepamo, da ima na plastičnost in kompaktibilnost snovi največji vpliv vrsta poliola, šele nato podtip poliola z denimo velikostjo in porazdelitvijo velikosti delcev, obliko in hrapavostjo.

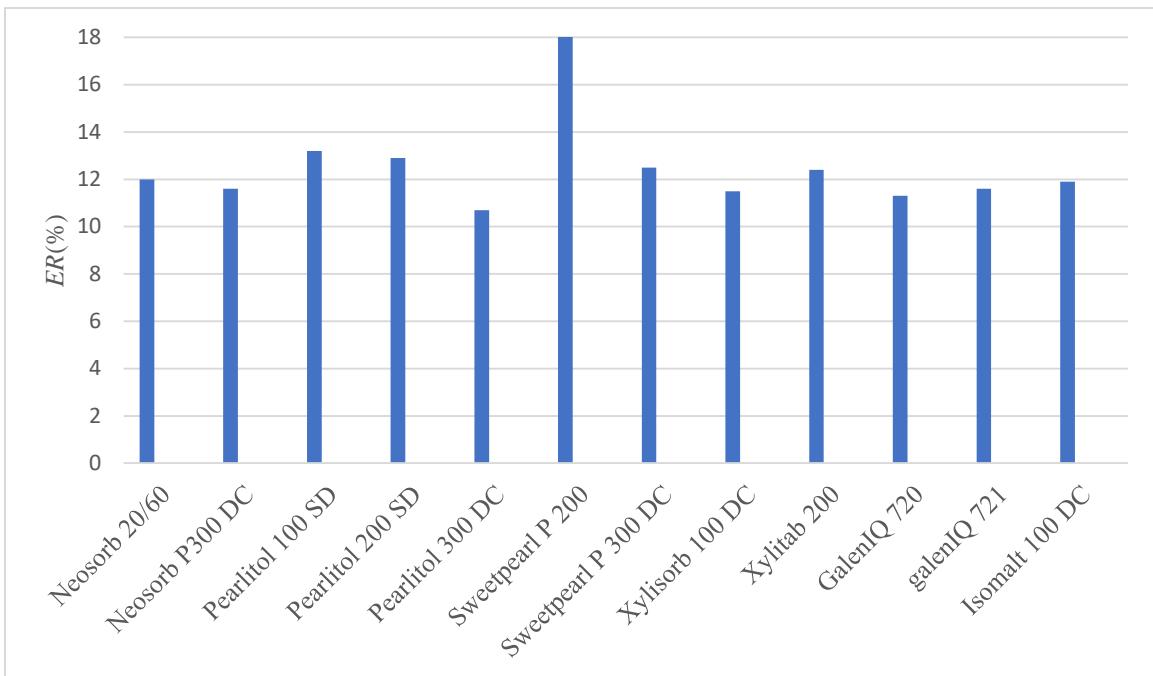


Slika 15: Korelacija med Walkerjevim in Heckelovim koeficientom.

Heckelov in Walkerjev model vrednotita isti parameter stisljivosti – kompresibilnost oz. plastičnost, zato smo naredili primerjavo obeh koeficientov in korelacijo prikazali na sliki 15. Generalno opazimo naraščajoč trend, kar pomeni, da imajo snovi z višjim Walkerjevim koeficientom tudi višji Heckelov koeficient, kar je pričakovano, vendar nizek R^2 in podrobni pregled od točke do točke pokaže, da je korelacija med obema koeficientoma relativno šibka.

4.3.3 Elastična relaksacija

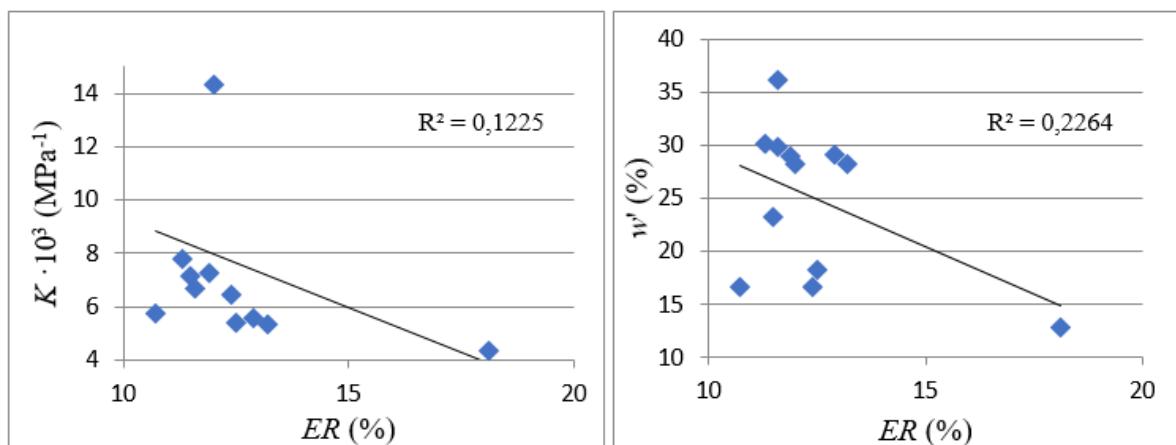
Z indeksom elastičnosti smo iz raztezka tablete opredelili elastične lastnosti preučevanih poliolov. Pri tabletiranju prihaja do elastične relaksacije tako v aksialni kot tudi v radialni smeri. Odločili smo se, da bomo upoštevali le relaksacijo v aksialni smeri, saj je relaksacija v radialni smeri v primerjavi z aksialno relaksacijo zanemarljiva. Povprečje ER smo izračunali iz začetnega linearne dela krivulje odvisnosti elastične relaksacije od tlaka stiskanja, s tem da smo zanemarili nekaj začetnih točk. Tlačno območje je bilo odvisno od posameznega poliola in je v splošnem znašalo 25 – 72 MPa. Izjema je Sweetpearl P 200, kjer se je linearno območje začelo šele pri 70 MPa. Vrednosti povprečnih ER so prikazane na sliki 16.



Slika 16: Povprečne vrednosti ER preučevanih poliolov.

Od najvišje povprečne vrednosti ER do najnižje si sledijo Sweetpearl P 200 >>> Pearlitol 100 SD > Pearlitol 200 SD > Sweetpearl P 300 DC ≈ Xylitab 200 > Neosorb 20/60 ≈ Isomalt DC 100 > GalenIQ 721 ≈ Neosorb P 300 DC ≈ Xylisorb 100 DC > GalenIQ 720 > Pearlitol 300 DC.

Pri primerjavi kompresibilnosti in ER smo želeli preveriti, ali sta preučevana parametra v korelaciji. Preverili smo odvisnost Heckelovega koeficiente oz. Walkerjevega koeficiente od ER (slika 17) in opazili razpršene vrednosti. Koeficient determinacije grafa odvisnosti Heckelovega koeficiente od ER je znašal le 0,12, koeficient determinacije grafa odvisnosti Walkerjevega koeficiente od ER pa 0,23. Na splošno lahko torej zaključimo, da preučevani pololi ne kažejo soodvisnosti med plastičnostjo in elastičnostjo snovi.

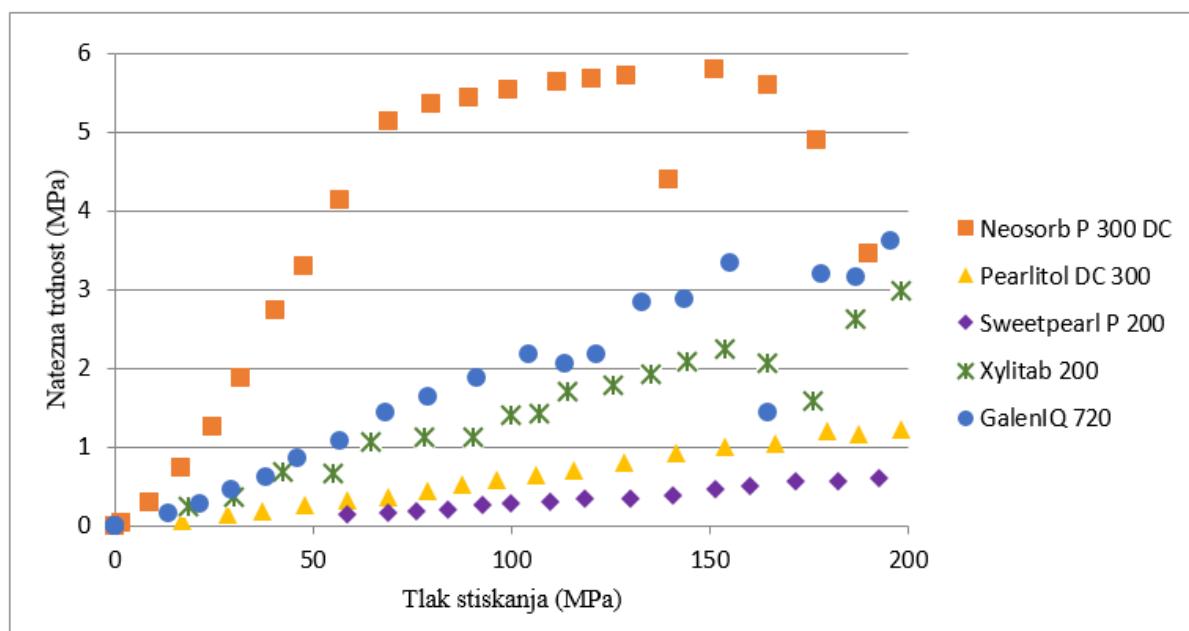


Slika 17: Odvisnost Heckelovega (levo) in Walkerjevega (desno) koeficiente od ER .

4.4 Kompaktibilnost

Kompaktibilnost opisujemo kot zmožnost materiala, da tvori mehansko trdne kompakte oz. tablete. Ovrednotili smo jo z merjenjem trdnosti izdelanih tablet, katerim smo izmerili silo, ki je bila potrebna za lom tablete. Iz izmerjene sile smo izračunali natezno trdnost, ki trdnost tablete normalizira glede na njene dimenzije, torej debelino in premer, saj tako lahko primerjamo med seboj po dimenzijah (npr. debelini) različne tablete.

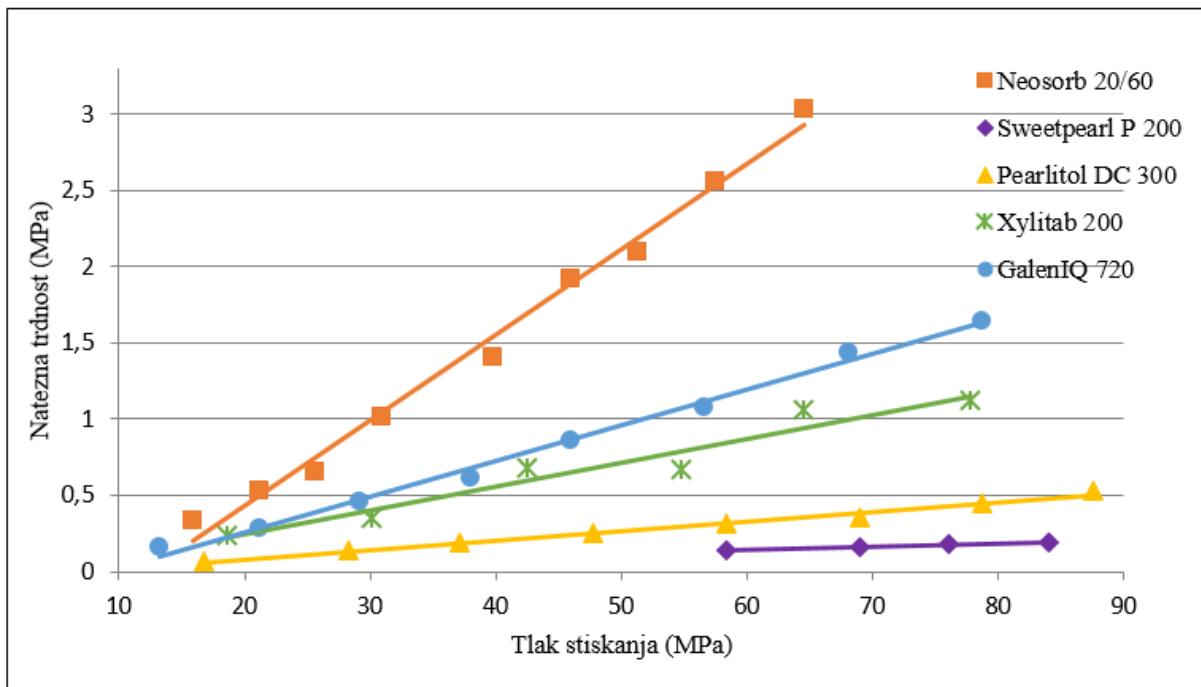
Kompaktibilnostni profil, ki prikazuje odvisnost natezne trdnosti od tlaka stiskanja, smo z linearno regresijo določili naklon (C_p) prvega, linearno naraščajočega dela profila. S podatkom o naklonu premice smo ovrednotiti naraščanje natezne trdnosti z naraščanjem tlaka. Za celostno opredelitev kompaktibilnosti izbranih snovi smo izračunali še natezno trdnost pri tlaku 50 MPa in 150 MPa. Dobro ujemanje premice z izbranimi točkami kaže koeficient determinacije, ki je bil večji od 0,976 za vse poliole razen Xylitab 200 ($R^2 = 0,941$).



Slika 18: Kompaktibilnostni profili izbranih zmesi poliolov.

Na sliki 18 vidimo celotne kompaktibilnostne profile petih izbranih poliolov s primerljivo vrednostjo srednje velikosti delcev (200 µm), medtem ko slika 19 prikazuje samo prvi, linearni del profila. Na primeru kompaktibilnostnega profila Neosorb P 300 DC vidimo strmo naraščanje natezne trdnosti do tlaka 70 MPa, kar kaže na izjemne kompaktibilnostne lastnosti, nato pa z višanjem tlaka natezna trdnost doseže plato. Pri še višjih tlakih se pojavi veliko nihanje v natezni trdnosti in tudi občasno zmanjšanje vrednosti, saj se pri visokih tlakih delci toliko

približajo, da začnejo delovati še odbojne van der Waalsove interakcije, ki nasprotujejo privlačim medmolekulskim silam. Preostali polioli so imeli bistveno manjši naklon in tudi bistveno manjše vrednosti natezne trdnosti.



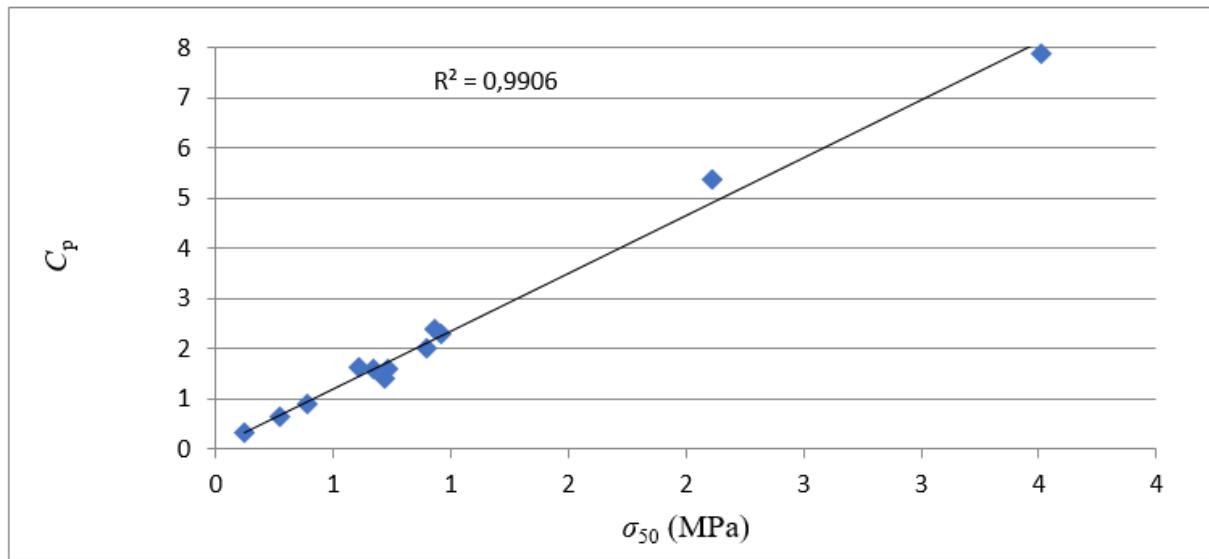
Slika 19: Linearni del kompaktibilnostnih profilov izbranih zmesi poliolov.

V preglednici XV so prikazane vrednosti naklona kompaktibilnostnega profila (C_p), tlačno območje znotraj katerega smo ga izračunali, koeficient determinacije (R^2), število točk linearne regresije (n) ter natezna trdnost pri tlaku stiskanja 50 (σ_{50}) in 150 (σ_{150}) MPa.

Preglednica XV: Rezultati kompaktibilnosti za preučevane zmesi iz poliolov.

Zmes	$C_p \cdot 10^2$	Tlačno območje (MPa)	R^2	n	σ_{50} (MPa)	σ_{150} (MPa)
Neosorb 20/60	5,39	16-64	0,991	9	2,11	/
Neosorb P300 DC	7,89	17-69	0,998	7	3,51	/
Pearlitol 100 SD	1,59	14-72	0,997	7	0,672	1,59
Pearlitol 200 SD	1,63	20-73	0,995	6	0,611	1,63
Pearlitol 300 DC	0,65	17-87	0,991	8	0,270	0,65
Sweetpearl P 200	0,32	60-84	0,991	4	0,120	0,32
Sweetpearl P 300 DC	0,91	41-109	0,985	8	0,388	0,91
Xylisorb 100 DC	1,59	11-76	0,976	8	0,735	1,59
Xylitab 200	1,41	19-77	0,941	6	0,719	1,41
GalenIQ 720	2,30	13-79	0,994	8	0,962	2,30
GalenIQ 721	2,01	17-69	0,958	6	0,900	2,01
Isomalt 100 DC	2,39	17-70	0,999	6	0,930	2,39

Iz rezultatov vidimo, da sta imela daleč najvišji C_p oba sorbitola Neosorb P 300 DC s 7,89 in Neosorb 20/60 s 5,39, ki sta torej daleč najbolj kompaktibilna poliola med preučevanimi snovmi. Izredno slabo sta bila stisljiva oba maltitola in Pearlitol 300 DC z najnižjimi vrednostmi C_p . Po vrsti si od najbolj do najmanj kompaktibilnega sledijo Neosorb P 300 DC > Neosorb 20/60 >> Isomalt 100 DC ≈ GalenIQ 720 ≈ GalenIQ > Pearlitol 200 SD ≈ Pearlitol 100 SD ≈ Xylisorb 100 DC ≈ Xylitab 200 s > Sweetpearl P 300 DC > Pearlitol 300 DC > Sweetpearl P 200. Podobno razvrstitev vidimo tudi pri primerjavi natezne trdnosti pri tlaku 50 MPa in 150 MPa, kjer ravno tako največjo kompaktibilnost izkazujeta oba sorbitola. Iz preglednice vidimo, da so vrednosti natezne trdnosti izomalta pri 150 MPa primerljive z Neosorb 20/60 pri 50 MPa, ostali polioli pa niti pri trikrat večjem tlaku ne dosežejo natezne trdnosti obeh sorbitolov pri nižjem tlaku. To pomeni, da C_p , natezna trdnost pri 50 in 150 MPa podobno opisujejo kompaktibilnostne lastnosti preučevanih poliolov. Korelacija med C_p in natezno trdnostjo pri 50 MPa je izredno dobra ($R^2=0,991$) in prikazana na sliki 20.

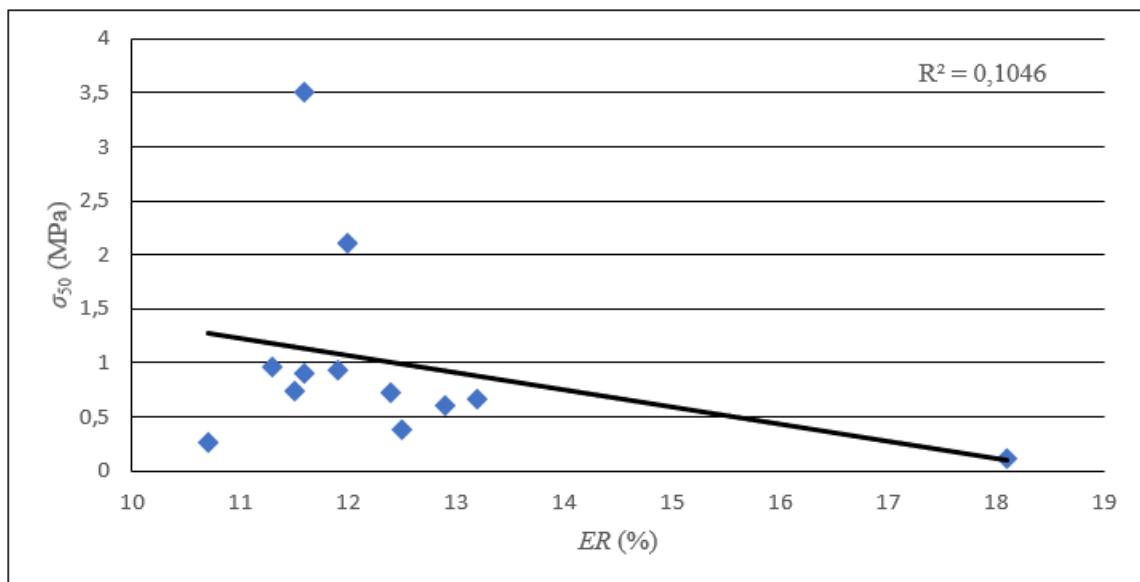


Slika 20: Korelacija med C_p in natezno trdnostjo pri 50 MPa.

Najnižjo natezno trdnost so imele tablete zmesi Sweetperla P 200, kar smo lahko opazili že med vrednotenjem, saj so bile tablete Sweetpearla P 200 krušljive in smo morali paziti pri rokovovanju z njimi, da jih nismo poškodovali. Vzrok za nizko kompaktibilnost Sweetpearla P 200 bi lahko med drugim iskali v elastičnosti materiala, saj je imel Sweetpearl P 200 najvišji indeks elastične relaksacije. Pri elastični relaksaciji pride do pretrganja določenih vzpostavljenih vezi med delci, čemur sledi slabša mehanska trdnost izdelanih tablet. Po drugi strani je izkazoval tudi najnižjo plastičnost med vsemi poliolimi, ki je potrebna za nastanek novih površin in povezav med delci.

Tako kot pri kompresibilnosti ima vrsta poliola največji vpliv tudi na kompaktibilnost. Od najbolj kompaktibilnega do najmanj si sledijo sorbitol >> izomalt > ksilitol \geq manitol >> maltitol. Pri določenih poliolih smo opazili posebnosti, tako na primer Pearlitol 300 DC odstopa od drugih dveh manitolov in je bistveno slabše kompaktibilen od njih, velika razlika je tudi med obema sorbitoloma in maltitoloma, po drugi strani pa podtip poliola pri izomaltu in ksilitolu ni vplival bistveno na kompaktibilnost.

Kompaktibilnost smo korelirali tudi z ER , saj med tem parametrom pogosto obstaja obratno sorazmerna povezava. Večji ER oz. raztezek ob prenehanju delovanja tlaka stiskanja pogosto pomeni bolj izraženo prekinitev vzpostavljenih privlačnih vezi med delci in zmanjšanje natezne trdnosti izdelanih tablet. Korelacija med natezno trdnostjo in ER je prikazana na sliki 21.

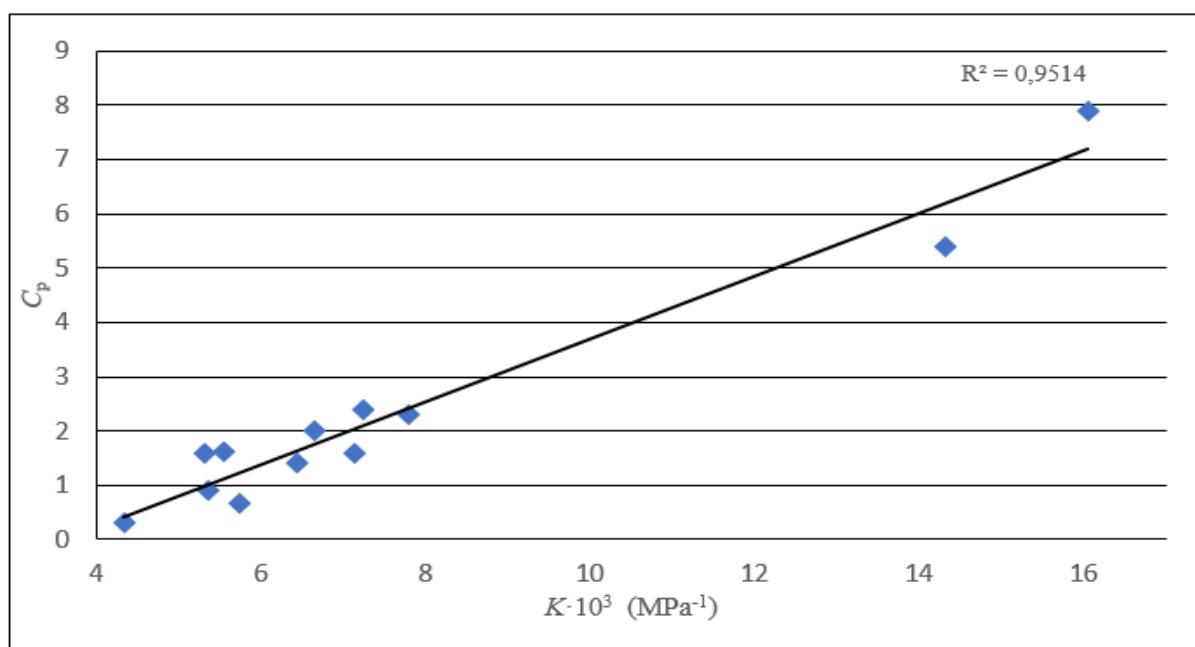


Slika 21: Korelacija med natezno trdnostjo pri tlaku 50 MPa in indeksom elastične relaksacije.

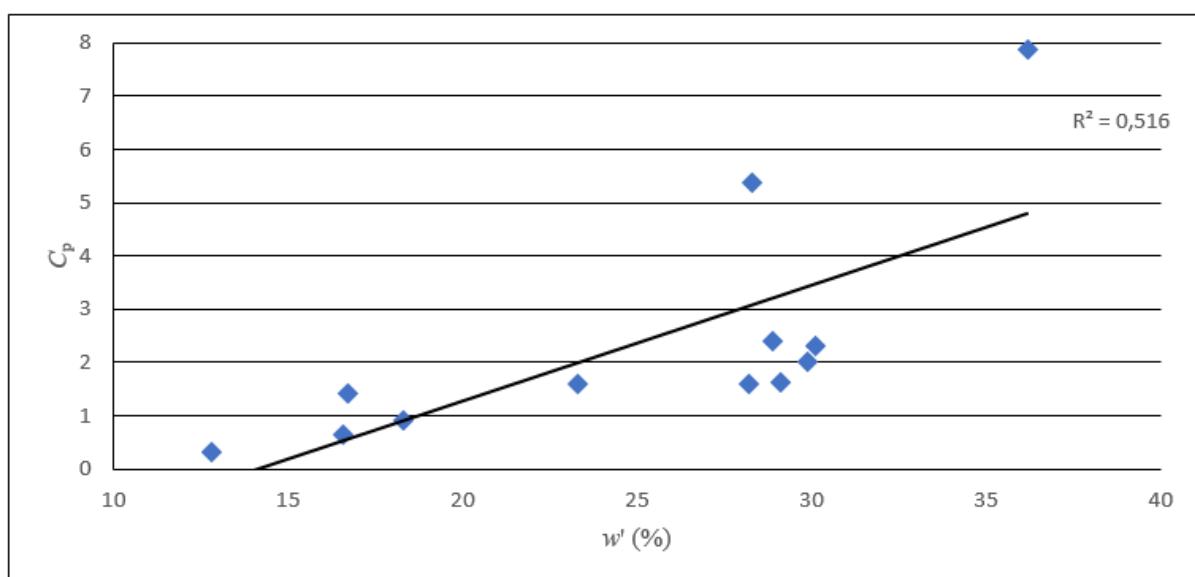
Vidimo da v našem primeru korelacije med natezno trdnostjo in ER ni bilo, saj je koeficient determinacije znašal skromnih 0,105. Pri pregledu samih vrednosti natezne trdnosti vidimo, da so vrednosti odvisne predvsem od vrste poliolov, medtem ko za vrednosti ER enako ne velja. Sklepamo lahko, da elastična relaksacija nima tolikšnega vpliva na kompaktibilnost preučevanih poliolov, kot ga imajo intrinzične značilnosti (npr. moč povezav med delci) posameznega tipa poliolov.

4.4.1 Primerjava kompresibilnosti in kompaktibilnosti

Za konec nas je zanimala še korelacija med kompresibilnostjo in kompaktibilnostjo. Namreč zmesi, ki so bolj plastične, lahko ustvarijo več kontaktnih točk med delci, kar rezultira v višji natezni trdnosti izdelanih tablet. V nasprotju s primerjavo kompaktibilnosti in elastičnosti poliolov tu opazimo odlično korelacijo med parametromi, še posebej med parametrom C_p in Heckelovim koeficientom, kar je prikazano na sliki 22. V tem primeru je bil koeficient determinacije zelo visokih 0,951. Tudi pri korelaciji kompaktibilnosti in Walkerjevega koeficiente na sliki 23 opazimo pozitiven naraščajoč trend, vendar s slabšo močjo povezave ($R^2=0,516$).



Slika 22: Korelacija med C_p in Heckelovim koeficientom.



Slika 23: Korelacija med C_p in Walkerjevim koeficientom.

Zaključimo lahko, da sta v primeru preučevanih poliolov kompaktibilnost in kompresibilnost premo sorazmerni. Poliol z večjo kompresibilnostjo, ki se torej bolj plastično deformira pri nižjem tlaku stiskanja, med stiskanjem ustvari nove površine, ki omogočajo tvorbo dodatnih vezi, kar se odraža na povišani mehanski trdnosti izdelanih tablet.

4.5 Skupne mehanske lastnosti poliolov

Preglednica XVI: Skupne mehanske lastnosti poliolov. Glede na želene lastnosti pri tabletiranju si barve od najbolj zaželenih do najmanj zaželenih sledijo: temno zelena > svetlo zelena > rumena > oranžna > rdeča.

Poliol	Plastičnost	Elastičnost	Kompaktibilnost
Neosorb 20/60	Green	Yellow	Green
Neosorb P300 DC	Green	Yellow	Green
Pearlitol 100 SD	Yellow	Orange	Yellow
Pearlitol 200 SD	Yellow	Orange	Yellow
Pearlitol 300 DC	Red	Green	Red
SweetPearl P 200	Red	Red	Red
Sweet Pearl P 300 DC	Red	Orange	Red
Xylisorb 100 DC	Light Green	Yellow	Yellow
Xylitab 200	Yellow	Orange	Yellow
GalenIQ 720	Light Green	Yellow	Light Green
GalenIQ 721	Light Green	Yellow	Light Green
Isomalt 100 DC	Light Green	Yellow	Light Green

Za konec smo naredili še pregled skupnih mehanskih lastnosti poliolov, kar smo prikazali v preglednici XVI. Poliolom smo glede na njihovo plastičnost, elastičnost in kompaktibilnost dodelili ustrezno barvno shemo. Barve si glede na želene lastnosti pri tabletiranju od najbolj zaželenih do najmanj sledijo temno zelena > svetlo zelena > rumena > oranžna > rdeča. Temno zelena barva torej označuje visoko stopnjo plastičnosti in kompaktibilnosti ter nizko elastičnost.

Plastičnost smo ocenili kot skupek rezultatov Heckelovega in Walkerjevega modela. Na sliki 15, ki opisuje korelacijo med obema parametroma plastičnosti vidimo, da pozitivno odstopata oba sorbitola, medtem ko imata oba Sweetpearla najnižjo plastičnost izmed vseh preučevanih poliolov. Podobno barvno razvrstitev kot pri plastičnosti opazimo tudi pri kompaktibilnosti.

Na koncu lahko zaključimo, da imata oba sorbitola izjemne lastnosti stiskanja in sta kot taka najbolj primerna za direktno tabletiranje. Zelo dobro stisljivost izkazujejo tudi vsi trije izomalți, nekoliko slabšo in med seboj primerljive stisljivostne lastnosti pa imata oba ksilitola in Pearlitol 100 SD in 200 SD. Tretji podtip manitola Pearlitol 300 DC ima precej slabšo stisljivost, ki je primerljiva z obema maltitoloma, ki izkazujeta najslabše lastnosti stiskanja. Slednje tri poliole

bi na podlagi skupnih rezultatov stiskanja naše raziskave močno odsvetovali pri razvoju formulacije za direktno tabletiranje.

5 SKLEP

V tej magistrski nalogi smo ovrednotili in med seboj primerjali pretočne, kompaktibilnostne in kompresibilnostne lastnosti petih različnih poliolov in ugotovili:

- Vsi preučevani pololi izkazujejo primerne pretočne lastnosti za direktno stiskanje. Večina snovi je imela dobro do zmerno pretočnost že brez dodatka drsila, ob dodatku drsila pa se je pretočnost še nekoliko izboljšala.
- Pololi so izkazovali večinoma podoben indeks elastične relaksacije, močno pa so se razlikovali v mejnem tlaku plastičnosti, tlaku pri katerem pride do plastične deformacije snovi. Oba parametra kompresibilnosti, tako Heckelov kot tudi Walkerjev koeficient sta pokazala, da je najbolj plastičen poliol sorbitol, najmanj plastična pa sta maltitol in manitol.
- Sorbitol je izkazoval daleč najvišjo kompaktibilnost, torej sposobnost snovi, da tvori čvrste tablete. Tudi v tem primeru je imel najslabše lastnosti maltitol. Tablete Sweetpearla P 200 so bile pri nizkih tlakih zelo krhke, tako da je bilo njihovo vrednotenje oteženo, saj tvorijo trdne kompakte komaj pri relativno visokih tlačnih obremenitvah.
- Korelacije med indeksom elastične relaksacije in kompaktibilnostjo nismo ugotovili.
- Preučevani pololi so izkazovali visoko stopnjo korelacije obeh kompresibilnostnih parametrov in kompaktibilnosti. Pololi, ki se plastično deformirajo pri nižjem tlaku, tvorijo tablete z višjo mehansko odpornostjo.
- Lastnosti stiskanja so odvisne predvsem od tipa poliola, manj pa na njih vpliva vrsta oz. podtip poliola.

Z našo raziskavo smo ugotovili, da so pololi dobra izbira kot polnilo za izdelavo tablet z direktnim stiskanjem. Vsi izbrani pololi izkazujejo ustrezne pretočne lastnosti in imajo podoben indeks elastične relaksacije. Večje razlike med njimi smo opazili v kompaktibilnosti in kompresibilnosti. Skupno je najboljše rezultate kazal sorbitol, ki je imel najvišjo plastičnost, tvoril je najbolj trdne tablete pri nižjih tlačnih obremenitvah ter hkrati izkazoval dobre pretočne lastnosti. Pri direktnem stiskanju maltitola in v manjši meri tudi manitola lahko pričakujemo težave pri doseganju ustrezne trdnosti tablet, zato priporočamo pri uporabi teh snovi dodatek močnih suhih veziv za kompenziranje slabe.

6 LITERATURA

1. Šmid Korbar J, Kristl J: Oficinalne farmacevtske oblike. Med razgl. 1999; 38: 569-589.
2. Tablets (01/2014:0478) v European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014: 809-812.
3. Obreza A, Bevc B, Baumgartner S, Sollner Dolenc M, Humar M: Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravstvu. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2015.
4. Adelborn G: Tablets and compaction v Aulton ME: Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 3rd Ed., Churchill Livingstone Elsevier, London, 2007: 441-448.
5. Bunjevac M, Vrečer F, Ilić I, Baumgartner S: Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje. Farm vestn. 2009; 60: 327-335.
6. Bogda MJ: Tablet Compression: Machine Theory, Design and Process Troubleshooting v Swarbrick J: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd Ed., Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2007: 3611-3629.
7. Armstrong NA: Tablet Manufacture v Swarbrick J: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd Ed., Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2007: 3653-3671.
8. Jirvraj M, Martini LG, Thomson CM: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. PSTT. 2000; 3 (2): 58-63.
9. Flowability (01/2014:20916) v European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014: 307-308.
10. Powder flow (01/2014:20936) v European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014: 346-349.
11. Staniforth NJ, Aulton ME: Powder flow v Aulton ME: Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 3rd Ed., Churchill Livingstone Elsevier, London, 2007: 175-179.
12. Ilić I, Govedarica B, Šibanc R, Dreu R, Srčič S: Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method. Int J Pharm. 2013, 446(1-2): 6-15..
13. Ilić I: Študij kompresibilnosti in kompaktibilnosti izbranih farmacevtskih ekscipientov. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2011: 15-34.

14. Heckel RW: Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans Metall Soc AIME* 1961; 221: 671-675.
15. Walker EE: The properties of powders. Part VI. The compressibility of powders. *Trans Faraday Soc.* 1923; 19: 73-82.
16. Sonnergaard JM: Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006; 63: 270-277.
17. Armstrong NA, Haines – Nutt RF: Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *J Pharm Pharmacol.*, 1972; 24: 135-136.
18. Adolfsson A, Nyström C: Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablet compressed at high loads. *Int J Pharm.* 1996; 132: 95-106.
19. Li Q, Rudolph V, Weigl B, Earl A: Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility, *Int J Pharm.* 2004; 280 : 77-93.
20. Adolfsson A, Olsson H, Nyström C: Effect of particle size and compaction load on interparticulate bonding structure for some pharmaceutical materials studied by compaction and strength characterisation in butanol. *Eur J Pharm Biopharm.* 1997; 44: 243-251.
21. Fell JT, Newton JM: Determination of tablet strength by the diametral – compression test. *J Pharm Sci.* 1970; 59 (5): 688-691.
22. Ndindayino F, Henrist D, Kiekens F, Vervaet C, Remon JP: Characterization and evaluation of isomalt performance in direct compression. *Int J Pharm.* 1999; 189: 113-124.
23. Bolguis GK, Zuurman R, Zuurman K: Polyols as filler – binders for disintegrating tablets prepared by direct compaction. *Drug Dev Ind Pharm.* 2009; 35(6): 671-677.
24. Bolhuis GK, Chowhan ZT: Materials for Direct Compaction. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences.* 1996; 71: 419-500.
25. Mannitol. Dostopano (maj 2017) na naslovu:
<https://www.drugs.com/inactive/mannitol-142.html>
26. Maltitol (01/2009:1235) v European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2017: 2973-2974.

27. Bolhuis GK, Armstrong NA: Excipients for Direct Compaction – an Update. *Pharm Dev Technol.* 2006; 11: 111 – 124.
28. Isomalt (01/2015:1531) v European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2017: 2815-2817.
29. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME: *Handbook of Pharmaceutical excipients*, 6th ed., Pharmaceutical Press, London. 2009: 342-786.
30. Brochure: Mannitol for pharmaceutical applications. Dostopano (maj 2017) na naslovu:
<http://www.roquette-pharma.com/media-center/resources/pharma-brochure-pearlitol-mannitol/>
31. Brochure: The Ultimate mannitol for direct compression tablets. Dostopano (maj 2017) na naslovu:
<http://www.roquette-pharma.com/media-center/resources/pharma-brochure-tabletting-pearlitol-200sd-dc/>
32. Roquette-pharma: Xylisorb DC: Key benefits. (brošura, pridobljena od Roquette-pharma v juniju 2014).
33. Roquette-pharma: Maltitol. Brošura, dostopano (maj 2017) na naslovu:
<http://www.roquette-pharma.com/sweetpearl-maltitol-polyol-sugar-free-sweetener-chewing-gum/contenu.xml/#>
34. BENEOP GmbH: GalenIQ. Brošura, dostopano (maj 2017) na naslovu:
<http://www.phexcom.cn/UploadFiles/200899112559671.pdf>
35. Roquette-pharma: Neosorb. (brošura, pridobljena od Roquette-pharma v juniju 2014).
36. Roquette-pharma: Sweetpearl P 300 DC. (brošura, pridobljena od Roquette-pharma v juniju 2014).