

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANJA PLEŠEC

MAGISTRSKA NALOGA

MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana, 2018

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



ANJA PLEŠEC

**VPLIV DINAMIKE STISKANJA IN VSEBNOSTI VLAGE NA STISLJIVOST
HIPROMELOZE**

**THE EFFECT OF COMPRESSION DYNAMICS AND MOISTURE CONTENT ON
COMPACTION PROPERTIES OF HYPROMELLOSE**

Ljubljana, 2018

Magistrsko delo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Ilije German Ilića.

Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Iliji German Iliću za usmerjanje, številne koristne nasvete in res veliko angažiranost skozi celotno izdelavo magistrske naloge. Zahvalila bi se tudi vsem ostalim zaposlenim na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, ki so mi kakorkoli pomagali pri izvedbi magistrske naloge in Petru Grdešiču, mag. farm. za diskusijo o rezultatih.

Posebna zahvala gre staršem, ki so mi omogočili študij in me podpirali na moji poti ter sošolcem za pomoč skozi celoten študij. Hvala tudi tebi Andraž, za tvojo veliko potrpežljivost.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo samostojno izdelala pod mentorstvom doc. dr. Ilije German Ilića.

Anja Plešec

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	iv
ABSTRACT	v
SEZNAM OKRAJŠAV	vi
1. UVOD	1
1.1 Tablete	1
1.2 Tabletiranje.....	1
1.2.1 Metode priprave zmesi za stiskanje	2
1.2.2 Proces stiskanja zmesi	3
1.2.3 Vrste tabletirk	4
1.2.4 Instrumentacija tabletirk	5
1.3 Obnašanje delcev v fazi stiskanja in po prenehanju stiskanja.....	6
1.4 Vrednotenje stisljivosti zmesi	8
1.4.1 Kompresibilnost.....	8
1.4.1.1 Heckelova analiza.....	8
1.4.1.2 Walkerjeva analiza	10
1.4.1.3 Indeks elastične relaksacije	12
1.4.2 Kompaktibilnost.....	12
1.5 Vrednotenje pretočnih lastnosti zmesi za stiskanje.....	14
1.6 Vpliv hitrosti tabletiranja na stisljivost zmesi	14
1.7 Vsebnost vlage v zmesi za tabletiranje in vpliv na stisljivost.....	15
2. NAMEN DELA	17
3. MATERIALI IN METODE DELA	18
3.1 Materiali	18
3.1.1 Hipromeloza.....	18
3.1.2 Magnezijev stearat	20
3.2 Laboratorijski pribor	20
3.2 Naprave.....	21
3.4 Metode dela	21
3.4.1 Priprava zmesi za stiskanje	21
3.4.2 Vrednotenje različnih vrst hipromeloze in zmesi za stiskanje.....	22
3.4.3 Navlaževanje in sušenje zmesi za stiskanje	24
3.4.4 Tabletiranje	24
3.4.5. Vrednotenje zmesi za stiskanje in izdelanih tablet	25

4.	REZULTATI IN RAZPRAVA.....	27
4.1	Vsebnost vlage različnih vrst hipromeloze in zmesi za stiskanje	27
4.2	Določanje pretočnih lastnosti različnih vrst hipromeloz in zmesi za stiskanje.....	29
4.3	Stisljivost enake vrste hipromeloze različnih proizvajalcev	36
4.3.1	Heckelova analiza	37
4.3.2	Walkerjeva analiza.....	38
4.3.3	Indeks elastične relaksacije.....	40
4.3.2	Kompaktibilnost.....	41
4.4	Vpliv dinamike tabletiranja na stisljivost hipromeloz.....	43
4.4.1	Primerjava kompresibilnosti	42
4.4.1.1	Heckelova analiza.....	42
4.4.1.3	Indeks elastične relaksacije	42
4.4.2	Primerjava kompaktibilnosti.....	43
4.5	Vpliv vlažnosti hipromeloze na njeno stisljivost	44
4.5.1	Primerjava kompresibilnosti	48
4.5.1.1	Heckelova analiza.....	48
4.5.1.2	Indeks elastične relaksacije	49
4.5.2	Primerjava kompaktibilnosti.....	50
5.	SKLEPI.....	56
6.	LITERATURA	58

KAZALO SLIK

Slika 1:	Prikaz posameznih faz izdelave tablete.....	4
Slika 2:	Graf deformacije v odvisnosti od obremenitve na nivoju enega delca (8).....	7
Slika 3:	Heckelov profil s prikazom posameznih faz stiskanja tablete (8).....	9
Slika 4:	Walkerjev profil v fazi kompresije in dekompresije (8)	11
Slika 5:	Primer kompaktibilnostnega profila.....	14
Slika 6:	Strukturna formula hipromeloze (31).....	18
Slika 7:	Rezultati povprečnih vrednosti (3 meritve) CI vseh preučevanih hipromeloz in njihovih zmesi za stiskanje. Moder stolpec prikazuje vrednosti čistega materiala, torej hipromeloze, oranžen stolpec pa vrednosti zmesi za stiskanje. Na sliki je za vsak material in zmes predstavljena tudi standardna deviacija (SD) treh meritev.	30
Slika 8:	Rezultati povprečnih pretočnih časov (3 meritve) preučevanih hipromeloz in njihovih zmesi za stiskanje. Moder stolpec prikazuje vrednosti čistega materiala, torej hipromeloze, oranžen stolpec pa vrednosti zmesi za stiskanje. Na sliki je za vsak material in zmes predstavljena tudi SD treh meritev.....	31
Slika 9:	Rezultati povprečnih nasipnih kotov (3 meritve) preučevanih hipromeloz in njihovih zmesi za tabletiranje. Moder stolpec prikazuje vrednosti čistega materiala, torej	

hipromeloze, oranžen stolpec pa vrednosti zmesi za stiskanje. Na sliki je za vsak material in zmes predstavljena tudi SD treh meritev.....	32
Slika 10: Korelacija rezultatov pretočnih lastnosti: nasipni kot proti CI	34
Slika 11: Korelacija rezultatov pretočnih lastnosti: pretočni čas proti CI.....	35
Slika 12: Korelacija rezultatov pretočnih lastnosti: nasipni kot proti pretočnemu času	36
Slika 13: Heckelovi profili hipromeloze K4M različnih proizvajalcev	38
Slika 14: Walkerjevi profili hipromeloze K4M različnih proizvajalcev	39
Slika 15: Povprečne vrednosti večih meritev ER hipromeloze K4M različnih proizvajalcev. Število meritev ER v tlačnem območju od 40-80 MPa se med materiali razlikuje. Na sliki je za vsak material predstavljena tudi SD večih meritev.....	40
Slika 16: Kompaktibilnostni profili hipromeloze K4M različnih proizvajalcev.....	41
Slika 17: Heckelovi profili pri različnih hitrostih stiskanja za Methocel K4M DC2.....	42
Slika 18: Kompaktibilnostni profili pri različnih hitrostih stiskanja za Methocel K4M DC2	43
Slika 19: Heckelovi profili nenavlaženega, navlaženega in razvlaženega Benecela K4M.	48
Slika 20: Heckelovi profili nenavlaženega, navlaženega in razvlaženega Methocela K4M A	49
Slika 21: Kompaktibilnostni profili nenavlaženega, navlaženega in razvlaženega Benecela K4M.....	51
Slika 22: Kompaktibilnostni profili nenavlaženega, navlaženega in razvlaženega Methocela K4M A	52
Slika 23: Prikaz korelacije med Cp in ER	53
Slika 24: Prikaz korelacije med kompresibilnostjo (Py) in kompaktibilnostjo (Cp).....	54

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Uporabljene vrste hipromeloze in njihove delovne oznake	19
Preglednica II: Enačbe za izračun kompresibilnosti zmesi in kompaktibilnosti tablet	26
Preglednica III: Rezultati enkratnega merjenja vsebnosti vlage v posameznih materialih in zmesih za stiskanje. Z rdečimi križci smo označili materiale in zmesi za tabletiranje, ki glede na izmerjeno vsebnost vlage ne ustrezajo specifikacijam.....	27
Preglednica IV: Rezultati stisljivosti hipromeloze K4M različnih serij in proizvajalcev ...	37
Preglednica V: Rezultati stisljivosti za preučevane materiale, stiskane pri različnih hitrostih	40
Preglednica VI: Rezultati enkratnega merjenja vsebnosti vlage v nenavlaženih, navlaženih in razvlaženih zmesih za tabletiranje	45
Preglednica VII: Rezultati stisljivosti za nenavlažene, navlažene in razvlažene preučevane materiale	46

POVZETEK

Farmacevtska industrija skuša z izborom pomožnih snovi in spreminjanjem procesnih parametrov vedno znova poceniti proizvodnjo zdravil. Namen te naloge je ugotoviti, kako dinamika stiskanja in vlažnost materiala vplivata na stisljivost hipromeloze, enega najpogosteje rabljenih polimerov za izdelavo ogrodnih tablet s podaljšanim sproščanjem.

V magistrski nalogi smo preučevali 10 vrst hipromeloze treh proizvajalcev. Glede na to, da so poleg stisljivosti za uspešen potek tabletiranja ključne tudi pretočne lastnosti, smo jih s tremi različnimi metodami določili samim preučevanim snovem in zmesem za tabletiranje (z 1 % magnezijevega stearata). Vse hipromeloze so izkazovale zelo slabe pretočne lastnosti, ki so ob dodatku drsila ostale enake ali se le rahlo izboljšale. Najboljšo pretočnost sta, ne glede na uporabljeno metodo, izkazovali hipromelozni, namenjeni direktnemu stiskanju.

Na podlagi Heckelove in Walkerjeve analize, kompaktilnostnega profila in indeksa elastične relaksacije smo ugotovili, da se hipromeloze K4M različnih proizvajalcev, stiskane pri hitrosti 30 tablet na minuto, razlikujejo v stisljivosti in med seboj niso popolnoma zamenljive. Stisljivost hipromeloze K4M različnih serij istega proizvajalca je bila skoraj enaka. Heckelova in Walkerjeva analiza dajeta ravno nasprotno rezultate o kompresibilnosti materialov, pri čemer so vsi preostali rezultati stisljivosti v nasprotju z Walkerjevim modelom, ki dejanskega deformacijskega mehanizma hipromeloze očitno ne opisuje dobro. Vse zmesi smo dodatno tabletirali pri hitrostih 15 in 45 tablet na minuto. Ugotovili smo, da hitrost stiskanja zmesi ni vplivala na stisljivost preučevanih materialov.

S tabletiranjem enakih vrst hipromeloze z različno vsebnostjo vlage smo ugotovili, da ima le-ta velik vpliv na stisljivost zmesi za tabletiranje, saj je bila stisljivost vseh hipromeloz s povišano vlago bistveno izboljšana. Navlažene zmesi so bolj plastične, imajo nižjo elastičnost in boljšo kompaktilnost, torej tvorijo tablete z višjo natezno trdnostjo kot nenavlažene zmesi. Po sušenju in znižanju vlage na začetno vrednost se stisljivost poslabša in se le redko vrne na začetno raven. Stisljivost torej ni odvisna le od vlažnosti zmesi, temveč v manjši meri nanjo vpliva tudi zgodovina materiala. S tem smo dokazali, da je hipromelozo kot zelo higroskopen material potrebno ves čas shranjevati v tesno zaprtih vsebnikih.

Ključne besede:

hipromelozna, pretočnost, Heckel, Walker, kompaktilnost, vlažnost

ABSTRACT

Pharmaceutical companies continuously try to cheapen the production of drugs by the selection of excipients and by altering the process parameters. The purpose of this thesis is to ascertain how the dynamics of compression and the moisture of the material influence the compaction of hypromellose.

In this Master's thesis, we studied 10 types of hypromellose of three producers. With regards to the fact that flow properties are also essential for successful tableting in addition to compaction, we determined them in the studied hypromellose types and mixtures for tableting (with 1% of the magnesium stearate) by three various methods. All studied types showed very poor flow properties, which remained the same or improved just slightly when a lubricant was added. The best flow properties were shown by the two materials intended for the direct compression, regardless of the used method.

Based on Heckel and Walker analysis, the compactibility profile and the index of elastic recovery, we ascertained that the hypromellose K4M of the various producers differ in compaction and are not entirely interchangeable. The compaction of two different batches of hypromellose K4M of a single producer was almost the same. Heckel and Walker analyses presented exactly the opposite results of compressibility, where all the remaining results were in contrast with the Walker model. We determined compaction also at tableting rate of 15 and 45 tablets per minute. We ascertained that the compaction dynamics did not affect the compaction properties of the studied materials.

By tableting same type of hypromellose with various moisture content, we ascertained that the latter has a major influence on the compaction of the tableting mixture. Compressibility of all the hypromellose types essentially improved with the increased moisture. Moistened mixtures were more plastic and possessed lower elasticity and better compactibility. When being dried and moisture was reduced to the initial value, the compressibility worsened and rarely returned to the initial level. Thus, we proved that hypromellose has to be stored in tightly closed containers all the time.

Key words:

hypromellose, flowability, Heckel, Walker, compactibility, moisture content

SEZNAM OKRAJŠAV

CI – Carrov indeks

FO – farmacevtska oblika

K – Heckelov koeficient

ER – indeks elastične relaksacije

IPS – izguba pri sušenju

R^2 – koeficient determinacije

P_y – mejni tlak plastične deformacije

σ – natezna trdnost

C_p – naklon kompaktilnostnega profila

PS – pomožna snov

RPM – obrati na minuto

P – tlak

SD – standardna deviacija

w' – Walkerjev koeficient

ZU – zdravilna učinkovina

1. UVOD

Dandanes zdravje ni le ena izmed največjih dobrin posameznika, ampak postaja celo privilegij. Ljudje po celem svetu dan za dnem zbolevalo za različnimi poznanimi in nepoznanimi boleznimi, zato nas dejstvo, da je ravno farmacevtska industrija ena najhitreje rastočih gospodarskih panog, tako v Sloveniji kot tudi v tujini, ne preseneča. Glavna naloga farmacevtske industrije je razvoj novih zdravil, ki so varna, kakovostna in učinkovita. Vendar le-ta navadno ni enostaven. Skozi celoten razvoj izdelka izvajamo številne raziskave ter se srečujemo z različnimi vprašanji in težkimi odločitvami, ki vplivajo na izdelek in nenazadnje tudi na zdravje uporabnikov. Razvoj pa nam otežujejo še konkurenčna farmacevtska podjetja, ki nas posredno silijo k nižanju cene izdelka. Ravno boljša in cenejša izdelava zdravil sta trenutno največja izziva farmacevtske industrije po celem svetu.

1.1 Tablete

Kljub razvoju številnih farmacevtskih oblik (FO) skozi zgodovino, tablete za mnoge bolnike še vedno ostajajo najenostavnejša FO za uporabo. Tablete so trdne FO, ki vsebujejo enkratni odmerek ene ali več zdravilnih učinkovin (ZU). Večinoma se uporabljajo peroralno in sicer jih lahko zaužijemo cele (navadno z manjšo količino vode), jih prej prežvečimo v ustih ali pa jih raztopimo in dispergiramo v vodi. Tablete so običajno okrogli valji, katerih spodnja in zgornja površina je ravna ali izbočena, robova pa sta lahko prirezana. Lahko imajo črte ali razdelilne zareze, napis ali simbol. Pogosto tablete tudi obložimo z namenom lažjega požiranja, estetskih razlogov, da prekrijemo neprijeten okus in vonj, da tableto zaščitimo pred zunanjimi dejavniki ali pa omogočimo prirejeno sproščanje tablete v denimo želenem delu prebavnega trakta (1, 2).

1.2 Tabletiranje

Tablete lahko izdelamo s pomočjo različnih tehnologij in sicer ulivanjem, ekstruzijo ali liofilizacijo, vendar nam že latinsko ime »*compressi*« za tableto pove, da je najpogostejši način izdelave tablet stiskanje enotne prostornine delcev, kar imenujemo tabletiranje (2). Osnove postopka tabletiranja, kot je znan danes, so bile prvič objavljene že leta 1843. Gre za tehnološki postopek med katerim delujemo na trdno snov z določenim tlakom, posledično približamo delce med seboj in omogočimo nastanek privlačnih povezav med njimi. Končni

izdelek takšnega procesa je tableta, ki predstavlja samostojno, trdno, porozno ogrodje določene geometrije (3).

1.2.1 Metode priprave zmesi za stiskanje

Prvi korak izdelave tablet je priprava zmesi za stiskanje. Dobra stisljivost zmesi in njene dobre pretočne lastnosti so ključ za doseg našega cilja. Želimo si namreč izdelati tablete ustrezne enakomerne mase, vsebnosti ZU in trdnosti. Poznamo dve metodi priprave zmesi, ki se ločita glede na predhodno pripravo zmesi za tabletiranje: direktno tabletiranje in granuliranje (3).

Direktno tabletiranje je metoda izbora saj je stroškovno učinkovita, hitra in enostavna. Proces sestavljata le dva koraka: mešanje prahov in stiskanje. Primerna je za snovi, ki so občutljive na vlago in povišano temperaturo, saj se tekom procesa izognemo vlaženju in sušenju. Zmes za stiskanje, poleg ZU, navadno sestavljajo še pomožne snovi (PS), ki imajo lahko vlogo polnila, veziva, razgrajevala, drsila ali mehčala. Nekatere PS izboljšajo postopek stiskanja in omogočijo boljšo ponovljivosti izdelave. Drsila izboljšajo pretočne lastnosti zmesi, maziva pa zmanjšujejo trenje med zmesjo in steno tabletirke, medtem ko antiadhezivi preprečujejo lepljenje zmesi na pečate. Za direktno tabletiranje zmesi moramo uporabiti posebne PS, ki omogočajo ta proces. Dodatek tovrstnih PS močno izboljša njeno pretočnost in stisljivost, saj imajo že same po sebi zelo ugodne lastnosti za stiskanje. Njihova prisotnost v zmesi za stiskanje torej izboljša proces in kakovost izdelka. PS, ki jih najpogosteje uporabljamo za direktno tabletiranje so sladkorji, celulozni in škrobni derivati, anorganske snovi in polioli. Kadar jih v zmes za stiskanje ne moremo dodati (npr. velikost delcev PS je bistveno drugačna od velikosti delcev ZU) ali pa so lastnosti zmesi za stiskanje kljub dodatku PS za direktno stiskanje še vedno neustrezne, direktno tabletiranje ni možno. V tem primeru se lahko poslužujemo številnih tehnoloških procesov, ki lastnosti izboljšajo kot je na primer granuliranje (3, 4).

V farmacevtski industriji je pri izdelavi tablet proces granulacije, zaradi velikega števila slabo pretočnih in stisljivih ZU, skoraj nepogrešljiv. Poznamo več vrst granuliranja, vsem pa je skupno, da izboljšajo pretočne lastnosti, enakomernost vsebnosti in stisljivost zmesi, prav tako pa tudi zmanjšajo njeno prašenje in razslojevanje. Potrebno se je zavedati, da pri procesu granuliranja lahko pride do spremembe polimorfne oblike ZU zaradi rekristalizacije

pri sušenju ali pa do termične in/ali kemijske (npr. hidroliza, oksidacija) razgradnje ZU. Prav tako proces zviša ceno izdelka in podaljša njegov čas izdelave. Vendar se kljub vsemu, tovrstnemu procesu pri izdelavi izdelka z zelo slabimi pretočnimi lastnostmi in stisljivostjo, težko izognemo (3, 5).

1.2.2 Proces stiskanja zmesi

Stiskanje predhodno pripravljene zmesi za tabletiranje poteka v matrični vdolbini ob delovanju zgornjega in spodnjega pečata, ki ustvarita silo stiskanja. Dolžino in širino tablete določa oblika matrične vdolbine, njeno debelino pa razmik med spodnjim in zgornjim pečatom, medtem ko je masa tablete odvisna od več dejavnikov in sicer položaja spodnjega pečata (globine polnjenja) ter gostote zmesi za stiskanje. Oblika spodnje in zgornje ploskve tablete je lahko ravna ali izbočena, kar je odvisno od oblike pečatov (5). Postopek stiskanja lahko razdelimo v tri zaporedne faze, kot je to prikazano na sliki 1 (3):

1. Polnjenje matrične vdolbine z zmesjo za stiskanje:

Zmes za stiskanje se zaradi gravitacije iz polnilnega lijaka preko polnilnega čolnička vsuje v matrično vdolbino. Polnilni čolniček je lahko na gravitacijsko polnjenje ali pa ima vetrnice, ki pospešijo prenos zmesi iz njega v matrično vdolbino, torej si pomagamo s prisilnim polnjenjem. V tej fazi je spodnji pečat v najnižji legi in določa prostornino zmesi za stiskanje, ki lahko zapolni matrično vdolbino. Ker je polnjenje matrične vdolbine volumetrično, posledično položaj spodnjega pečata določa tudi maso tablete. V tej fazi je ključno, da stiskamo zmes, ki ima dobre pretočne lastnosti. V nasprotnem primeru se nam lahko zgodi, da bomo izdelali tablete z neustrezno maso. Zgornji pečat je v tej fazi stiskanja v najvišji legi (3, 6).

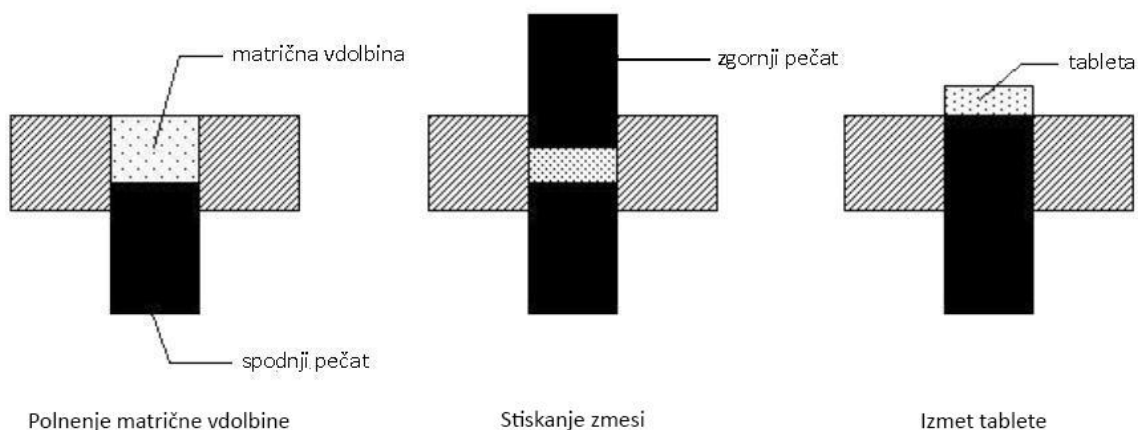
2. Stiskanje zmesi:

Pri tabletirki na udarec v tej fazi spodnji pečat miruje v izhodiščnem položaju, medtem ko se zgornji pečat spušča navzdol proti in v matrično vdolbino do najnižje lege in pri tem stiska nasute delce v matrici. Nastanek tablete je posledica zmanjševanja razdalje med spodnjim in zgornjim pečatom. Poroznost zmesi za stiskanje se zmanjšuje, delci se med stiskanjem približujejo drug drugemu, med njimi se izoblikujejo privlačne sile. Sila stiskanja se določi, ko je najvišja, torej ko sta zgornji in spodnji pečat najmanj oddaljena. Ključno v tej fazi je, da je zmes za stiskanje stisljiva. Prav tako je pomembno, da kompakt ostane v enaki obliki

tudi po prenehanju stiskanja, torej ima ustrezno visoko trdnost. Le v tem primeru bomo iz zmesi za tabletiranje lahko izdelali tableto (3, 5).

3. Izmet tablete:

Potem ko zgornji pečat stisne tableto, se prične dvigati navzgor, s čimer pritisk na delce in izdelano tableto popusti. Potem se dvigne tudi spodnji pečat, ki posledično tableto premakne v ravnino matrične plošče. Pri tem med tableto in steno matrične vdolbine pride do trenja, kar zaznamo kot silo izmeta tablete. Polnilni čolniček se primakne, dvignjeno tableto odrine, spodnji pečat pa se hitro spusti v svojo najnižjo lego s čimer se ponovno lahko napolni matrična vdolbina z zmesjo. V primeru stiskanja brez polnilnega čolnička spodnji pečat pomaknemo v najnižjo lego in ročno napolnimo matrično vdolbino z ustrežno maso zmesi za tabletiranje ter nadaljujemo s stiskanjem (5).



Slika 1: Prikaz posameznih faz izdelave tablete

1.2.3 Vrste tabletirk

Za izdelavo tablet uporabljamo dve vrsti tabletirk: tabletirko na udarec in rotacijsko tabletirko oz. rotirko (5).

Tabletirko na udarec uporabljamo predvsem v fazi razvoja izdelka, za raziskovalne namene ali za izdelavo tablet za klinično preiskovanje. Kapacitete tovrstnih tabletirk so precej manjše od rotacijskih tabletirk. Izdelajo do 200 tablet na minuto, kar je ustrezno na laboratorijskem nivoju, kjer so količine zmesi za stiskanje manjše kot na proizvodnem nivoju. Omogočajo

nam ročno polnjenje matrične vdolbine, kar je v fazi razvoja izdelka pogosto potrebno. Vsebujejo eno matrično vdolbino ter spodnji in zgornji pečat (5, 6).

Druga vrsta tabletirk so rotacijske tabletirke oz. rotirke, s katerimi lahko izdelamo tudi do 10.000 tablet na minuto. Večinoma jih uporabljamo v proizvodnji zdravil, prav tako pa tudi pri razvoju izdelka z namenom njegovega lažjega prenosa iz laboratorijskega na proizvodni nivo. Rotirke imajo do 60 kompletov tabletirnega orodja (matrična vdolbina, spodnji in zgornji pečat), ki so razporejeni po obodu matrične mizice. Matrična miza in pečati se med postopkom stiskanja gibljejo po krožnici, polnilna postaja pa je, v nasprotju s polnilnim čolničkom pri tabletirki na udarec, stacionarna. Tako je zmanjšana verjetnost za razslojevanje zmesi za stiskanje v stacionarni postaji, kar je pogost pojav pri tabletirki na udarec v polnilnem čolničku zaradi njegovega premikanja naprej in nazaj po matrični mizi. Vetrnice v polnilni postaji prisilno polnijo zmes za stiskanje v matrične vdolbine kar omogoča hitrejše polnjenje oz. hitrejšo izdelavo tablet iz zmesi s slabšimi pretočnimi lastnostmi (5). Pri rotirki se med stiskanjem pečata približujeta drug drugemu in skupaj stisneta tableto, zato imata zgornja in spodnja ploskev tablete enako trdnost. Prav tako imamo možnost uporabe predpritiska, s katerim odstranimo ujeti zrak iz matrične vdolbine in tako zmanjšamo možnost laminacije pri tabletah. Poleg številnih parametrov, ki jih lahko spreminjamo med stiskanjem s tabletirko na udarec, lahko pri rotirkah spreminjamo tudi hitrost vrtenja vetrnic oz. hitrost polnjenja matričnih vdolbin (3, 6).

Za uporabo katere vrste tabletirke se bomo odločili, je odvisno od lastnosti vsake posamezne zmesi za stiskanje, prav tako pa tudi od faze razvoja izdelka. Glede na to, da je v farmacevtski industriji, tako kot pri ostalih gospodarskih panogah, čas denar, v proizvodnji kljub višjim cenam uporabljamo rotirke in sicer takšne s čim večjim številom pečatov (5).

1.2.4 Instrumentacija tabletirk

Ker na lastnost tablet poleg lastnosti zmesi za tabletiranje vplivajo tudi sile stiskanja, je zelo pomembno, da jih spremljamo med celotnim procesom tabletiranja. Večina tabletirk je opremljena s senzorji, ki merijo sile na posameznem pečatu. Na laboratorijskem nivoju lahko s spremljanjem sil pridobimo pomembne informacije o mehanskih lastnostih zmesi za tabletiranje, v fazi redne proizvodnje pa s spremljanjem sile na pečatih in mase tablet nadzorujemo postopek stiskanja. Preveliko odstopanje sile ali mase od predhodno

postavljenih mej kaže na težave pri procesu stiskanja. Tabletirke s pomočjo avtomatiziranega sistema neustrezne tablete usmerijo v izmet. Poleg spremljanja sil med proizvodnim procesom stiskanja večkrat izvedemo tudi ročno medprocesno kontrolo. Preverimo videz tablet, dimenzije, maso, trdnost, razpadnost, krušljivost in lom. Želimo si namreč izdelati kakovostne in ponovljive serije izdelkov. Novejše tabletirke nam omogočajo izpis vseh pomembnejših parametrov, ki jih je tabletirka merila med procesom stiskanja (6, 7).

1.3 Obnašanje delcev v fazi stiskanja in po prenehanju stiskanja

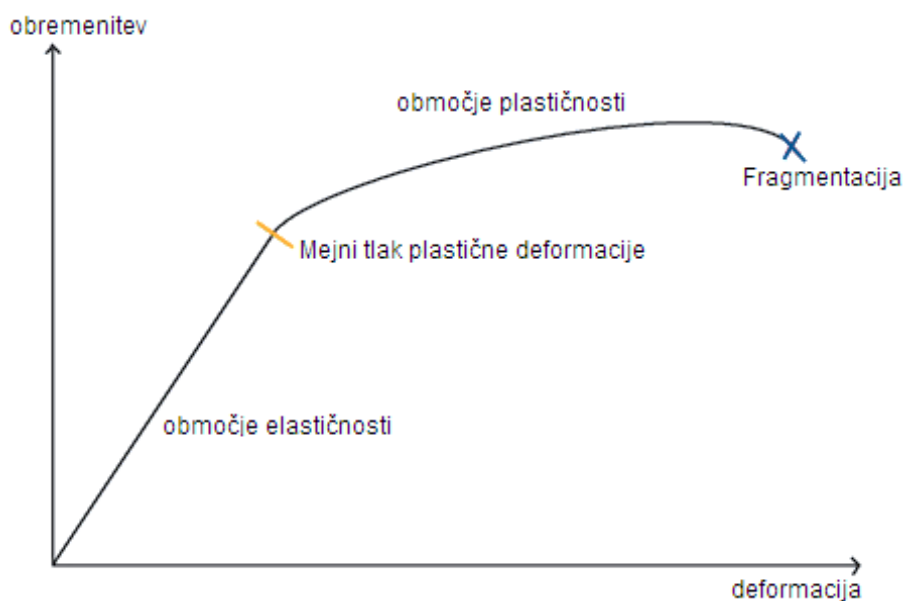
Da bi razumeli postopek izdelave tablet, moramo najprej razumeti obnašanje populacije delcev pri tlačni obremenitvi. Med procesom stiskanja gre zmes za stiskanje v matrični vdolbini skozi več stopenj (8).

Prva faza stiskanja, pri kateri so sile še majhne, je vedno preurejanje delcev. Manjši delci zasedejo prostore med večjimi, zato se gostota zmesi za stiskanje poveča. Poroznost nasutja se zmanjšuje, dokler relativno gibanje ni več mogoče. Na obseg preureditve delcev vplivajo lastnosti zmesi za stiskanje in sicer velikost in porazdelitev velikosti delcev, oblika delcev ter njihove površinske lastnosti (8, 9).

Ko nadaljnje prerazporejanje ni več možno, se na posameznih delcih vzpostavi večja obremenitev. Prične se druga faza stiskanja in sicer deformacija delcev. Poznamo več tipov deformacije: prožno ali elastično, plastično deformacijo in fragmentacijo. Katera od deformacij prevladuje pri procesu tabletiranja je v veliki meri odvisno od intrinzičnih lastnosti materiala, ki ga stiskamo. V začetni fazi je razmerje med deformacijo in obremenitvijo linearno. Temu pravimo elastična deformacija, ki je popolnoma reverzibilna. Če prenehamo s stiskanjem v tej fazi, se bo delec povrnil v prvotno stanje. Ko nadaljujemo z obremenitvijo, pridemo do mejnega tlaka plastične deformacije. Od te točke dalje obremenitev povzroči plastično deformacijo, ki je ireverzibilna, saj pride do preurejanja molekul znotraj trdne snovi. Razmerje med deformacijo in obremenitvijo ni več linearno (8, 9).

Če delec še bolj obremenjujemo, pride do loma oz. fragmentacije, ki je ravno tako ireverzibilen proces. Snovi, pri katerih pride do fragmentacije že pri majhnih obremenitvah, imenujemo krhke snovi. Če med procesom stiskanja opazujemo le en delec, naštet

deformacijski mehanizmi potekajo zaporedno (8, 9). To nam prikazuje graf deformacije enega delca v odvisnosti od obremenitve na sliki 2 (8). Ker gre za diskretno naravo delcev in v neki časovni točki niso vsi delci obremenjeni oz. je zmes sestavljena iz več komponent, procesi elastične, plastične deformacije in fragmentacije ne potekajo zaporedno ampak vzporedno (3, 8).



Slika 2: Graf deformacije v odvisnosti od obremenitve na nivoju enega delca (8)

Naš cilj je, da tudi po prenehanju stiskanja tableto ohranimo v takšni obliki, kakršna je bila med stiskanjem. To nam omogočata plastična deformacija in fragmentacija. Plastična deformacija poveča stično površino med delci in med njimi tvori vezi, fragmentacija pa ustvari nove, čiste površine, ki so na voljo za povezave med delci. Elastična deformacija je pri stiskanju nezaželena, saj je reverzibilna in se ob stiskanju energij shranjuje. Materialom, pri katerih pride do velikega deleža elastične deformacije se zato izogibamo, saj le-ta povzroči pretrganje vezi, ki so nastale med procesom stiskanja in deluje destruktivno na tableto. Posledica tega je namreč manjša trdnost tablet, laminacija ali nastanek kopic. Elastična deformacija je torej glavni krivec, da tableta ne ostane v takšni obliki, kot smo jo stisnili. Elastični deformaciji se težko popolnoma izognemo, saj je prisotna pri stiskanju vseh materialov, pri enih v manjši, pri drugih v večji meri. (3, 9).

Deformacija večine zmesi za stiskanje pa ni odvisna le od tlaka ampak tudi od časa stiskanja. Takšno deformacijo imenujemo viskoelastična deformacija, snovi pa viskoelastične snovi

(10). Pri elastičnih materialih do deformacije pride v trenutku, ko na snov delujemo z neko silo, le-ta pa se po prenehanju delovanja sile takoj povrne v prvotno obliko. Pri viskoelastičnih materialih deformacija poteka postopoma in tudi relaksacija poteka skozi daljši čas po prenehanju obremenitve. Trdnost tablet je pri tovrstnih materialih odvisna ne le od tlaka, ampak tudi od hitrosti stiskanja, saj je pri višji hitrosti stiskanja snov krajši čas izpostavljena stiskanju zgornjega (in spodnjega) pečata (8, 9).

Če želimo izdelati ustrezne tablete, je torej poleg pravilne nastavitve globine matrične vdolbine ključno, da izberemo primeren tlak in hitrost stiskanja. Za to pa je potrebno poznavanje stisljivosti zmesi za tabletiranje ter poznavanje mehanizmov deformacije in relaksacije (9).

1.4 Vrednotenje stisljivosti zmesi

Čeprav na videz enostaven, je proces stiskanja eden izmed bolj zahtevnih procesov izdelave zdravil. Stisljivost kompleksnih zmesi je velik izziv s katerim se spopadajo raziskovalci med razvojem izdelka, saj na njegovo kakovost poleg pretočnih lastnosti zmesi za tabletiranje močno vpliva tudi njena sposobnost stiskanja. Stisljivost je skupno poimenovanje za dva pojma: kompresibilnost in kompaktibilnost (8).

1.4.1 Kompresibilnost

Kompresibilnost je sposobnost deformacije snovi zaradi delovanja zunanje sile, torej sposobnost zmesi za stiskanje, da se deformira in oblikuje v tableto zaradi delovanja zgornjega (in spodnjega) pečata. Za preučevanje kompresibilnosti se uporabljajo različne analize metode in modeli, s katerimi empirično vrednotimo zmesi. Eni izmed najbolj uporabljenih sta Heckelova in Walkerjeva analiza (8).

1.4.1.1 Heckelova analiza

Največja vrednost omenjenega modela je možnost napovedovanja prevladujočega načina deformacije zmesi med stiskanjem. Heckelova analiza proučuje odvisnost zmanjševanja poroznosti zmesi od vpliva tlaka stiskanja. Večji je tlak stiskanja, manjša je poroznost zmesi, vendar odvisnost ni linearna. Heckelova enačba (enačba 1) predpostavlja, da proces zmanjševanja poroznosti med stiskanjem sledi kinetiki 1. reda. Model torej opisuje premico z naklonom K , ki ga imenujemo Heckelov koeficient (8, 11):

$$-\ln \varepsilon = \ln\left(1 - \frac{\rho_{navidezna}}{\rho_{prava}}\right) = K \cdot P + A \quad [\text{enačba 1}]$$

kjer je ε poroznost; $\rho_{navidezna}$ navidezna in ρ_{prava} prava gostota tablete pri tlaku P ; K Heckelov koeficient (MPa^{-1} , naklon linearnega dela krivulje); P tlak stiskanja (MPa) in A konstanta, dobljena iz presečišča ekstrapoliranega dela premice z osjo Y (8).

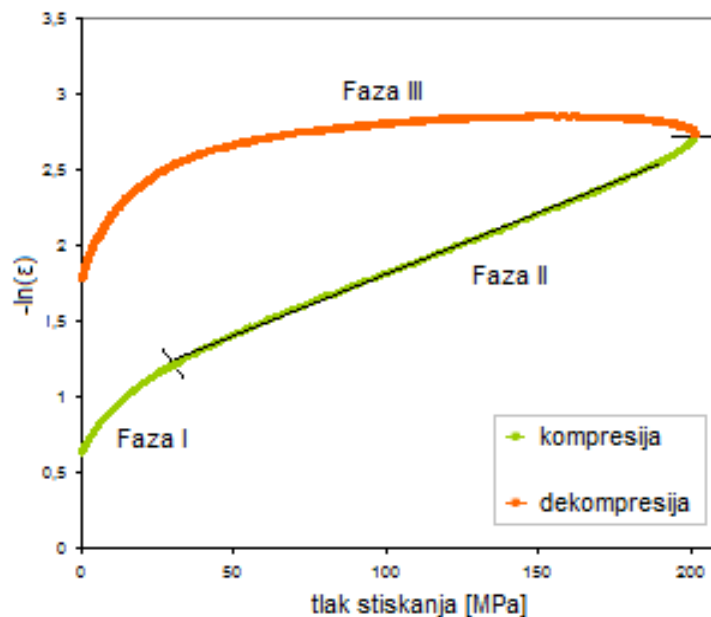
Konstanta K nam pove kakšna je sposobnost delcev zmesi za plastično deformacijo med stiskanjem. Višja vrednost K oziroma večji naklon premice pomeni večjo plastično deformacijo preučevane zmesi za stiskanje in obratno. Enačba 2 predstavlja obratno vrednost K , ki jo imenujemo mejni tlak plastične deformacije in označimo z P_y (8, 12).

$$P_y = \frac{1}{K} \quad [\text{enačba 2}]$$

kjer P_y predstavlja najmanjši tlak, pri katerem pride do plastične deformacije snovi med stiskanjem.

Nizka vrednost P_y oziroma visoka vrednost K pomeni, da se snov plastično deformira že pri majhnih tlakih stiskanja. Obratno je pri visoki vrednosti P_y in nizki vrednosti K , kjer so snovi manj dovzetne za plastično deformacijo in se raje deformirajo z mehanizmom fragmentacije.

Tipičen Heckelov profil, ki predstavlja kako se poroznost spreminja od tlaka stiskanja, lahko razdelimo na tri faze, kot je to prikazano na sliki 3 (8).



Slika 3: Heckelov profil s prikazom posameznih faz stiskanja tablete (8)

Začetni, ukrivljeni del Heckelovega profila predstavlja fazo I. V tej fazi je sila stiskanja majhna, prihaja do zmanjšanja poroznosti zmesi za stiskanje predvsem zaradi preurejanja in fragmentacije večjih aglomeratov. Ob povečanju sile preidemo v fazo II, ki je pri snoveh, ki se večinoma plastično deformirajo linearna in ukrivljena pri snoveh, ki se jim prostornina zmanjšuje zaradi fragmentacije. Ko je stiskanje končano in se pečata začeta oddaljevati, preidemo v fazo III in sicer fazo dekompresije. V tej fazi pride do povečanja poroznosti tablete, zaradi delovanja elastične relaksacije (8, 13). Elastična relaksacija in indeks elastične relaksacije (*ER*) sta posebej predstavljena v nadaljevanju, v poglavju 1.4.1.3.

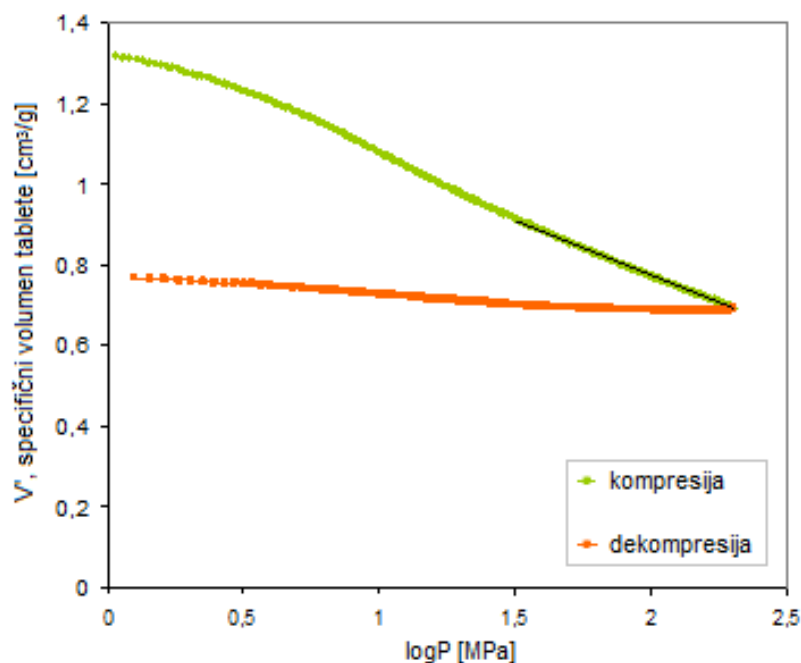
1.4.1.2 Walkerjeva analiza

Walkerjeva analiza temelji na linearni odvisnosti specifične prostornine (pove nam koliko prostornine zasede enota mase snovi) tablete od logaritemske vrednosti tlaka stiskanja zmesi za stiskanje. Prvi je z vpeljavo enačbe začel Walker in sicer leta 1923. Kasneje je doživela spremembe vse do današnje modificirane Walkerjeve enačbe (enačba 3) (14).

$$V' = w' \cdot \log P + V_{sp}' \quad \text{[enačba 3]}$$

kjer je V' specifična prostornina tablete (cm^3/g), w' Walkerjev koeficient (naklon krivulje), P tlak stiskanja (MPa) in V_{sp}' specifična prostornina tablete pri tlaku stiskanja 1 MPa (14).

Walkerjev koeficient (w') nam v praksi pove za koliko se spremeni specifična prostornina tablete ob 10-kratnem povečanju tlaka stiskanja, torej je w' podobno kot K pri Heckelovi analizi, merilo plastičnosti stiskane zmesi. Navadno za primerjavo kompresibilnosti snovi uporabimo pozitivni 100-kratnik vrednosti w' . Tako predstavimo zmanjšanje prostornine v odstotkih ob 10-kratnem povečanju tlaka. Kadar primerjamo dve snovi, je tista z višjimi absolutnimi vrednostmi w' bolj kompresibilna oz. plastična od snovi, ki ima nižje absolutne vrednosti w' . Njihova prostornina se namreč hitreje zmanjšuje ob povečevanju tlaka stiskanja kot prostornina neplastičnih snovi, kjer se zmanjšuje zaradi mehanizma fragmentacije. Slika 4 prikazuje graf odvisnosti specifične prostornine tablete od logaritmskih vrednosti tlakov stiskanja v fazi kompresije in dekompresije. w' predstavlja naklon krivulje in sicer njen linearni del (8, 14).



Slika 4: Walkerjev profil v fazi kompresije in dekompresije (8)

Obstajata dva pristopa k uporabi Heckelove in Walkerjeve analize: znotrajmatrična (*angl. in-die*) in izvenmatrična (*angl. out-die*) metoda. Pri izvenmatrični izvedbi moramo izmeriti premer in debelino tablet, stisnjenih pri različnih silah stiskanja 24 ur po izdelavi tablete. Z izmerjenimi dimenzijami tablet lahko nato izračunamo njihovo prostornino in poroznost. S pridobljenimi podatki narišemo Heckelove in Walkerjeve profile, kjer vsaka tableta predstavlja eno točko. Z linearno regresijo določimo naklone, torej K ali w' oz. plastičnost. Metoda je zamudna, saj moramo stisniti večje število tablet pri različnih tlakih stiskanja. Prednost izvenmatrične metode je, da upoštevamo elastično relaksacijo tablete (15, 16), torej s takšno izvedbo določamo le plastičnost proučevane zmesi. Časovno manj zamudna in enostavnejša je znotrajmatrična metoda, saj iz ene stisnjene tablete dobimo celoten profil stiskanja. Metodo lahko uporabimo samo, kadar imamo tabletirko s posebnimi senzorji na spodnjih in zgornjih pečatih, ki odčitavajo sile in položaj pečatov. Prav tako moramo pri računanju upoštevati, da pride med stiskanjem do deformacije pečatov in tabletirke. Slabost metode je, da ne upošteva elastične relaksacije tablete, do katere pride po prenehanju stiskanja, saj kompresibilnost določamo med samo obremenitvijo tablete, kar pomeni, da hkrati določamo tako plastičnost, kot elastičnost. Glede na to, da tablete ob elastični relaksaciji lahko spremenijo svoje lastnosti (npr. zmanjša se trdnost), je elastično relaksacijo nujno potrebno upoštevati in jo tekom razvoja izdelka preveriti (15, 16).

1.4.1.3 Indeks elastične relaksacije

S pomočjo ER lahko določimo elastičnost materiala. Izračunamo ga s pomočjo spodnje enačbe (enačba 4), ki upošteva povečanje tablete v aksialni smeri, torej povečanje debeline tablete, medtem ko povečanje tablete v radialni smeri, ki je bistveno manjša, zanemari. Stopnjo elastične deformacije lahko najbolje prikažemo na grafu, kjer opazujemo odvisnost ER od tlaka stiskanja ali pa podamo ER pri določenem tlaku stiskanja (4, 17).

$$ER = \frac{h - h_0}{h_0} \cdot 100 \quad [\text{enačba 4}]$$

kjer je ER indeks elastične relaksacije (%), h_0 debelina tablete v matricni vdolbini pri največji tlačni obremenitvi (mm) in h debelina tablete 24 ur po koncu stiskanja (17).

1.4.2 Kompaktibilnost

Kompaktibilnost je sposobnost prahov, da tvorijo trdne kompakte (tablete) med procesom stiskanja. Da se kompakti lahko tvorijo, se morajo posamezni delci povezati med seboj. Med stiskanjem se med delci tvorijo naslednje povezave (14):

1. Intermolekularne privlačne sile:

Intermolekularne privlačne sile so sile med delci, ki jih delimo na vodikove, Van der Waalove in elektrostatske vezi. Tovrstne sile so šibke, vendar delujejo na večjih razdaljah kot intramolekularne. Najpomembnejše vezi so van der Waalove, ki nastanejo med dvema kratko inducirajočima poloma nepolarnih molekul. So šibke, vendar zaradi številnih stičnih površin zelo pomembne za ohranitev trdnosti tablete tudi po prenehanju stiskanja. V primeru stiskanja materiala, ki vsebuje delce s polarnimi skupinami na površini (vodik vezan na elektronegativen atom), se tvorijo tudi vodikove vezi, medtem ko so elektrostatske sile manj pomembne za povezovanje delcev v zmesi za stiskanje (18, 19).

2. Snovne mostičke:

Nastanek snovnih mostičkov je odvisen od narave stiskanega materiala. Gre za povezave znotraj molekule, torej na nivoju atomov. Nastanejo kot posledica sintranja oz. taljenja na najbolj izpostavljenih stičnih površinah zaradi visokih tlakov stiskanja. Med atomi trdnega snovnega mostička delujejo močne kovalentne ali ionske vezi, ki preprečujejo njegov razpad (20).

3. Mehansko zagodenje:

Mehansko zagodenje se pojavi pri delcih, ki so nepravilnih oblik in imajo hrapavo površino. Bolj so nepravilnih oblik in bolj imajo hrapavo površino, večja je verjetnost za mehansko zagodenje. Za stiskanje takšnih materialov navadno potrebujemo visoke sile stiskanja, produkt pa so tablete z majhno trdnostjo (14,20).

4. Tekočinske mostičke:

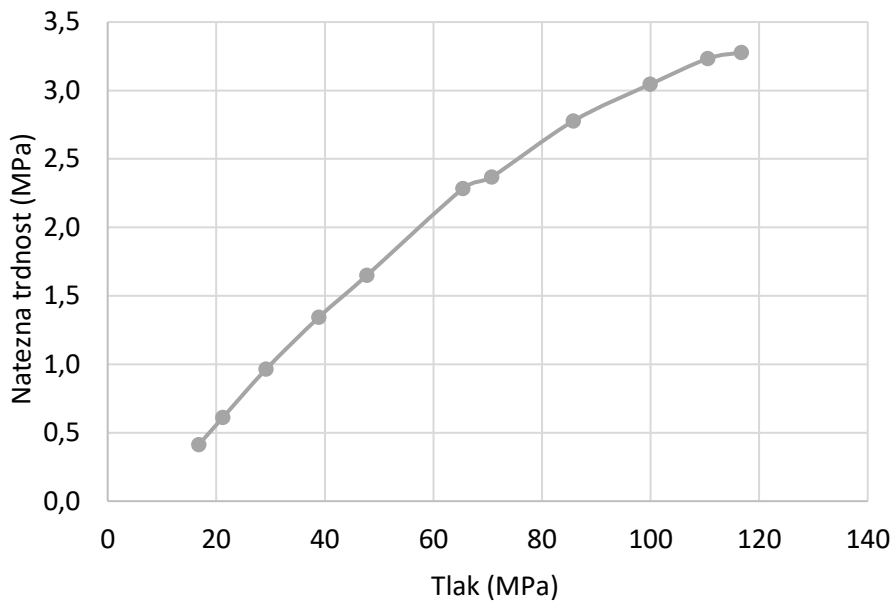
Tekočinski mostički se pojavijo kot posledica prisotnosti vlage v zmesi za stiskanje. So povezave, ki se pojavijo zaradi kapilarnih sil in površinske napetosti. Vsebnost vlage v zmesi in njen vpliv na stiskanje bomo podrobneje predstavili v poglavju 1.6 (3, 14).

Zadostne sile med delci omogočajo, da ima izdelana tableta ustrezno trdnost. Tablete tako med procesi, ki sledijo stiskanju (npr. oblaganje in pakiranje) ter med samo uporabo, ostanejo cele, neokrušene in nepoškodovane. V medprocesni kontroli v proizvodnji med procesom stiskanja, poleg mase in dimenzij tablet, preverjamo tudi njihovo trdnost, krušljivost, lom in razpadnost. Če je krušljivost prevelika in razpadni čas predolg ali prekratek, ustrezno spremenimo razmik med pečatoma in tako zmanjšamo ali povečamo trdnost tablet. Trdnost je sila, ki jo potrebujemo za lom tablete v premeru pri določenem tlaku stiskanja. Odvisna je od njenih dimenzij, zato jo prilagodimo in imenujemo kar natezna trdnost. Za izračun natezne trdnosti valjaste tablete z ravnimi robovi, uporabimo spodnjo enačbo (enačba 5) (21).

$$\sigma_t = \frac{2 \cdot H}{\pi \cdot d \cdot h} \quad [\text{enačba 5}]$$

kjer je σ_t natezna trdnost tablete, H trdnost tablete, d premer tablete in h debelina tablete (21).

Kompaktibilnost materialov lahko primerjamo na več različnih načinov. Eden izmed njih je prikaz kompaktibilnostnega profila in sicer z grafom, na katerem spremljamo natezno trdnost v odvisnosti od tlaka stiskanja. Krivulja je sigmoidne oblike, zanima nas njen linearni del, naklon (C_p) pa nam omogoča primerjavo kompaktibilnosti različnih materialov. Snovi z višjo vrednostjo C_p se hitreje povečuje natezna trdnost s tlakom stiskanja in ima torej večjo kompaktibilnost. Kompaktibilnost materialov lahko primerjamo tudi na podlagi enotočkovne ocene natezne trdnosti, bodisi na podlagi tlaka stiskanja, ki je potreben za nastanek tablete določene trdnosti ali pa na podlagi natezne trdnosti pri določenem tlaku stiskanja (8, 14). Primer kompaktibilnostnega profila je prikazan na sliki 5.



Slika 5: Primer kompaktilnostnega profila

1.5 Vrednotenje pretočnih lastnosti zmesi za stiskanje

Da bodo izdelane tablete imele ustrezno maso, enakomernost mase in vsebnost ZU, moramo zagotoviti, da bo imela zmes za stiskanje ustrezne pretočne lastnosti. Na pretočne lastnosti zmesi vplivajo številni dejavniki kot so kemijska sestava, velikost in porazdelitev velikosti delcev, oblika delcev, hrapavost površine in površinska energija, količina vode v zmesi in drugi. V Evropski farmakopeji so predstavljene različne metode, s katerimi vrednotimo pretočne lastnosti zmesi za stiskanje in so enostavnejše od metod za določanje kompaktilnosti in kompresibilnosti zmesi (22, 23).

Najbolj pogosto zmesem merimo pretočni čas, nasipni kot ter nasipno in zbito gostoto, iz katerih izračunamo bodisi Carrov indeks ali Hausnerjevo razmerje kot oceno kohezivnosti zmesi. Omenjene metode bomo podrobneje predstavili v poglavju 3.4. Manj pogosti metodi za vrednotenje pretočnih lastnosti zmesi sta metoda s strižno celico in pretok skozi odprtino (23).

1.6 Vpliv hitrosti tabletiranja na stisljivost zmesi

Medtem ko so na laboratorijskem nivoju serije majhne, na proizvodni ravni le-te drastično povečamo. To zahteva spremembo nekaterih procesnih parametrov, navadno povečamo tudi

hitrost stiskanja. Pri tem moramo biti pozorni na to, kakšna deformacija je značilna za preučevani material. Kot smo že omenili v poglavju 1.3 je trdnost tablet pri viskoelastičnih materialih odvisna ne le od tlaka ampak tudi od hitrosti tabletiranja, saj je pri višji hitrosti snov krajši čas izpostavljen stiskanju zgornjega (in spodnjega) pečata (24).

Dosedanje raziskave kažejo, da je za snovi, ki se plastično deformirajo (npr. hipromeloza), viskoelastična deformacija bolj izrazita kot pri fragmentirajočih snoveh (npr. kalcijev hidrofosfat dihidrat). Ker je viskoelastična deformacija časovno odvisna, lahko hitrost tabletiranja močno vpliva na stisljivost plastično deformirajočih snovi. Povečanje hitrosti tabletiranja na splošno povzroči slabšo deformabilnost zmesi, nižjo plastičnost in višjo elastičnost. Oboje ima negativen vpliv na kompaktilnost, zmanjša se trdnost in natezna trdnost tablet. Literaturni podatki navajajo spremembe v stisljivosti hipromeloze in sicer predvsem povečanje deleža neželene elastične deformacije, kadar povečamo hitrost stiskanja na rotirki. Hitrost stiskanja je na prvi pogled morda povsem nepomemben, vendar glede na literaturne podatke pomemben parameter (25, 26, 27).

1.7 Vsebnost vlage v zmesi za tabletiranje in vpliv na stisljivost

Zmes za stiskanje lahko v času izdelave večkrat pride v stik z vodo in se navlaži. To se lahko zgodi zaradi neustreznega shranjevanja pri visoki relativni vlažnosti ali pa zaradi različnih procesov, pri katerih je prisotna voda. Eden izmed takih procesov je vlažna granulacija, pri kateri kot granulacijsko tekočino pogosto uporabimo vodo. Granulat sicer na koncu posušimo do želenega odstotka vsebnosti vode, vendar zaradi prisotnosti vode kljub temu lahko pride do spremembe kemijskih in fizikalnih lastnosti materiala. Pri tem se lahko spremenijo stabilnost, stisljivost, pretočne in številne druge lastnosti (28, 29).

Dosedanje raziskave kažejo, da vsebnost vlage v zmesi za tabletiranje močno vpliva na proces stiskanja, vendar vplivi niso vedno predvidljivi. Pri amorfnih in polimernih snoveh voda deluje kot mehčalo (plastifikator), vlažni materiali so namreč manj krhki in lomljivi. Vpliv prisotnosti vode na spremembo pretočnih lastnosti si lahko razlagamo na več načinov. Če se pretočne lastnosti izboljšajo, je to posledica drsilnega učinka vode, saj le-ta zmanjša trenje med delci. Če pa se pretočne lastnosti zmesi za stiskanje poslabšajo, je to najverjetneje posledica nastanka tekočinskih mostičkov med delci, ki povezujejo delce enega z drugim.

Boljše pretočne lastnosti zmesi vodijo v bolj enakomerno polnjenje matrične vdolbine in posledično manjše nihanje mas izdelanih tablet (29, 30, 31).

Nekatere snovi so nehigroskopne in nase zelo slabo vežejo vlago, zato lahko z njimi rokujemo pri kakršnikoli relativni vlagi. Spet druge pa so zelo higroskopne in nase vlago zelo hitro vežejo. Pri takšnih snoveh moramo biti pazljivi vse od njihovega začetnega shranjevanja v skladišču do končnega pakiranja izdelka. Lahko namreč pride do hidrolize labilnih ZU ali pa do inkompatibilnosti med ZU in PS, zaradi raztapljanja enih ali drugih (29, 30).

2. NAMEN DELA

Stisljivost snovi odločilno vpliva na kakovost tablet, zato bomo v okviru magistrske naloge podrobno raziskali stisljivost hipromeloze, enega najpogosteje rabljenih polimerov za izdelavo ogrodnih tablet s podaljšanim sproščanjem. Namen naloge je ugotoviti, kako sprememba hitrosti oz. dinamike tabletiranja vpliva na stisljivost hipromeloze. Prav tako bomo raziskali, kako na stisljivost hipromeloze vpliva njena vlažnost.

V magistrski nalogi bomo preučili deset različnih vrst hipromeloze treh različnih proizvajalcev. Vsem snovem bomo najprej preverili, če njihova vlažnost ustreza specifikacijam proizvajalca ter jim določili pretočne lastnosti. Da bomo lahko primerjali njihove stisljivosti, bomo pripravili zmesi za tabletiranje z enako sestavo (99 % hipromeloze, 1 % magnezijevega stearata) in jim določali različne stisljivostne parametre pri treh različnih hitrostih tabletiranja. Na vseh snoveh bomo izvedli izvenmatrično Heckelovo in Walkerjevo analizo, s čimer bomo kvantificirali kompresibilnost oz. plastičnost. Z indeksom elastične relasacije bomo določili elastičnost zmesi, z natezno trdnostjo izdelanih tablet pa kompaktilnost. S tem bomo pridobili podatke o stisljivosti različnih hipromeloz treh proizvajalcev ter hkrati o vplivu dinamike tabletiranja na obnašanje vseh preučevanih snovi.

Material lahko v času izdelave večkrat pride v stik z vodo in se navlaži, pri tem pa se lahko njegove lastnosti spremenijo. Zato bomo vse preučevane zmesi za tabletiranje v eksikatorju navlažili ter jim vlažnim zopet določili vse prej omenjene parametre stisljivosti. Njihovo stisljivost bomo primerjali z nenavlaženimi zmesmi za tabletiranje. Kasneje bomo navlažene zmesi posušili in jih razvlažili do prvotne vsebnosti vlage, razvlažene zmesi pa zopet tabletirali in rezultate primerjali s stisljivostjo začetne nenavlažene zmesi. Na ta način želimo posnemati proces vlažne granulacije in ugotoviti, ali bi le-ta lahko imela ugoden ali pa negativen vpliv na stisljivost zrn pri posledičnem tabletiranju.

Na podlagi zbranih rezultatov želimo ugotoviti, ali so enake vrste hipromeloze različnih proizvajalcev med seboj zamenljive. Zanima nas, kako povečanje hitrosti izdelave tablet vpliva na njihovo kakovost. Za konec želimo primerjati stisljivosti nenavlaženih, navlaženih in razvlaženih zmesi za tabletiranje, s čimer bomo ocenili, kako izpostavljenost povišani vlagi (npr. granuliranje in sušenje) vpliva na njeno stisljivost.

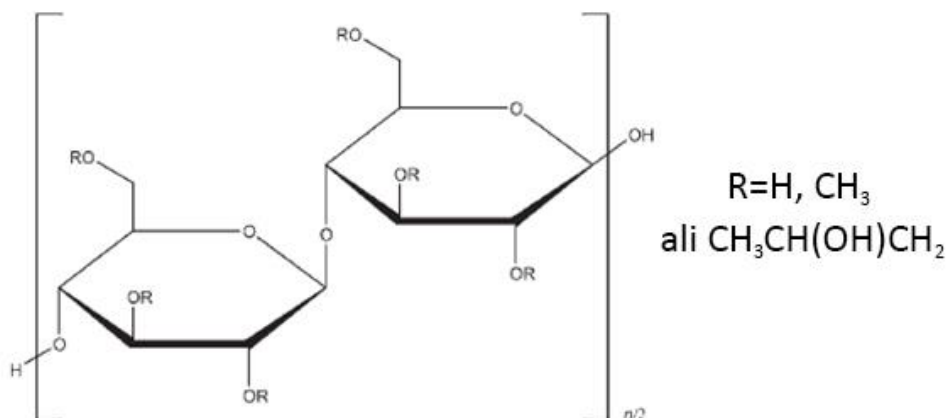
3. MATERIALI IN METODE DELA

3.1 Materiali

V raziskovalnem delu naloge smo uporabljali deset vrst hipromeloze treh različnih proizvajalcev. Zmes za stiskanje smo pripravili tako, da smo hipromelozi dodali 1 % magnezijevega stearata kot antiadheziva.

3.1.1 Hipromeloza

Hipromeloza je polsintezni derivat celuloze, katerega osnovna veriga je iz glukočnih enot, ki so povezane z 1,4- β glikozidno vezjo in imajo pripete metilne ter hidroksipropilne skupine, kot je prikazano na sliki 6. Razlikujemo več vrst hipromeloze, ki se med seboj razlikujejo glede na viskoznost 2 % m/m vodne raztopine polimera pri 20 °C, kar je odvisno od molekulske mase oz. stopnje polimerizacije in stopnje substitucije, ki se poda kot odstotek metilnih in hidroksipropilnih skupin na osnovni polimerni verigi. Molekulska masa in vsebnost metilnih in hidroksipropilnih skupin določata fizikalno-kemijske lastnosti polimera (32, 33).



Slika 6: Strukturna formula hipromeloze (31)

Na videz je hipromeloza bel do umazano bel vlaknast ali zrnat prah brez vonja in okusa. V vroči vodi je netopna, v hladni pa nabreka in se počasi raztaplja. Snov je stabilna in tudi prebavni trakt prehaja v nespremenjeni obliki. Je precej higroskopska, zato jo shranjujemo v tesno zaprtih vrečah ali alu vrečah (32, 34).

Hipromelozo pogosto uporabljamo kot zgoščevalo tako v farmacevtski kot tudi v prehrabeni industriji. Pr izdelavi trdnih farmacevtskih izdelkov jo uporabljamo za tvorbo trdnega ogrodja s podaljšanim sproščanjem, kot vezivo za tablete in pri filmskem oblaganju. Deluje kot površinsko aktivna snov, zato je primerna za stabilizacijo emulzij in suspenzij. Najdemo jo lahko tudi v farmacevtskih izdelkih za oko in dermalnih pripravkih kot sredstvo za preprečevanje agregacije, zgoščevalo in stabilizator (32, 33).

Pri raziskovalnem delu smo uporabili deset vrst hipromeloze z različnimi komercialnimi imeni: Methocel™, Benecel™ in Metolose® treh različnih proizvajalcev: Dow Chemical Company (ZDA), Ashland (ZDA) in Shin-Etsu (Japonska). Vse hipromeloze, ki smo jih uporabili, imajo stopnjo metoksilne substitucije približno 1,4 in vrednost približno 0,21 za hidroksipropilno substitucijo. Metoksilne skupine tako predstavljajo okrog 22 %, hidroksipropilne pa okrog 8 % celotne molekulske mase. Oznaka Methocela, Benecela in Metolose vključuje tudi številko, ki pomeni viskoznost (enota mPa·s) 2 % vodne raztopine pri 20°C. Z namenom krajše oznake imena se uporablja črka M, ki pomeni faktor 1000. Končnica oznake imena daje informacije o posebnih lastnostih hipromeloze. CR tako predstavlja snov, ki omogoča nadzorovano sproščanje (angl. *controlled release*), DC2 pa predstavlja snov, ki je primerna za direktno tabletiranje (angl. *direct compression*). V preglednici I so prikazane vrste hipromeloze, njihovi proizvajalci in oznake, ki smo jih uporabljali med delom. K hipromelozam proizvajalca Dow Chemical Company smo zapisali še serijske številke, saj smo pridobili dve različni seriji enake vrste. Tako bomo lahko primerjali ponovljivost med serijami glede na njihovo stisljivost.

Preglednica I: Uporabljene vrste hipromeloze in njihove delovne oznake

Vrsta hipromeloze	Proizvajalec	Serijska številka	Oznaka pri delu
Benecel K4M Pharm CR	Ashland	0001881417	Benecel K4M
Methocel K4M Premium DC2	Dow Chemical Company	1L1150ND6A	Methocel K4M DC2
Methocel K4M Premium CR	Dow Chemical Company	DT369970	Methocel K4M A
Methocel K4M Premium	Dow Chemical Company	DT398607	Methocel K4M B
Metolose 90SH-4000SR	Shin-Etsu	1035161	Metolose K4M

Benecel K100M Pharm CR	Ashland	0002024133	Benecel K100M
Methocel K100M Premium CR	Dow Chemical Company	DT371281	Methocel K100M A
Methocel K100M Premium	Dow Chemical Company	DT390524	Methocel K100M B
Methocel K100M Premium DC2	Dow Chemical Company	1L0450ND6A	Methocel K100M DC2
Metolose 90SH-100000SR	Shin-Etsu	1015016	Metolose K100M

Specifikacijske meje za izgubo vlage ob sušenju (IPS) so za vse preučevane vrste hipromeloze enake. Če je izmerjeni IPS enak ali manjši od vrednosti 5 %, vzorec ustreza specifikacijam proizvajalca (35, 36, 37).

3.1.2 Magnezijev stearat

Magnezijev stearat je svetlo bel prah z nizko nasipno gostoto. V zmesi za stiskanje ima kot PS vlogo antiadheziva, torej zmanjša lepljenje zmesi na pečate, pa tudi vlogo maziva, saj zmanjša trenje med steno tabletirke in zmesjo ter vlogo pravega drsila, saj izboljša pretočne lastnosti zmesi za stiskanje. Je ena najpogostejših sestavin, ki jih dodamo v skoraj vsako zmes za stiskanje. V zmesih za stiskanje ali kapsuliranje je navadno v koncentraciji od 0,25 % do 5,0 % in je splošno znan kot varna sestavina (38). V raziskovalnem delu smo uporabili magnezijev stearat, ki smo ga pridobili od proizvajalca Peter Greven (Nizozemska). Njegova specifikacijska meja za IPS je $\leq 4\%$ (39).

3.2 Laboratorijski pribor

- patene, spatule, žličke, plastične kartice, stekleni lij, stojalo za stekleni lij, plastični merilni valji, sita, 1,5 L posoda iz nerjavečega jekla, pladnji iz kartona in alu folije za sušenje praškov
- grafitni svinčnik za pisanje po tabletah, štoparica, ravnilo, elastike, vezice, plastične vrečke

3.2 Naprave

- termogravimetrična tehtnica B-302, Büchi moisture analyser, Švica
- analitske tehtnice: Mettler Toledo AG245 (Mettler Toledo, Švica), Sartorius AX224 (Sartorius mechatronics, Nemčija)
- precizne tehtnice: Mettler Toledo XS205 (Mettler Toledo, Švica), Sartorius CPAA2025 (Sartorius mechatronics, Nemčija)
- sušilnik Kambič SP – 45, Kambič, Slovenija
- merilni valj in aparat za določanje zbite gostote Vankel Tap Density Tester 50-1100
- helijev piknometar, AccuPyc 1330 Pycnometer, Micromeritics, ZDA
- mešalnik Inversina Tumbler Mixer 21, Bioengineering, Švica
- hidravlična tabletirka na udarec, Killian SP 3000, IMA, Nemčija
- kljunasto merilo 500-123U RR2 Mitutoyo, Japonska
- eksikator
- naprava za določanje trdnosti tablet, Tablet hardness tester VK 200, Vanderkamp, ZDA

3.4 Metode dela

3.4.1 Priprava zmesi za stiskanje

Zmes za stiskanje smo pripravili tako, da smo na precizni tehtnici natehtali ustrezno količino (cca. 200 g) ene vrste hipromeloze in dodali magnezijev stearat, ki je predstavljal 1 % celokupne mase zmesi za stiskanje. Magnezijev stearat smo predhodno presejali skozi sito velikosti 0,5 mm, da smo razbili večje skupke in tako omogočili, da se je lahko kasneje boljše porazdelil po celotni površini delcev hipromeloze. Prahove smo združili v 1,5 L posodo iz nerjavnega jekla in pazili, da smo s paten in žličk odstranili čim večjo količino zatehtanih prahov. Zaprto posodo smo vstavili v mešalnik s Paul Shatzovim tridimenzionalnim gibanjem in jo pritrdili z elastikami, da bi med mešanjem ostala na svojem mestu. Zmes smo mešali 2 minuti pri hitrosti vrtenja mešalnika 60 RPM (stopnja mešalnika 4,5/10). Premešano zmes smo shranili v plastično vrečko, jo tesno zaprli in ustrezno označili. Zmes za stiskanje smo pripravili vsaj 24 ur pred tabletiranjem.

3.4.2 Vrednotenje različnih vrst hipromeloze in zmesi za stiskanje

Prava gostota

Pravo gostoto smo izmerili s helijevim piknometrom in sicer smo jo določali vsem zmesem za stiskanje. Vzorec smo natehtali v za to pripravljen vsebnik na 0,1 mg natančno z analitsko tehtnico. Zatehtali smo toliko vzorca, da je njegova prostornina zasedla približno 2/3 vsebnika. Podatek o masi smo si zapisali in ga kasneje vnesli v piknometrom, ki je vsakemu vzorcu trikrat izmeril pravo prostornino in izračunal pravo gostoto. Končni rezultat je podal kot povprečje treh meritev (g/cm^3). Ker je metoda nedestruktivna, vzorca nismo zavrgli, ampak smo ga uporabili za nadaljnje vrednotenje. Izmerjeno pravo gostoto zmesi za stiskanje smo uporabili pri izračunu stisljivosti delcev.

Izguba vlage pri sušenju

IPS smo merili s termogravimetrično analitsko tehtnico. Na aluminijev pladenj smo natančno zatehtali 3-4 g vzorca in ga enakomerno razporedili. Nastavili smo program sušenja 15 min pri temperaturi 85 °C, čeprav se rezultat že po 10 minutah merjenja ni več spreminjal, torej je bil vzorec že takrat popolnoma posušen. Naprava nam je rezultat podala v odstotkih izgubljene mase vzorca, kar predstavlja vlago. IPS smo izmerili vsem preučevanim vrstam hipromeloze, da smo potrdili ali ovrgli ustreznost specifikacijam proizvajalca. Prav tako smo jo določali nenavlaženim, navlaženim in razvlaženim zmesem za stiskanje pred tabletiranjem in pogosto tudi po koncu tabletiranja, da smo spremljali spremembo, ki se zgodi v času stiskanja, ko je zmes izpostavljena sobni temperaturi in relativni vlagi.

Nasipna in zbita gostota

Nasipno in zbito gostoto smo določali vsem preučevanim vrstam hipromeloze in zmesem za stiskanje. Nasipno gostoto smo izmerili tako, da smo v 100 ml plastični merilni valj nežno in s pomočjo steklenega lija vsuli toliko hipromeloze ali zmesi za stiskanje, da je zasedla prostornino od 85-95 mL. Nato smo odčitali točno prostornino, ki jo je zavzela in stehali maso vsutega vzorca (tehtnico smo predhodno starirali in tako odšteli maso merilnega valja). Po merjenju nasipne prostornine smo vrh valja prekrili s plastično vrečko, ki smo jo pritrdili z elastiko, da se vsebina med stresanjem ne bi prašila. Merilni valj smo namestili na mehanski stresalnik ter stresali 5 minut pri frekvenci 250 dvigov in spustov na minuto, kar predstavlja 1250 dvigov in spustov. Po končanem stresanju smo odčitali zbito prostornino. Prostornine smo odčitavali na 0,5 ml natančno in za vsak vzorec naredili tri ponovitve.

Povprečno nasipno in zbito gostoto smo izračunali iz odčitanih prostornin in natehtane mase:

$$\rho_{nasipna} = \frac{m}{V_{nasipna}} \quad [\text{enačba 6}]$$

$$\rho_{zbita} = \frac{m}{V_{zbita}} \quad [\text{enačba 7}]$$

kjer je m masa vzorca v merilnem valju (g); $\rho_{nasipna}$ nasipna gostota (g/cm^3); $V_{nasipna}$ nasipna prostornina (cm^3); ρ_{zbita} zbita gostota (g/cm^3) in V_{zbita} zbita prostornina (cm^3).

Pretočne lastnosti preučevanih vrst hipromeloze in zmesi za stiskanje smo določili s pomočjo nasipne in zbite gostote z izračunom Carrovega indeksa (CI): (40):

$$CI = \frac{\rho_{zbita} - \rho_{nasipna}}{\rho_{zbita}} \cdot 100 (\%) \quad [\text{enačba 8}]$$

Merjenje pretočnega časa in nasipnega kota:

Pretočni čas in nasipni kot smo določali vsem preučevanim hipromelozam in zmesem za stiskanje. Za merjenje pretočnega časa in nasipnega kota smo v pateno natehtali 50 g vzorca in si točno maso tudi zapisali. Nato smo v stekleni lij, ki je bil vpet v stojalo, nežno stresli natehtan vzorec. Dno lija smo zaprli s plastično kartico. Ko smo odmaknili kartico, smo sprožili štoparico in izmerili čas, potreben, da celoten vzorec steče skozi lij. Ker smo preučevali vzorce z zelo slabimi pretočnimi lastnostmi, smo v primeru, da vzorec ni tekel sam od sebe, njegovo pretočnost pospešili z enakomernim udarjanjem z ravnilom po steklenem liju. Zelo pomembno je bilo, da smo pri vseh vzorcih udarjali z enako frekvenco in sicer približno 2 udarca na sekundo. Ko je ves prašek stekel skozi lij, smo izmerili višino in polmer nasutja. Nasipni kot smo izračunali s pomočjo enačb 9 in 10 (41).

$$\tan(\alpha) = \frac{h}{r} \quad [\text{enačba 9}]$$

$$\alpha = \arctan \quad [\text{enačba 10}]$$

kjer je α ($^\circ$) nasipni kot vzorca, ki steče skozi stekleni lij, $\tan(\alpha)$ tangens kota α , h (cm) višina nasutja in r (cm) polmer nasutja vzorca (41).

Za vsako vrsto hipromeloze in zmesi za stiskanje smo poskus ponovili desetkrat in izračunali povprečni pretočni čas (na desetinko sekunde natančno) in povprečni nasipni kot (na desetinko natančno) za 50 g vzorca (41).

3.4.3 Navlaževanje in sušenje zmesi za stiskanje

Približno polovico količine predhodno pripravljenih zmesi za stiskanje smo izpostavili povišani vlagi v eksikatorju. S pomočjo nasičene raztopine magnezijevega nitrata smo v eksikatorju dosegli stalno vrednost vlage okrog 60 %, ki naj bi bila glede na predhodne raziskave ustrezna za povišanje vlažnosti hipromeloze na 8-9 % (31). Vzorce smo vlažili v patenah, dokler nismo dosegli ustrezne vlažnosti in dokler nismo bili prepričani, da njihova vlažnost pri teh pogojih ne narašča več. Nekatere vzorce smo zato vlažili le dan ali dva, spet druge en teden in več.

Navlažene zmesi za stiskanje smo razprostrli po kartonastih pladnjih, ki so bili prekriti z alu folijo in jih sušili v sušilniku pri temperaturi 50-60 °C, dokler nismo dosegli vlažnosti hipromeloze od 2 do 4 %. Čas sušenja za doseglo ustrezne vlažnosti se je med zmesmi nekoliko razlikoval, navadno pa je sušenje trajalo od 10 do 15 minut.

3.4.4 Tabletiranje

Za tabletiranje smo uporabili tabletirko na udarec in Euro B pečate s premerom 12 mm, ki so bili okrogli in ravni. Preden smo začeli s stiskanjem, smo tabletirki preverili odmike pečatov in morebitna odstopanja upoštevali pri nadaljnji obdelavi podatkov. Nato smo, medtem ko je bila tabletirka v teku, nastavili hitrost tabletiranja. Stiskali smo pri treh različnih hitrostih in sicer 15, 30 in 45 obratov na minuto (RPM). Zaradi slabih pretočnih lastnosti preučevanih zmesi za stiskanje polnilnega čolnička nismo uporabili, zato smo tabletirko ustavili, ko se je spodnji pečat spustili v najnižjo lego in matrično vdolbino napolnili ročno. Z ustrezno nastavitvijo položaja spodnjega pečata smo dosegli maso tablet 500 mg. Najprej smo s premikanjem zgornjega pečata določili najnižji tlak (običajno 10-15 MPa), ki je omogočal izdelavo tablete z zadostno trdnostjo za nadaljnje vrednotenje. Naslednjo tableto smo stisnili pri približno 1,1 kN višji sili stiskanja in tako nadaljevali do sile približno 13,8 kN. Že iz prejšnjih poskusov smo namreč ugotovili, da višji tlak stiskanja ni potreben, saj kompresibilnost in kompaktilnost že dosežeta zgornjo vrednost, torej plato, delci pa se bistveno ne deformirajo več (41). Tablete, stisnjene z naraščajočim tlakom, smo označili s pomočjo grafitnega svinčnika z zaporednimi številkami in si za vsako izdelano tableto zapisali silo na zgornjem in spodnjem pečatu (kN), silo izmeta (N) ter položaja obeh pečatov (mm). Preden smo začeli tabletirati, smo definirali katere tablete so ustrezne in katere neustrezne. Ker masa tablet vpliva na njeno trdnost, smo strmeli k temu, da bi izdelali

tablete čim bolj enakih mas. Odločili smo se, da bomo vse tablete, katerih masa je odstopala od zelene mase za največ 2 %, torej izven vrednosti 490,0–510,0 mg, zavrgli. Ustrezne smo shranili v eksikator ter jim po 24 urah vrednotili njihove lastnosti, torej maso, debelino in premer ter trdnost.

3.4.5. Vrednotenje zmesi za stiskanje in izdelanih tablet

Masa tablet

Tablete smo tehtali na precizni tehtnici na 0,1 mg natančno. Tiste z ustrežno maso smo shranili in jim določali še ostale lastnosti, tablete z neustrezno maso pa smo zavrgli.

Debelina in premer tablet

Debelino in premer tablet smo izmerili s kljunastim mikrometrom na 0,001 mm natančno.

Trdnost tablet

Trdnost tablet smo izmerili z napravo za določanje trdnosti tablet. Naprava je izmerila trdnost izdelanih tablet na 0,1 N natančno.

Kompresibilnost zmesi za stiskanje in kompaktilnost izdelanih tablet

Kompresibilnost zmesi smo določali z izvenmatrično Heckelovo in Walkerjevo analizo. Na podlagi rezultatov vrednotenja tablet in parametrov tabletiranja (globina polnjenja, sila stiskanja) smo opravili kompleksne izračune s katerimi smo določili stisljivost. Mehanske lastnosti tablet opišemo s kompaktilnostnim profilom, za katerega potrebujemo podatek o natezni trdnosti (preglednica II, enačba 5), elastičnost zmesi za stiskanje pa opredelimo z *ER* (preglednica II, enačba 4).

S pomočjo Heckelovega in Walkerjevega profila smo z linearno regresijo določili koeficienta *K* in *w'*. Glede na profile smo za območje linearne regresije izbrali tlake stiskanja 20–90 MPa (možno rahlo odstopanje na spodnji in zgornji meji za +/- 5 MPa). V tem območju je namreč plastična deformacija hipromeloze najintenzivnejša, profili pa linearno naraščajo.

Preglednica II: Enačbe za izračun kompresibilnosti zmesi in kompaktilnosti tablet





Kompresibilnost		
<i>Heckelov model</i>		
Prostornina tablete [enačba 11]	$V_{tab} = \left(\frac{D}{2}\right)^2 \cdot \pi \cdot h \cdot 0,001$	V_{tab} = prostornina tablete (cm^3) D = premer tablete (mm) h = debelina tablete (mm)
Gostota tablete [enačba 12]	$\rho_{tab} = \frac{m}{1000 \cdot V_{tab}}$	ρ_{tab} = gostota tablete (g/cm^3) m = masa tablete (mg)
Poroznost tablete [enačba 13]	$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{tab}}{\rho_{prava}}$	ε = poroznost tablete (/) ρ_{prava} = prava gostota zmesi za stiskanje (g/cm^3)
Površina pečata [enačba 14]	$S = \frac{r_{pečat}^2 \pi}{(1000^{-3})^2}$	S = površina pečata (m^2) $r_{pečat}$ = polmer pečata (mm)
Tlak stiskanja [enačba 15]	$P = \frac{F}{S \cdot 1000}$	P = tlak stiskanja (MPa) F = sila na zgornjem pečatu (kN)
Heckelova enačba [enačba 1]	$-\ln \varepsilon = \ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = k \cdot P + A$	k = Heckelova konstanta (naklon linearne delo krivulje) (MPa^{-1}) A = konstanta, ki predstavlja presečišče ekstrapolirane premice z ordinatno osjo
Mejni tlak plastične deformacije [enačba 2]	$P_Y = \frac{1}{k}$	P_Y = mejni tlak plastične deformacije (MPa)
<i>Walkerjev model</i>		
Specifična prostornina tablete [enačba 16]	$V' = \frac{V_{tab}}{m}$	V' = specifična prostornina tablete (cm^3/g)
Walkerjeva enačba [enačba 3]	$V' = w' \cdot \log P + V'_{sp}$	w' = Walkerjev koeficient V'_{sp} = specifična prostornina pri tlaku 1 MPa
Kompaktibilnost		
Natezna trdnost [enačba 5]	$\sigma = \frac{2 \cdot H}{\pi \cdot D \cdot h}$	σ = natezna trdnost (Mpa) H = trdnost tablete ali sila potrebna za da tableta počni (N)
Enačba za kompaktilnostni profil [enačba 17]	$\sigma = C_p \cdot P + TS_{100}$	C_p = Kompaktibilnostni koeficient TS_{100} = konstanta, ki predstavlja presečišče ekstrapolirane premice z ordinatno osjo
Elastičnost		
Debelina tablete pri največji tlačni obremenitvi [enačba 18]	$h_0 = x_{sp} + F_{sp} \cdot def_{sp} - x_{zg} + F_{zg} \cdot def_{zg}$	h_0 = debelina tablete pri največji tlačni obremenitvi (MM) x_{sp} = odmik spodnjega pečata (mm) F_{sp} = največja sila na spodnjem pečatu (kN) def_{sp} = deformacija spodnjega pečata (mm/kN) x_{zg} = odmik zgornjega pečata (mm) F_{zg} = največja sila na zgornjem pečatu (kN) def_{zg} = deformacija zgornjega pečata (mm/kN)
Indeks elastične relaksacije [enačba 4]	$ER = \frac{h - h_0}{h} \cdot 100$	ER = indeks elastične relaksacije (%)

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 Vsebnost vlage različnih vrst hipromeloze in zmesi za stiskanje

Preden smo začeli z določanjem pretočnih lastnosti, smo vsem vrstam hipromeloze in magnezijevega stearatu enkrat izmerili vsebnost vlage. Zanimalo nas je namreč, če preučevani materiali ustrezajo specifikacijam proizvajalcev, torej če je vsebnost vlage vseh vrst hipromeloz $\leq 5\%$ in magnezijevega stearata $\leq 4\%$. Prav tako smo vsebnost vlage enkrat izmerili vsem zmesem za stiskanje in tako raziskali, če dodatek 1 % magnezijevega stearata morda lahko vpliva na njeno vsebnost. Podatek smo potrebovali tudi za kasnejše primerjave vsebnosti vlage v navlaženih in razvlaženih zmesih za stiskanje. Rezultati so podani v preglednici III.

Preglednica III: Rezultati enkratnega merjenja vsebnosti vlage v posameznih materialih in zmesih za stiskanje. Z rdečimi križci smo označili materiale in zmesi za tabletiranje, ki glede na izmerjeno vsebnost vlage ne ustrezajo specifikacijam.

Material	Vsebnost vlage v materialu (%)	Vsebnost vlage v zmesi za stiskanje (%)
Benecel K4M	2,03	2,66
Methocel K4M DC2	5,02 	5,05 
Methocel K4M A	4,89	5,65 
Methocel K4M B	4,88	5,00
Metolose K4M	2,11	2,61
Benecel K100M	1,98	2,01
Methocel K100M A	4,63	4,80
Methocel K100M B	4,50	4,53
Methocel K100M DC2	4,66	5,88 
Metolose K100M	3,01	3,58
Magnezijev stearat	2,21	/

Kot je razvidno iz preglednice III, vsi preučevani materiali, razen Methocel K4M DC2, ustrezajo specifikacijam proizvajalcev glede vsebnosti vlage. Pri večini vrst hipromeloze je bila izmerjena vsebnost precej visoka, od 4,50 do 5,02 %, pri štirih materialih in sicer pri

Benecel K4M, Benecel K100M, Metolose K4M in Metolose K100M pa je bila vsebnost vlage nižja, od 1,98 do 3,01 %. Hipromeloza je zelo higroskopen polimer, zato ga moramo ustrezno shranjevati v tesno zaprtih vrečah ali aluminijevih vrečah, zaščitene pred zunanjo vlago. Materiali z nižjo izmerjeno vlago, Benecel K4M, Benecel K100M, Metolose K4M in Metolose K100M so materiali, ki so nam jih za potrebe raziskovalnega dela dostavili zaprte v originalni ovojnini. Materiali torej niso bili izpostavljeni zunanji vlagi in niso imeli možnosti, da bi se navlažili. Ostale materiale, pri katerih je vsebnost vlage višja, pa so v laboratoriju predhodno že uporabljali za raziskovalne namene. Vsebnike so večkrat odpirali in morda tudi neustrezno zapirali, zato so bili materiali izpostavljeni zunanji vlagi in so se navlažili. Methocel K4M DC2 smo kljub temu, da ne ustreza specifikacijam proizvajalca vseeno uporabili, vendar smo to upoštevali pri obdelavi podatkov.

Zmesi za stiskanje bi morale imeti zelo podobno vsebnost vlage kot hipromeloze, vendar imajo nekatere višjo in celo izven specifikacij. Rezultat nas je presenetil, saj nismo pričakovali, da lahko 1 % magnezijevega stearata spremeni rezultat. Raziskali smo, kaj bi lahko bil vzrok povišanja vsebnosti vlage. Visoka vsebnost vlage v magnezijevem stearatu bi namreč lahko bila razloga za povišanje vsebnosti vlage v preučevanih zmesih. Vendar kot je razvidno iz preglednice III, je vsebnost vlage v magnezijevem stearatu nizka in ustreza specifikacijam proizvajalca. Tako smo ovrgli možnost, da bi lahko visoka vsebnost vlage v magnezijevem stearatu zvišala vsebnost vlage v zmesi za stiskanje. Glede na rezultat bi magnezijev stearat vsebnost vlage, predvsem v tistih zmesih za stiskanje, ki vsebujejo materiale z visoko vsebnostjo vlage, lahko kvečjemu znižal. Zaradi visoke higroskopsnosti hipromeloze so se materiali najverjetneje močno navlažili že v času pripravljavanja zmesi za stiskanje. Materiale smo najprej natehtali, magnezijev stearat sejali skozi sito, nato prahove združili in prenesli v posodo za mešanje. Po mešanju smo izdelano zmes za stiskanje prenesli v plastično vrečko in jo zaprli. Vsi naštetih postopki zahtevajo svoj čas, ki pa je bil očitno zadosten, da so se vsem materialom zvišale vsebnosti vlage. Prav tako moramo upoštevati, da smo vsebnost vlage vseh vrst hipromeloze izmerili takoj ko smo odprli vrečo, vlago v zmesi za tabletiranje pa ne takoj po izdelavi zmesi, temveč tik pred tabletiranjem. Med merjenjem vsebnosti vlage v hipromelozah in zmesih za tabletiranje je zato minilo kar nekaj časa, včasih celo teden ali dva. V tem času so se zmesi, kljub temu, da smo plastične vrečke zaprli, lahko še dodatno navlažile. Nekaterim materialom se je v času priprave zmesi vsebnost vlage močno zvišala, spet drugim le rahlo. Vendar je potrebno upoštevati, da niso

bili vsi enako časa izpostavljeni zunanji vlagi, zato je zvišanje vlage med izdelavo zmesi med hipromelozami različno.

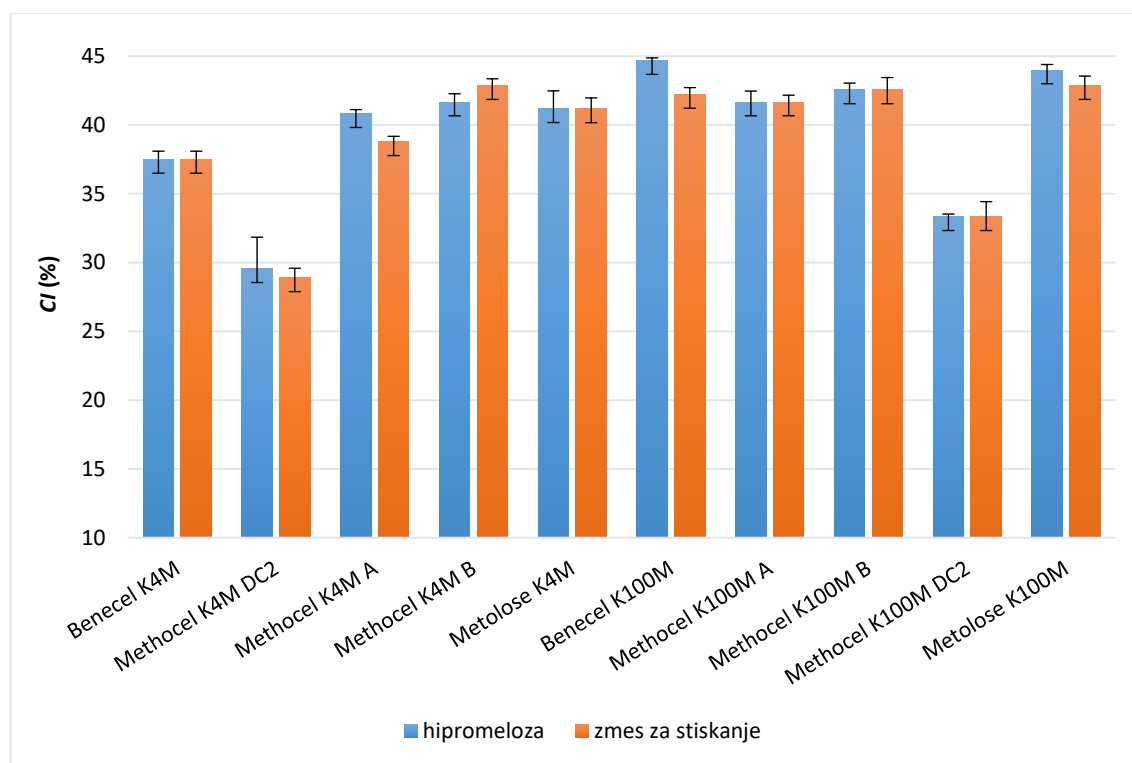
4.2 Določanje pretočnih lastnosti različnih vrst hipromeloz in zmesi za stiskanje

Za določanje pretočnih lastnosti poznamo številne metode. Odločili smo se, da s pomočjo treh najpogosteje uporabljenih metod (pretočni čas, nasipni kot in *CI*) določimo pretočne lastnosti vsem preučevanim hipromelozam in zmesem za stiskanje ter nenazadnje tudi preverimo ponovljivost in ujemanje rezultatov, pridobljenih z različnimi metodami.

Že po prvih poskusih določanja pretočnega časa smo ugotovili, da imajo preučevani materiali zelo slabe pretočne lastnosti ali pa so popolnoma nepretočni. Večina materialov iz lija ni stekla sama od sebe, pogosto je del materiala celo zamašil spodnjo odprtino steklenega lija. Odločili smo se, da bomo materialom, ki ne tečejo sami od sebe, pretočnost pospešili z enakomernim in ponovljivim udarjanjem po spodnjem delu steklenega lija in tako vseeno pridobili potrebne rezultate. Bolj kot številčni rezultati nas je namreč zanimalo zaporedje pretočnosti materialov, in sicer predvsem zmesi. Ključno je namreč, da ima dobre pretočne lastnosti zmes za tabletiranje – pretočnost samega materiala nas je manj zanimala.

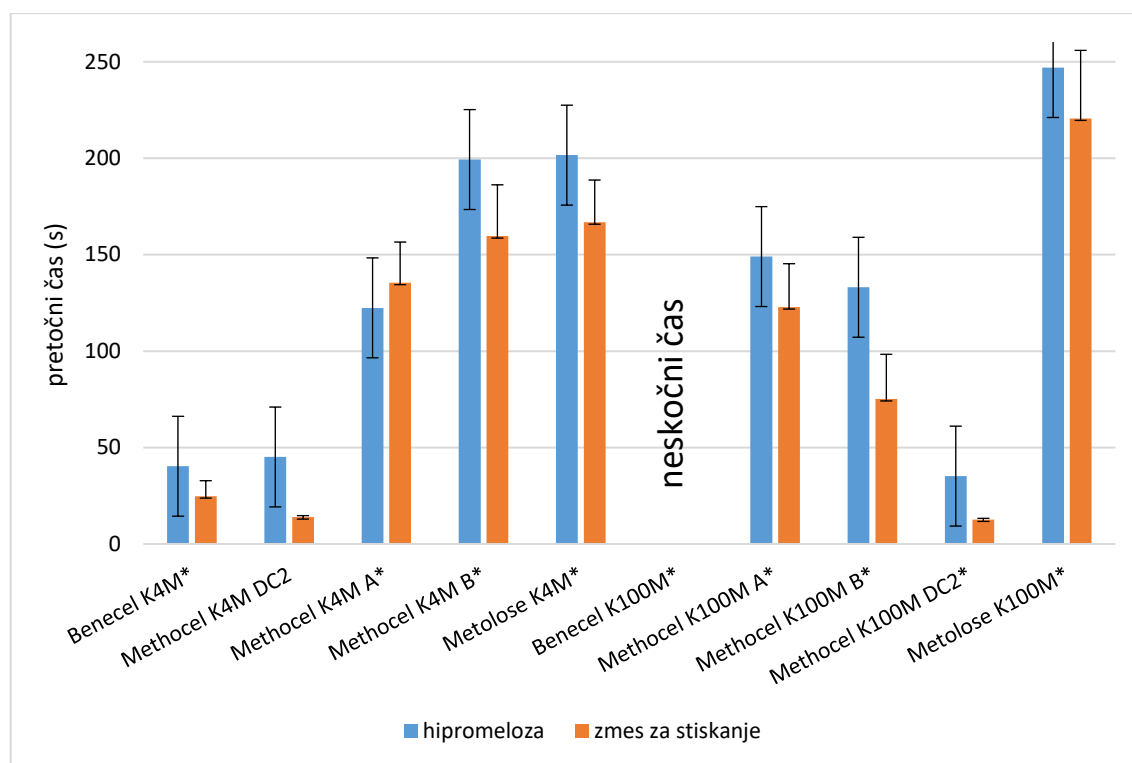
Pričakovali smo, da bodo imeli materiali, namenjeni direktnemu stiskanju (z oznako DC2), boljše pretočne lastnosti kot ostali preučevani materiali. Proizvajalci namreč zagotavljajo, da imajo ti materiali manj vlaknaste delce bolj okroglih oblik, kar naj bi izboljšalo pretočne lastnosti. Prav tako smo pričakovali, da bodo imele zmesi za stiskanje boljše pretočne lastnosti kot čisti materiali. Glede na literaturne podatke dodatek magnezijevega stearata, ki deluje kot drsilo, zmanjša trenje med delci in zato izboljša pretočne lastnosti.

Dobljene rezultate o pretočnih lastnostih posameznih materialov in njihovih zmesih za stiskanje smo predstavili na slikah od 7 do 9.



Slika 7: Rezultati povprečnih vrednosti (3 meritve) CI vseh preučevanih hipromeloz in njihovih zmesi za stiskanje. Moder stolpec prikazuje vrednosti čistega materiala, torej hipromeloze, oranžen stolpec pa vrednosti zmesi za stiskanje. Na sliki je za vsak material in zmes predstavljena tudi standardna deviacija (SD) treh meritev.

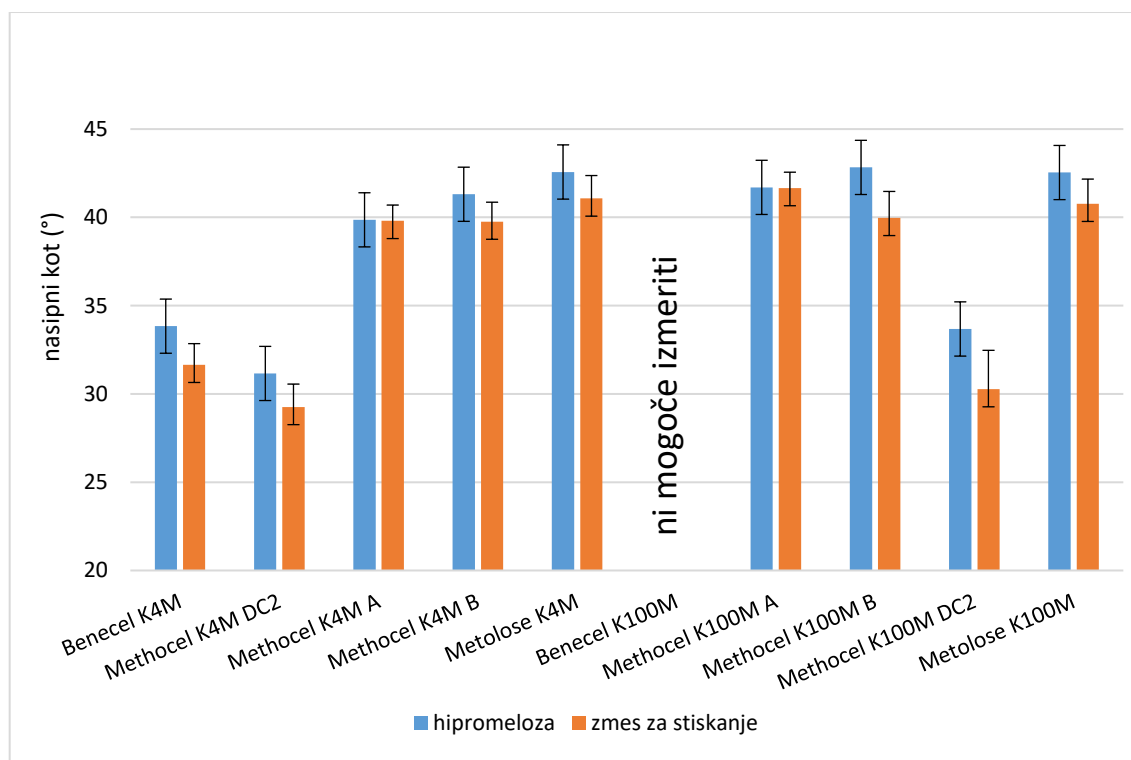
Slika 7 predstavlja povprečno vrednosti CI vseh preučevanih hipromeloz in njihovih zmesi. Višja vrednost CI pomeni, da ima material slabše pretočne lastnosti in obratno. Najboljše pretočne lastnosti sta imela Methocel K4M DC2 in Methocel K100M DC2, torej materiala za direktno stiskanje. Glede na vrednosti CI lahko glede na kriterij v Evropski farmakopeji Methocel K4M DC2 uvrščamo med materiale s *slabimi* pretočnimi lastnostmi, Methocel K100M DC2 pa med materiale z *zelo slabimi* pretočnimi lastnostmi. Sledil jima je Benecel K4M s CI 37,5 %, medtem ko so imeli ostali materiali CI višji od 40,8 %, kar jih uvršča med materiale z *zelo, zelo slabimi* pretočnimi lastnostmi. Razlike med temi preostalimi materiali oz. zmesmi za tabletiranje so majhne saj so se CI vrednosti gibale med 38,8 in 43 %. Če izzvzamemo materiala, namenjena direktnemu stiskanju, je bila povprečna vrednost CI zmesi s hipromelozo K4M 37,8 %, hipromelozo K100M pa 40,5 %. Zmesi s hipromelozo K100M so imele torej nekoliko slabše pretočne lastnosti od zmesi s hipromelozo K4M. Iz slike lahko tudi opazimo, da se vsem materialom, razen Methocelu K4M B, po dodatku magnezijevega stearata pretočnost rahlo izboljša ali ostane približno enaka. Rahlo višji CI pri Methocelu K4M B pripisujemo eksperimentalni napaki.



Slika 8: Rezultati povprečnih pretočnih časov (3 meritve) preučevanih hipromeloz in njihovih zmesi za stiskanje. Moder stolpec prikazuje vrednosti čistega materiala, torej hipromeloze, oranžen stolpec pa vrednosti zmesi za stiskanje. Na sliki je za vsak material in zmes predstavljena tudi SD treh meritev.

Na sliki 8 so predstavljeni povprečni pretočni časi preučevanih materialov. Z zvezdico (*) so označeni pretočni časi, ki so bili določeni s pomočjo udarjanja z ravnilom po spodnjem delu steklenega lija. Kot vidimo, je bil Methocel K4M DC2 edini material, ki je tako v zmesi kot tudi kot čisti material tekkel brez pomoči, zato ga lahko kljub temu, da mu nismo izmerili najkrajšega pretočnega časa, imenujemo kot material z najboljšimi pretočnimi lastnostmi. Med materiali, ki so tekli z našo pomočjo je imela zmes Methocela K100M DC2 najkrajši pretočni čas, torej sta se kot najbolj pretočni ponovno izkazali obe vrsti hipromeloze, ki sta namenjeni direktnemu stiskanju. Tako kot na sliki 7, jima tudi na sliki 8 sledi zmes Benecela K4M, temu pa vse ostale zmesi s pretočnimi časi med 75,1 in 220,6 sekund, kar jih uvršča med snovi z *zelo slabimi* pretočnimi lastnostmi. Benecel K100M in njegova zmes sta imela tako zelo slabe pretočne lastnosti, da jima pretočnega časa nismo mogli določiti oz. je bil ta čas neskončen. Material ni tekkel niti ob pomoči udarjanja ob lij, zato smo mu določili najdaljši pretočni čas med preučevanimi materiali. Če izzvzamemo materiala, namenjena direktnemu stiskanju in Benecel K100M, pri katerem je bil pretočni čas neskončen, je bil povprečni čas zmesi s hipromelozo K4M 100,1 sekund, zmesi s hipromelozo K100M pa

107,8 sekund. Zmesi s hipromelozo K100M so imele torej rahlo slabše pretočne lastnosti od zmesi s hipromelozo K4M in to celo kljub temu, da pri povprečju pretočnih časov zmesi s hipromelozo K100M nismo upoštevali neskončnega pretočnega časa Benecela K100M. Enako je bilo razvidno že iz slike 7 in povprečja *CI* zmesi s hipromelozama K4M in K100M. Iz slike lahko tudi opazimo, da se vsem snovem, razen Methocelu K4M A, po dodatku magnezijevega stearata pretočnost izboljša ali ostane enaka. Rahlo podaljšanje pretočnega časa pri Methocelu K4M A pripisujemo eksperimentalni napaki.



Slika 9: Rezultati povprečnih nasipnih kotov (3 meritve) preučevanih hipromeloz in njihovih zmesi za tabletiranje. Moder stolpec prikazuje vrednosti čistega materiala, torej hipromeloze, oranžen stolpec pa vrednosti zmesi za stiskanje. Na sliki je za vsak material in zmes predstavljena tudi SD treh meritev.

Slika 9 predstavlja povprečne nasipne kote preučevanih praškov, kjer manjši nasipni kot pomeni boljše pretočne lastnosti. Iz slike lahko razberemo, da je imel najmanjši nasipni kot in s tem najboljše pretočne lastnosti Methocel K4M DC2, kateremu sta sledila Methocel K100M DC2 in Benecel K4M. Vsi ostali materiali in zmesi za tabletiranje so imeli podobne nasipne kote med 39,8 ° in 42,8 °. Benecelu K100M in njegovi zmesi zaradi izredno slabih pretočnih lastnosti in neskončnega pretočnega časa nasipnega kota nismo mogli izmeriti. Če izzvzamemo materiala, namenjena direktnemu stiskanju in Benecel K100M, pri katerem

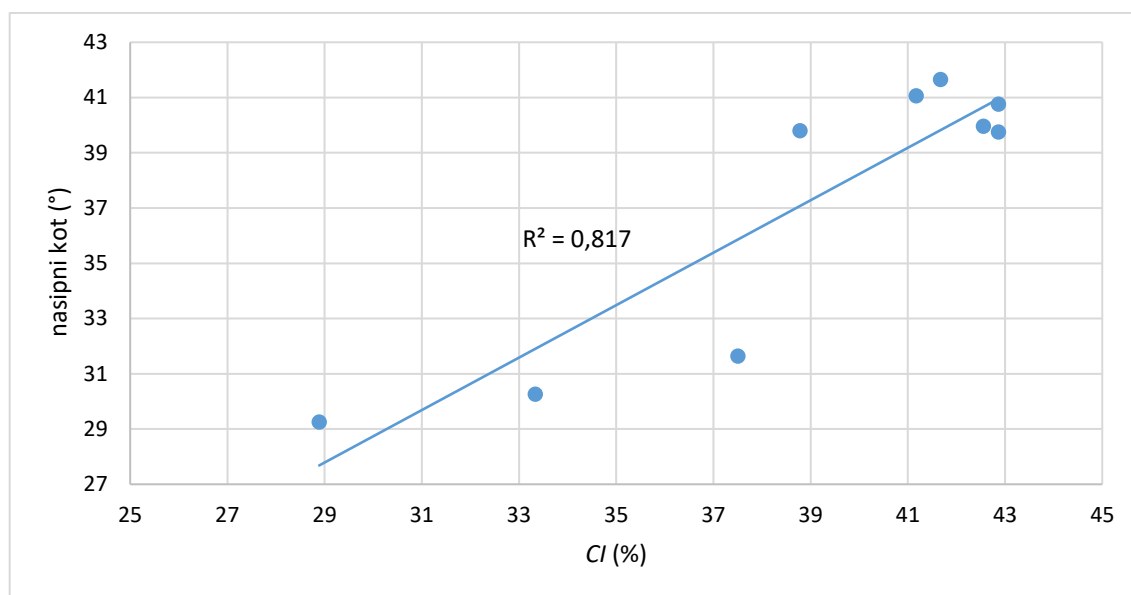
nasipnega kota ni bilo mogoče izmeriti, je bil povprečen nasipni kot zmesi s hipromelozo K4M $36,3^\circ$, zmesi s hipromelozo K100M pa $38,2^\circ$. Zmesi s hipromelozo K100M so imele torej nekoliko slabše pretočne lastnosti od zmesi s hipromelozo K4M in to celo kljub temu, da pri povprečju nasipnih kotov zmesi s hipromelozo K100M nismo upoštevali nasipnega kota Benecela K100M. Ravno tako lahko iz slike zaključimo, da se vsem materialom po dodatku magnezijevega stearata pretočnost nekoliko izboljša ali pa ostane enaka.

Če primerjamo rezultate, ki smo jih pridobil z različnimi metodami za določanje pretočnih lastnosti, lahko opazimo, da se Methocel K4M DC2, Methocel K100M DC2 in Benecel K4M ves čas pojavljajo na vrhu lestvice pretočnosti. Prav tako je Benecel K100M, ne glede na uporabljeno metodo za določanje pretočnih lastnosti, ves čas na zadnjem mestu lestvice pretočnosti. Glede na povprečne vrednosti *CI*, pretočne čase in nasipne kote imajo preučevane hipromeloze K4M, ki niso namenjene direktnemu stiskanju, rahlo boljše pretočne lastnosti kot hipromeloze K100M. Običajno dodatek magnezijevega stearata ni bistveno spremenil pretočnih lastnosti preučevanih materialov, saj so le-te ostale enake ali pa so se rahlo izboljšale. Redko opaženo poslabšanje pretočnosti zaradi dodanega magnezijevega stearata pa lahko najverjetneje pripišemo eksperimentalni napaki pri meritvah. Vpliv drsila na pretočne lastnosti je torej majhen. Na podlagi rezultatov lahko potrdimo trditve proizvajalcev, saj imajo materiali, namenjeni direktnemu stiskanju (oba DC2 tipa hipromeloze), najboljše pretočne lastnosti izmed preučevanih materialov.

Na prvi pogled bi torej lahko trdili, da so rezultati, pridobljeni z različnimi metodami za določanje pretočnosti, primerljivi. Dajejo nam podobne podatke o zaporedju pretočnosti preučevanih materialov, kar predvsem velja za najbolj pretočne in najslabše pretočne izmed preučevanih materialov, kjer so razlike največje. Da bi ugotovili, kako primerljive so uporabljene metode za določanje pretočnih lastnosti, smo izdelali naslednje grafe na slikah 10, 11 in 12, ki prikazujejo kakšna je primerljivost med dvema metodama za določanje pretočnih lastnosti.

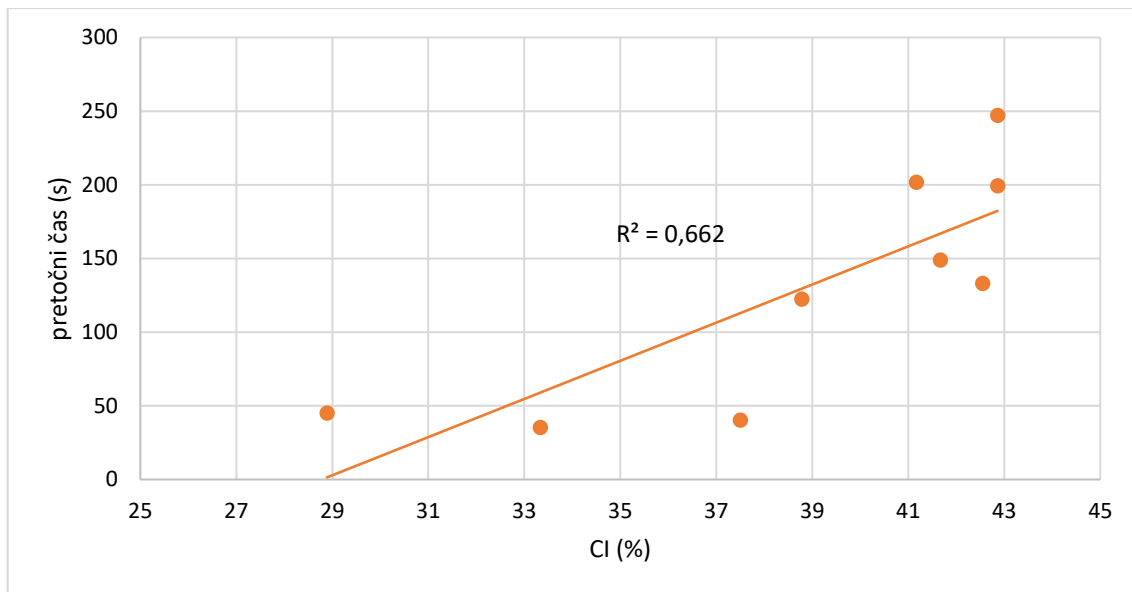
Kljub temu, da točke nekoliko odstopajo od trendne črte, je iz slike 10 razvidno, da se z višanjem *CI* zvišuje tudi nasipni kot, ujemanje točk pa je dobro, saj znaša R^2 0,817. Pri primerjavi metod se je potrebno zavedati, da določamo pretočne lastnosti zmesi z materiali, ki imajo slabe ali zelo slabe pretočne lastnosti in da so korelacije med metodami zato slabše.

Glede na rezultate na slikah 7, 9 in 10 sta metodi za določanje pretočnih lastnosti, in sicer metoda za določanje *CI* in metoda merjenja nasipnih kotov primerljivi.



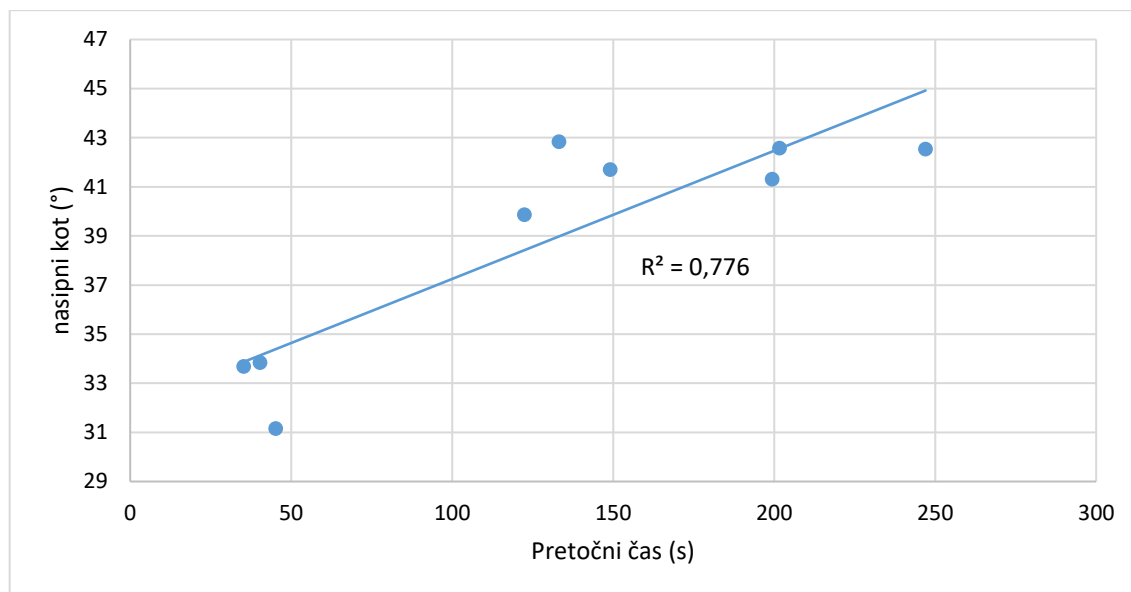
Slika 10: Korelacija rezultatov pretočnih lastnosti: nasipni kot proti *CI*

Slika 11 nam prikazuje veliko slabšo (R^2 le 0,662) primerljivost dveh metod za določanje pretočnih lastnosti in sicer metode za določanje *CI* in metode merjenja pretočnih časov. Materiali se glede na sliko 11 delijo v dve skupini in sicer tiste, ki imajo krajši pretočni čas in tiste z daljšim. Materiali s daljšimi pretočnimi lastnostmi imajo visoke vrednosti *CI*, medtem ko imajo materiali s krajšim pretočnim časom, sicer nižje, vendar precej različne vrednosti *CI*. Metoda merjenja pretočnih časov in metoda določanja *CI* nista najbolj primerljivi metodi za določanje pretočnih lastnosti.



Slika 11: Korelacija rezultatov pretočnih lastnosti: pretočni čas proti *CI*

Slika 12 prikazuje odvisnost pretočnega časa od nasipnega kota, korelacija med metodama je zmerna (R^2 0,776). Kljub temu, da nekatere izmed točk nekoliko odstopajo od trendne črte, je iz grafa razvidno, da se z daljšanjem pretočnega časa povečuje tudi nasipni kot. Metodi za merjenje pretočnih časov in nasipnih kotov sta dokaj primerljivi metodi za določanje pretočnih lastnosti hipromeloz.



Slika 12: Korelacija rezultatov pretočnih lastnosti: nasipni kot proti pretočnemu času

Glede na slike 7-12 lahko zaključimo, da so metode za določanje pretočnih lastnosti, če upoštevamo, da določamo pretočnost materialom z zelo slabimi pretočnimi lastnostmi, primerljive. Slabše primerljivi sta metoda za določanje *CI* in metoda za merjenje pretočnih časov. Vrednosti RSD so pri določanju *CI* nizke (0,01-0,06 %), pri določanju nasipnega kota prav tako nizke (0,02-0,07 %), pri določanju pretočnega časa pa precej visoke (tudi do 0,32 %). Na podlagi tega lahko zaključimo, da so meritve nasipne in zbite gostote ter nasipnega kota bolj ponovljive kot pa meritve pretočnega časa. Vendar je kljub vsemu potrebno upoštevati, da je metoda merjenja pretočnega časa edina dinamična metoda izmed obravnavanih metod in poleg tega tudi najbolj realna – najboljše od vseh namreč posnema polnjenje matrice iz ponilnega čolnička.

4.3 Stisljivost enake vrste hipromeloze različnih proizvajalcev

V nadaljevanju bomo primerjali stisljivosti hipromeloze K4M različnih serij in proizvajalcev pri hitrosti stiskanja 30 RPM. Odločili smo se za obravnavo ene izmed hipromeloz in sicer hipromeloze K4M, saj je le-ta glede na naše izkušnje z delom v farmacevtski industriji bolj pogosto prisotna v FO kot hipromeloza K100M. Zanimalo nas je, ali bodo preučevane vrste hipromeloze K4M glede na enake specifikacije izkazovale primerljivo plastičnost, elastičnost in kompaktilnost.

V nadaljevanju bomo predstavili pripadajoče profile stiskanja, kjer bomo hkrati obravnavali tudi numerične rezultate, predstavljene v preglednici IV.

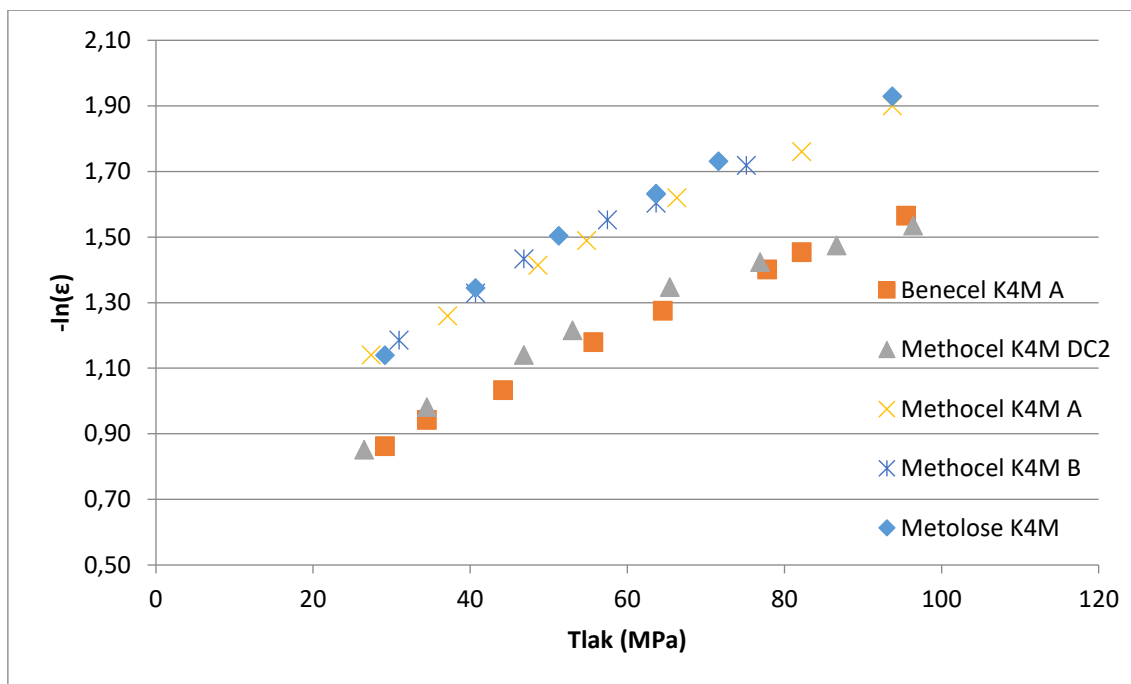
Preglednica IV: Rezultati stisljivosti hipromeloze K4M različnih serij in proizvajalcev

Material	$K \cdot 10^3$ (MPa ⁻¹)	P_y (MPa)	R^2	w' (%)	R^2	$C_p \cdot 10^2$ (/)	R^2	σ (MPa) pri tlaku 50 MPa
Benecel K4M	10,7	93,9	0,997	69,2	0,995	2,17	0,998	0,67
Methocel K4M DC2	9,6	104,2	0,966	53,5	0,973	1,63	0,996	0,50
Methocel K4M A	11,3	88,5	0,996	41,2	0,996	2,83	0,994	1,19
Methocel K4M B	12,0	83,3	0,986	35,0	0,983	3,22	0,998	1,53
Metolose K4M	12,1	82,6	0,978	44,9	0,976	2,97	0,991	1,34

Za določanje kompresibilnosti smo uporabili dva različna modela in sicer Heckelovo in Walkerjevo analizo. Elastičnost smo določali s pomočjo indeksa elastične relaksacije, kompaktilnost preučevanih materialov pa smo določili z izračunom naklona kompaktilnostnega profila in dodatno še z izračunom natezne trdnosti pri izbranem tlaku stiskanja, v našem primeru pri tlaku stiskanja 50 MPa.

4.3.1 Heckelova analiza

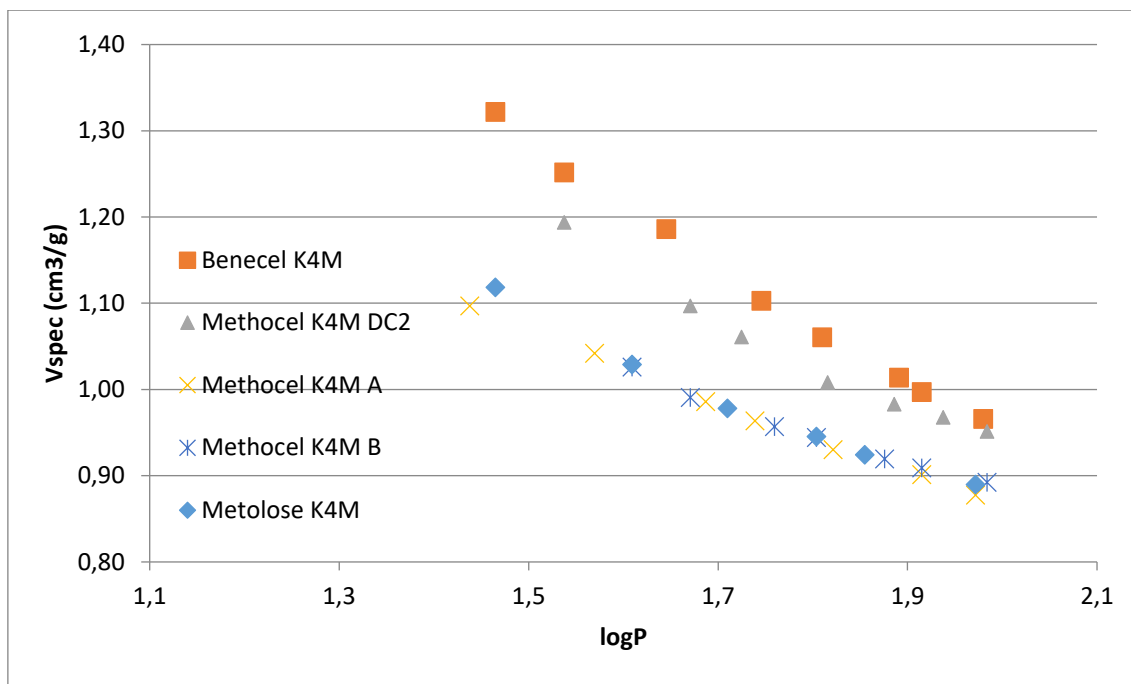
Slika 13 predstavlja Heckelove profile vseh preučevanih K4M tipov hipromeloze. Predvsem iz slike ter tudi iz vrednosti v preglednici IV je razvidno, da se dva izmed preučevanih materialov razlikujeta od ostalih. Benecel K4M in Methocel K4M DC2 sta imela nekoliko nižje vrednosti K oz. višje vrednosti P_y , kar pomeni, da sta izkazovala manjšo plastičnost kot ostali trije materiali. Ravno tako sta imela ta dva materiala nižjo poroznost skozi celoten profil stiskanja, kar opazimo iz zamaknjenosti profilov glede na ordinatno os v primerjavi z ostalimi profili. Rezultati v preglednici IV se sicer ne razlikujejo močno, vendar nakazujejo na manjše razlike v stisljivosti. Methocel K4M A in Methocel K4M B, ki se razlikujeta le v seriji izdelave, izkazujeta podobno in primerljivo plastičnost, kar nakazuje, da so serije proizvajalca ponovljive.



Slika 13: Heckelovi profili hipromeloze K4M različnih proizvajalcev

4.3.2 Walkerjeva analiza

Walkerjevi profili na sliki 14 ponovno kažejo razlikovanje Benecela K4M in Methocela K4M DC2 v plastičnih lastnostih od ostalih treh materialov. V Walkerjem profilu je to vidno tako, da ta dva materiala zasedata višje vrednosti specifičnega volumna v primerjavi z ostalimi tremi vrstami hipromeloze. Z vrednostmi w' , ki so višje kot pri ostalih treh materialih, izkazujeta večjo plastičnost in posledično večjo kompresibilnost kot ostali materiali. Med seboj imata materiala sicer primerljivo plastičnost, med preostalimi tremi materiali pa ima Metolose K4M nekoliko manjšo kompresibilnost kot ostala dva materiala. Rezultati so nas presenetili saj so ravno nasprotni kot pri Heckelovi analizi.

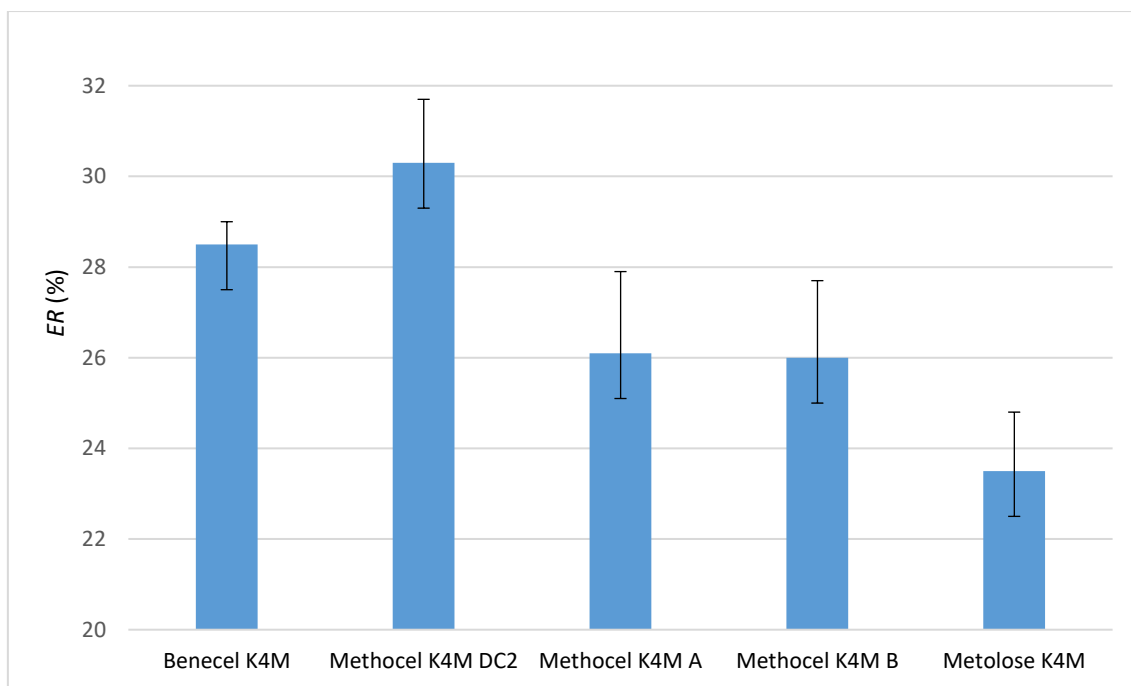


Slika 14: Walkerjevi profili hipromeloze K4M različnih proizvajalcev

Na podlagi rezultatov lahko trdimo, da Heckelova in Walkerjeva analiza dajeta neprimerljive, ravno nasprotno rezultate o kompresibilnosti preučevanih materialov. Iz Heckelovih in Walkerjevih profilov smo opazili tudi to, da imajo vsi profili preučevanih materialov dve območji. Prvo območje, ki sega nekje do približno 90-100 MPa tlaka stiskanja, ima velik naklon in predstavlja območje v katerem poteče večina plastične deformacije. V drugem območju, kjer je tlak stiskanja višji od približno 90-100 MPa, pa se premici vidno zmanjša naklon, kar smo opazili z »zlomom« profila. V tem območju se je stopnja plastične deformacije znižala, saj je zmes za stiskanje najverjetneje že dosegla maksimalno plastično deformacijo. Glede na to smo se odločili, da Heckelovo in Walkerjevo analizo izvedemo v tlačnem območju do 90 MPa, saj je to območje z kompresibilnost bolj relevantno. Prav tako nismo upoštevali točk pri prenizkih tlakih stiskanja v tlačnem območju do 25 MPa, saj so bili ti tlaki še zelo nizki, izdelane tablete pa zelo krušljive, kar je oteževalo natančno merjenje dimenzij, mase in trdnosti. Tablete izdelane pri zelo nizkih tlakih stiskanja so tudi vidno odstopale od linearnosti, zato smo se odločili, da za izračun koeficientov upoštevamo tablete izdelane v tlačnem območju od približno 25 MPa do približno 90 MPa. Vrednosti determinacijskih koeficientov (R^2) ($> 0,966$) v preglednici IV kažejo na dobro ujemanje linearne regresije z eksperimentalnimi podatki.

4.3.3 Indeks elastične relaksacije

Raziskali smo tudi razlike v indeksih elastične relaksacije, ki je merilo elastičnosti. Za določanje elastičnosti smo uporabili ožje tlačno območje in sicer od 40-80 MPa, kjer so bile vrednosti *ER* najbolj konstantne. Na sliki 15 so v obliki grafa zapisane povprečne vrednosti *ER*, predstavljene pa so tudi SD meritev.

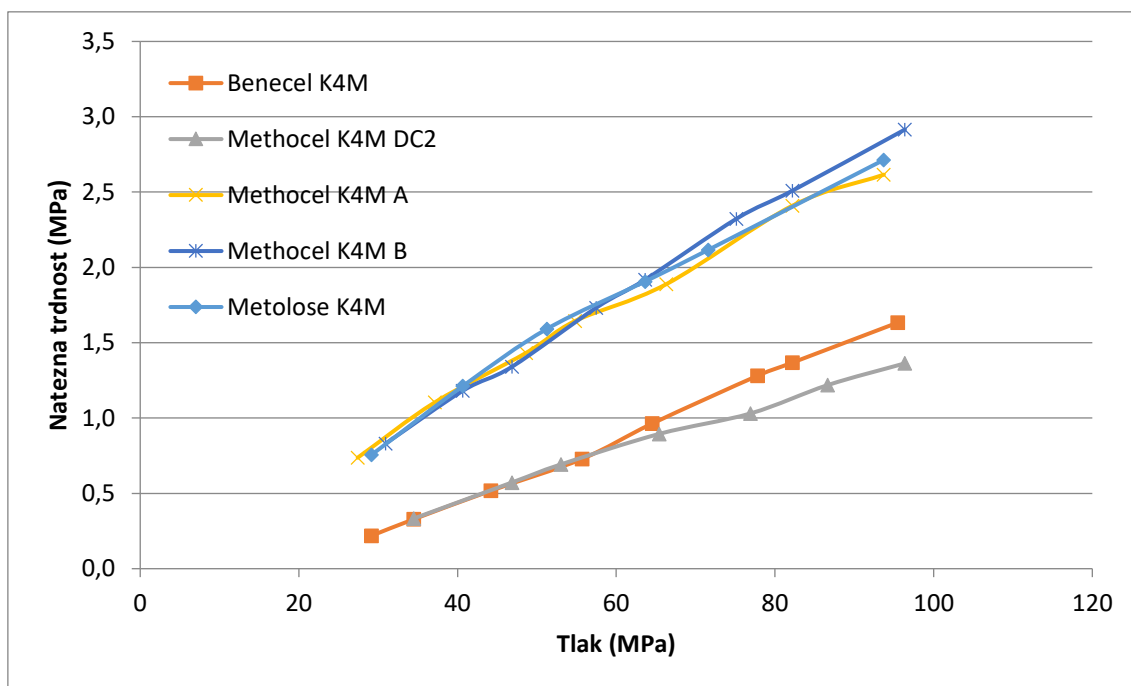


Slika 15: Povprečne vrednosti večih meritev *ER* hipromeloze K4M različnih proizvajalcev. Število meritev *ER* v tlačnem območju od 40-80 MPa se med materiali razlikuje in sicer od 5 do 7. Na sliki je za vsak material predstavljena tudi SD večih meritev.

Na sliki 15 lahko opazimo, da sta se glede na vrednosti *ER* dva materiala ponovno razlikovala od ostalih materialov. Najbolj elastičen je bil Methocel K4M DC2, visok *ER* je imel tudi Benecel K4M, oba materiala pa sta imela višji *ER* kot ostali trije materiali. Le-ti so imeli med seboj primerljivo elastičnost in vrednost *ER*, le Metolose K4M je izkazoval rahlo nižjo elastičnost. Methocel K4M A in Methocel K4M B, ki se razlikujeta le v seriji izdelave, izkazujeta praktično enako vrednost *ER*. S tem smo ponovno dokazali, da imata ti dve seriji proizvajalca primerljive lastnosti.

4.3.2 Kompaktibilnost

Kompaktibilnost preučevanih materialov smo določili z izračunom naklona kompaktibilnostnega profila v tlačnem območju od 25-90 MPa in dodatno še z izračunom natezne trdnosti pri izbranem tlaku stiskanja, v našem primeru pri tlaku stiskanja 50 MPa.



Slika 16: Kompaktibilnostni profili hipromeloze K4M različnih proizvajalcev

Na podlagi kompaktibilnostnih profilov prikazanih na sliki 16 pri tem tlačnem območju natezna trdnost še linearno narašča. Iz kompaktibilnostnih profilov je tudi jasno razvidno, da imajo tri snovi med seboj primerljivo kompaktibilnost, medtem ko imata Benecel K4M in Methocel K4M DC2 manjši naklon in nižje vrednosti natezne trdnosti skozi celoten profil – torej sta izkazovala slabšo kompaktibilnost. Glede na rezultate iz preglednice IV je imel največji naklon kompaktibilnostnega profila Methocel K4M B, sledila sta mu Metolose K4M in Methocel K4M A s podobnima vrednostima naklona. Manjši in med seboj primerljiv naklon pa sta imela Benecel K4M in Methocel K4M DC2, ki je namenjen direktnemu stiskanju. Enako zaporedje kompaktibilnosti dobimo tudi, če primerjamo vrednosti natezne trdnosti pri tlaku 50 MPa, le da so razlike med snovmi še bolj izrazite. Natezne trdnosti treh boljše kompaktibilnih hipromeloz so približno dvakrat višje od obeh slabše kompaktibilnih hipromeloz. Iz vseh rezultatov kompaktibilnostni lahko zaključimo, da sta imela Benecel K4M in Methocel K4M DC2 slabšo kompaktibilnost od preostalih treh materialov, ki so

imeli med seboj primerljive vrednosti. Methocel K4M A in Methocel K4M B, ki se razlikujeta le v serijski številki, glede na pričakovanja, izkazujeta podobno kompaktilnost, rahlo boljšo je imel material Methocel K4M B kar lahko pripišemo medserijski variabilnosti.

Glede na vse rezultate stisljivosti se moramo najprej opredeliti do nasprotujočih rezultatov Heckelove in Walkerjeve analize. Ob upoštevanju rezultatov elastičnosti in kompaktilnosti sta se kot najslabši hipromelozi izkazali Benecel K4M in Methocel K4M DC2. Ta rezultat je bil skladen z Heckelovo analizo, ki je pokazala, da sta ta dva materiala najslabše kompresibilna oz. plastična. Nasprotno je Walkerjeva analiza pokazala superiorno plastičnost teh dveh materialov, kar ni skladno z vsemi preostalimi rezultati stisljivosti. Zaključimo lahko, da Walkerjev model zelo slabo opisuje dejanski mehanizem deformacije hipromeloz, zato lahko rezultate Walkerjeve analize označimo kot neustrezna in nepravilne. Glede na vse preostale rezultate stisljivosti lahko potrdimo, da sta preučevani seriji hipromeloze Methocel K4M, proizvajalca Dow Chemical Company, podobno stisljivi. Do manjših razlik je prišlo le v primeru kompaktilnosti oz. natezne trdnosti izdelanih tablet. Nadalje smo ugotovili, da je stisljivost dveh hipromeloz, torej Benecel K4M in Methocel K4M DC2, medsebojno primerljiva in hkrati slabša od preostalih treh hipromeloz, ki imajo ravno tako med seboj primerljive parametre stisljivosti.

Z rezultati smo dokazali, da kljub temu, da so razlike v stisljivosti majhne, enake vrste hipromeloze različnih proizvajalcev med seboj v vseh primerih niso zamenljive in da moramo pred uporabo materiala drugega dobavitelja njegove lastnosti primerjati z do tedaj uporabljanim materialom. To še posebej velja za mehanske lastnosti tablet, torej natezno trdnost. Ob rezultatih se nam je porodila misel, da lahko na različno stisljivost vpliva tudi vlažnost materialov, ki pa se med preučevanimi materiali zelo razlikuje. Vлага lahko namreč deluje kot univerzalni plastifikator, kar bi lahko večalo plastičnost snovi. Hkrati lahko vlaga v trdni snovi preko kapilarnih privlačnih sil spodbuja in prispeva k trdnosti izdelanih tablet. Pri podrobni preučitvi rezultatov stisljivosti in pregledu vlažnosti smo pri nekaterih snoveh opazili povezavo. Na primer Benecel K4M je imel slabo stisljivosti in nizko vlažnost. Nasprotno se je Metolose K4M dobro stiskal kljub nizki vlagi. Po drugi strani se je Methocel K4M DC2 slabo stiskal, pa čeprav je imel visoko vlago. Na podlagi teh opažanj ne moremo direktno trditi, da vlaga vpliva na stisljivost, nas je pa ta možnost začela bolj in bolj zanimati. Zato smo se odločili, da v nadaljevanju, v poglavju 4.5, preverimo tudi vpliv vlage na stisljivost materialov.

4.4 Vpliv dinamike tabletiranja na stisljivost hipromeloz

Hipromeloza je plastičen material, za katere je značilna viskoelastična deformacija. Na podlagi te trditve lahko domnevamo, da hitrost tabletiranja lahko vpliva na njeno stisljivost. To domnevo smo želeli potrditi ali ovreči, zato smo vse preučevane zmesi za stiskanje dodatno tabletirali še pri hitrostih 15 in 45 RPM. Rezultati, ki smo jih pridobili tekom tabletiranja vseh preučevanih zmesi za stiskanje pri treh hitrostih tabletiranja so zbrani v preglednici V. Glede na to, da smo že v poglavju 4.3 ugotovili, da Walkerjev model daje precej napačne rezultate, ga pri tem in vseh naslednjih poglavjih nismo uporabili.

Iz rezultatov je razvidno, da se vrednosti Heckelovega koeficienta, njegove inverzne vrednosti P_y , kompaktilnostnega koeficienta, natezne trdnosti pri tlačni obremenitvi 50 MPa in indeksa elastične deformacije ne spreminjajo v tolikšni meri, da bi imela hitrost stiskanja nanje bistven vpliv. Vrednosti omenjenih stisljivostnih parametrov sicer pri vseh hitrostih niso popolnoma enake, vendar so opažene razlike majhne in jih lahko pripišemo napakam med tabletiranjem in merjenjem tablet ter izbiri točk za linearno regresijo. Pri slednjem imamo v mislih to, da pri čisto vseh snoveh ni mogoče vzeti v tlačni interval za linearno regresijo enako število točk pri začetnem tlaku točno 25 MPa in končnem tlaku točno 90 MPa. Tako se lahko začetni tlak razlikuje za nekaj enot MPa, ravno tako končni tlak, kar v numeričnem smislu vpliva na nekoliko drugačne številke v naklonih oz. koeficientih. Sprememba vrednosti prav tako ne poteka po nekem logičnem okvirju, saj višjih ali nižjih vrednosti ne moremo pripisati vedno enaki hitrosti tabletiranja. Bistveno večje razlike kot med različnimi hitrostmi tabletiranja smo opazili med samimi vrstami hipromeloze.

Glede na rezultate v preglednici V torej lahko trdimo, da hitrost stiskanja s tabletirko na udarec ne vpliva bistveno na kompresibilnost in kompaktilnost preučevanih materialov. Da bi lahko popolnoma potrdili nova spoznanja, smo pri vseh materialih še grafično primerjali dobljene rezultate in na eno sliko nanесли vse tri krivulje, ki predstavljajo stiskanje pri treh različnih hitrostih. Prav tako smo krivulje primerjali z vrednostmi iz preglednice V. Na slikah 17 in 18 so prikazani primeri profilov materiala Methocel K4M DC2 v že prej določenem tlačnem območju od 25 do 90 MPa. Pri tem želimo poudariti, da so bili grafi tudi pri vseh drugih preučevanih materialih zelo podobni in prikazali enako, kot smo ugotovili že pri primerjanju numeričnih vrednosti v tabeli V.

Preglednica V: Rezultati stisljivosti za preučevane materiale, stiskane pri različnih hitrostih

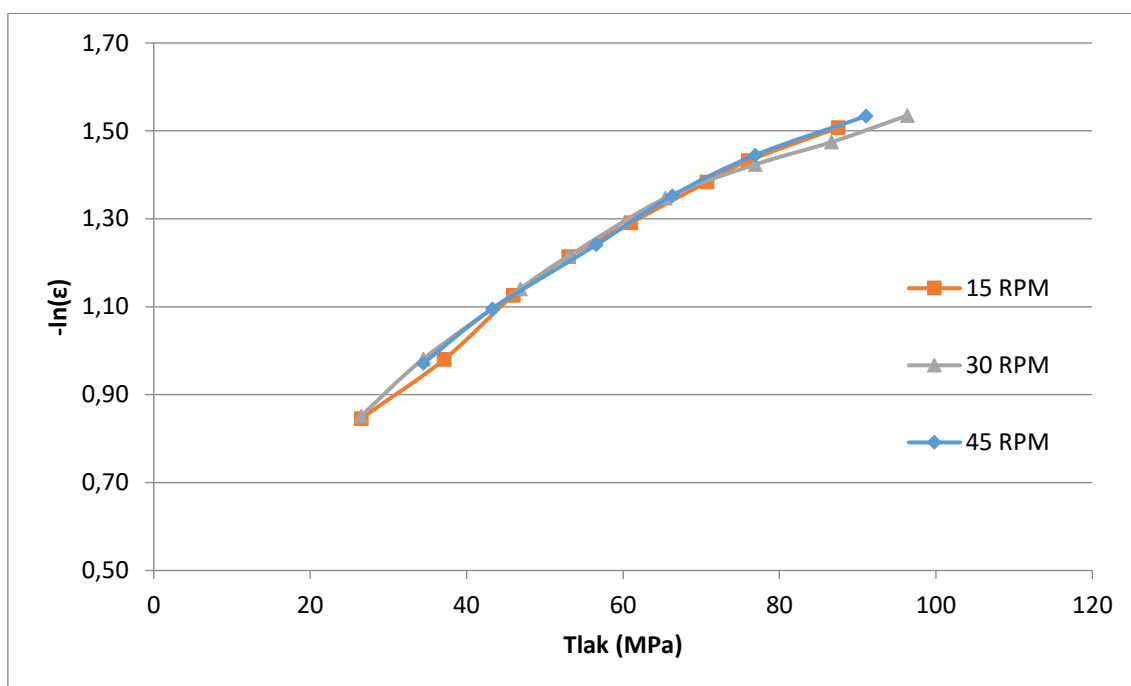
Material	$K \cdot 10^3$ (MPa ⁻¹)	P_y (MPa)	R^2	$C_p \cdot 10^2$ (/)	R^2	σ (MPa) pri tlaku 50 MPa	ER (%)	SD (ER)
Benecel K4M 15	12,3	81,3	0,989	2,33	0,994	0,65	28,2	0,94
Benecel K4M 30	10,7	93,9	0,997	2,17	0,998	0,67	28,5	0,54
Benecel K4M 45	12,2	81,9	0,978	2,34	0,997	0,74	27,3	1,41
Methocel K4M DC2 15	11,0	90,8	0,980	1,86	0,993	0,63	30,0	1,79
Methocel K4M DC2 30	9,6	104,2	0,966	1,63	0,996	0,50	30,3	1,44
Methocel K4M DC2 45	11,0	90,7	0,978	1,70	0,997	0,55	31,3	0,86
Methocel K4M A 15	11,0	90,6	0,984	3,04	0,997	1,48	26,5	1,52
Methocel K4M A 30	11,3	88,5	0,996	2,83	0,994	1,19	26,1	1,83
Methocel K4M A 45	11,4	88,8	0,969	3,50	0,992	1,66	26,2	2,28
Methocel K4M B 15	11,7	85,6	0,986	3,50	0,995	1,62	26,1	0,75
Methocel K4M B 30	12,0	83,3	0,986	3,22	0,998	1,53	26,0	1,72
Methocel K4M B 45	11,3	79,7	0,959	3,57	0,956	1,71	26,3	2,47
Metolose K4M 15	12,5	80,3	0,982	3,07	0,998	1,41	23,2	1,18
Metolose K4M 30	12,1	82,6	0,978	2,97	0,991	1,34	23,5	1,31
Metolose K4M 45	12,2	81,8	0,985	3,20	0,992	1,48	23,9	0,98
Benecel K100M 15	12,0	82,7	0,994	2,81	0,997	1,08	26,9	1,10
Benecel K100M 30	12,3	81,2	0,984	2,48	0,996	1,01	26,4	2,30
Benecel K100M 45	12,3	81,1	0,962	2,87	0,993	1,06	25,6	1,35
Methocel K100M A 15	11,7	85,2	0,981	3,65	0,996	1,70	25,3	1,09
Methocel K100M A 30	11,4	87,5	0,979	3,69	0,998	1,82	25,3	2,07
Methocel K100M A 45	11,2	89,7	0,950	4,18	0,974	1,57	26,2	2,07

Methocel K100M B 15	9,3	107,7	0,986	2,22	0,994	1,01	32,2	0,97
Methocel K100M B 30	9,3	107,6	0,978	2,27	0,986	1,04	30,0	1,24
Methocel K100M B 45	9,3	107,3	0,994	2,24	0,995	1,09	30,1	1,84
Methocel K100M DC2 15	11,5	86,9	0,971	3,34	0,984	1,43	30,5	1,61
Methocel K100M DC2 30	11,6	86,1	0,968	3,48	0,991	1,75	29,0	1,29
Methocel K100M DC2 45	11,9	84,1	0,970	3,56	0,986	1,54	28,6	1,56
Metolose K100M 15	11,7	85,7	0,977	2,98	0,995	1,38	25,8	1,10
Metolose K100M 30	11,3	88,6	0,992	3,07	0,998	1,43	24,6	0,86
Metolose K100M 45	11,9	83,9	0,990	3,23	0,998	1,57	24,5	1,66

4.4.1 Primerjava kompresibilnosti

4.4.1.1 Heckelova analiza

Slika 17 prikazuje tri Heckelove profile za material Methocel K4M DC2, ki predstavljajo stiskanje pri hitrostih 15, 30 in 45 RPM. Kot vidimo, se krivulje popolnoma prekrivajo, kar kaže na to, da hitrost stiskanja ni imela vpliva na kompresibilnost preučevanega materiala. V preglednici V sicer lahko opazimo manjše razlike med stiskanji pri različnih hitrostih, vendar so le-te minimalne.



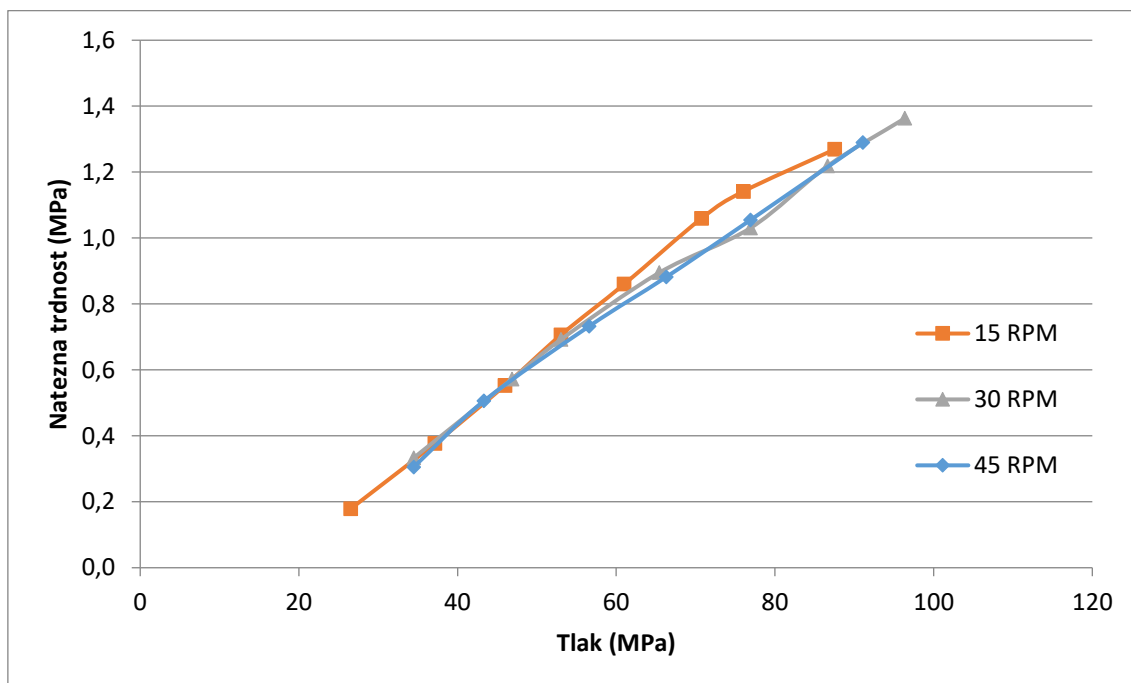
Slika 17: Heckelovi profili pri različnih hitrostih stiskanja za Methocel K4M DC2

4.4.1.3 Indeks elastične relaksacije

Za material Methocel K4M DC2 smo primerjali tudi indekse elastične relaksacije pri hitrostih tabletiranja 15, 30 in 45 RPM. *ER* vrednosti se tekom tabletiranja spreminjajo, vendar ne opazimo velikih razlik med indeksi glede na hitrost tabletiranja. Numerične vrednosti *ER* v preglednici V kažejo, da največji delež *ER* izkazuje material, stiskan pri 45 RPM, najmanjši delež *ER* pa material, stiskan pri 15 RPM. Razlika je približno 1,3 % pri *ER* vrednosti okrog 31 %. Glede na izkušnje in opaženo sipanje *ER* vrednosti pa tudi glede na bistveno večje razlike v *ER* med materiali ocenjujemo, da so razlike minimalne in je elastičnost Methocela K4M DC2 pri vseh treh hitrostih tabletiranja praktično enaka.

4.4.2 Primerjava kompaktilnosti

Slika 18 prikazuje tri kompaktilnostne profile za material Methocel K4M DC2, ki predstavljajo stiskanje pri hitrostih 15, 30 in 45 RPM.



Slika 18: Kompaktilnostni profili pri različnih hitrostih stiskanja za Methocel K4M DC2

Tudi iz slike 18 je razvidno, da se kompaktilnostne krivulje skoraj popolnoma prekrivajo, kar kaže na to, da hitrost stiskanja nima vpliva na kompaktilnost preučevanega materiala. Rahlo odstopa le krivulja 15 RPM, kar lahko pripišemo eksperimentalni napaki. Rezultati za Methocel K4M DC2 v preglednici V glede na vrednosti C_p in natezno trdnost pri tlaku stiskanja 50 MPa ne kažejo večjih razlik pri različnih hitrostih stiskanja, rahlo odstopajo le vrednosti za stiskanje pri hitrosti 15 RPM, vendar kot smo že omenili, pri različnih materialih spremembe vrednosti ne potekajo po nekem logičnem okvirju, zato manjše odstopanje lahko zanemarimo.

Glede na celotne rezultate stisljivosti – tako numerične kot grafični pregled profilov – lahko ovržemo trditev, da ima hitrost tabletiranja vpliv na kompresibilnost in kompaktilnost hipromeloze. Rezultat je nekoliko presenetljiv, saj bi za plastičen material pričakovali viskoelastično časovno odvisno deformacijo. Naši rezultati sicer niso skladni z literaturo, leta namreč navaja, da ima pri stiskanju plastičnega materiala pri rotirki hitrost stiskanja vpliv na stisljivost materiala, vendar moramo upoštevati, da smo pri eksperimentalnem delu

uporabljali tabletirko na udarec in ne rotirke. Prav tako se moramo zavedati, da so vse tri uporabljene hitrosti tabletiranja na naši tabletirki na udarec zelo počasne in lahko zakrijejo razlike v viskoelastičnosti tudi takrat, kadar le-te obstajajo. Seveda pa ni nujno, da bi bil rezultat enak pri uporabi rotacijske tabletirke. Hitrosti tabletiranja pri rotirki so namreč bistveno večje kot pri tabletiranju s tabletirko na udarec, zato bi bile morda tam vidne večje razlike med preučevanimi snovmi.

4.5 Vpliv vlažnosti hipromeloze na njeno stisljivost

Med obdelavo podatkov se nam je porodila zamisel, da bi na stisljivost preučevanih materialov lahko vplivala tudi vsebnost vlage, zato smo devetim izbranim zmesem za stiskanje vlago zvišali in jih tabletirali. Zanimalo nas je namreč, kaj se zgodi s stisljivostjo materiala, če se vlažnost hipromeloze poveča. Znano je namreč, da voda deluje kot plastifikator, torej bi se lahko navlaženim zmesem plastičnost spremenila oz. izboljšala. Ravno tako nas je zanimalo ali se po sušenju in znižanju vlažnosti hipromeloze na normalno specifikacijsko raven plastičnost spremeni na začetno raven pred navlaževanjem. S tem smo želeli izvedeti, kako na stisljivost vpliva navlaževanje in razvlaževanje materiala ter kako pomembno je, da poznamo njegovo zgodovino. Do zvišanja in nato znižanja vsebnosti vlage lahko pride v času shranjevanja ali pri različnih procesih tekom izdelave izdelka, na primer procesu vlažne granulacije ali sušenju izdelanih zrn.

V preglednici VI so podane vrednosti vlage posameznih zmesi za stiskanje preden smo jih navlažili, po navlažitvi in po razvlažitvi. Vsakemu navlaženemu in razvlaženemu materialu smo vsebnost vlage izmerili le enkrat. S pomočjo ustrezne vlage v eksikatorju, ki je bila 60-65 %, smo jih navlažili do podobnih vrednosti vlage v območju od 7,98 % do 8,82 %. Po vrednotenju stisljivosti navlaženih zmesi smo s pomočjo sušilnika po različnih časih sušenja dobili različne, zopet podobne vrednosti vlage v razvlaženih zmeseh za stiskanje in sicer v območju od 2,73 do 3,47 %. V zmeseh za stiskanje je bila vsebnost vlage po razvlažitvi pogosto drugačna od vrednosti vlage v nenavlaženih zmeseh. Predvsem smo ciljali na to, da bi imele vse zmesi za stiskanje po razvlažitvi podobne vsebnosti vlage. Podobne vlažnosti v navlaženih in razvlaženih zmeseh za tabletiranjem nam zagotavlja primerljivost rezultatov stisljivosti. Preverili smo tudi, koliko se materialom spremeni vsebnost vlage v času tabletiranja in ugotovili, da so spremembe zanemarljive (podatki niso prikazani).

Preglednica VI: Rezultati enkratnega merjenja vsebnosti vlage v nenavlaženih, navlaženih in razvlaženih zmesih za tabletiranje

Material	Vlage v nenavlaženi zmesi (%)	Vlage v navlaženi zmesi (%)	Vlage v razvlaženi zmesi (%)
Benecel K4M	2,66	8,82	2,89
Benecel K100M	2,01	7,98	3,42
Methocel K4M DC2	5,05	8,38	3,12
Methocel K4M A	5,65	8,42	3,46
Methocel K100M A	4,80	8,62	3,29
Methocel K100M DC2	5,88	8,01	3,38
Methocel K100M B	4,53	8,16	2,94
Metolose K4M	2,61	8,12	2,73
Metolose K100M	3,58	8,46	3,47

Rezultati stisljivosti nenavlaženih, navlaženih in razvlaženih zmesi za tabletiranje so prikazani v preglednici VII. Iz rezultatov lahko nemudoma opazimo, da je vsebnost vlage močno vplivala na stisljivost preučevanih materialov. Pri večini zmesi smo pri navlaženih zmesih opazili povečanje Heckelovega koeficienta, dvig C_p in natezne trdnosti pri 50 MPa ter znižanje indeksa elastične relaksacije. Pri razvlaževanju smo opazili zmanjšanje teh istih parametrov stisljivosti na približno začetno ali nekoliko nižjo raven. Večina hipromeloz je namreč imela po razvlaževanju nekoliko slabši C_p in natezno trdnost, ter nekoliko višji ER – torej so se jim stisljivostni parametri nekoliko poslabšali. Do tega je prišlo tudi v primeru, ko je bila vlažnost v razvlaženih zmesih višja kot v nenavlaženih (npr. Benecel K100M). Da bi lahko popolnoma potrdili in bolj podrobno pogledali ta splošna spoznanja, smo pri vseh zmesih še grafično primerjali dobljene rezultate. Pri tem smo narisali vse stisljivostne profile in na eno sliko nanegli vse tri krivulje, ki predstavljajo stiskanje nenavlaženega, navlaženega in razvlaženega materiala. Ker je bile pri nekaterih zmesih vsebnosti vlage razvlaženega materiala primerljiva vsebnosti vlage nenavlaženega materiala, pri drugih materialih pa leta ni bila primerljiva, smo obravnavali obe možnosti. Tako je na slikah 19 in 21 prikazan primer materiala Benecel K4M, katerega končna vsebnost vlage v razvlaženem materialu je primerljiva vsebnosti vlage nenavlaženega materiala. Na slikah 20 in 22 pa je predstavljen primer materiala Methocel K4M A, katerega končna vsebnost vlage v razvlaženem materialu ni primerljiva, ampak je bila nižja od vsebnosti vlage v nenavlaženem materialu. Pri ostalih preučevanih materialih smo opazili zelo podobne trende kot na prikazanima primeroma.

Preglednica VII: Rezultati stisljivosti za nenavlažene, navlažene in razvlažene preučevane materiale

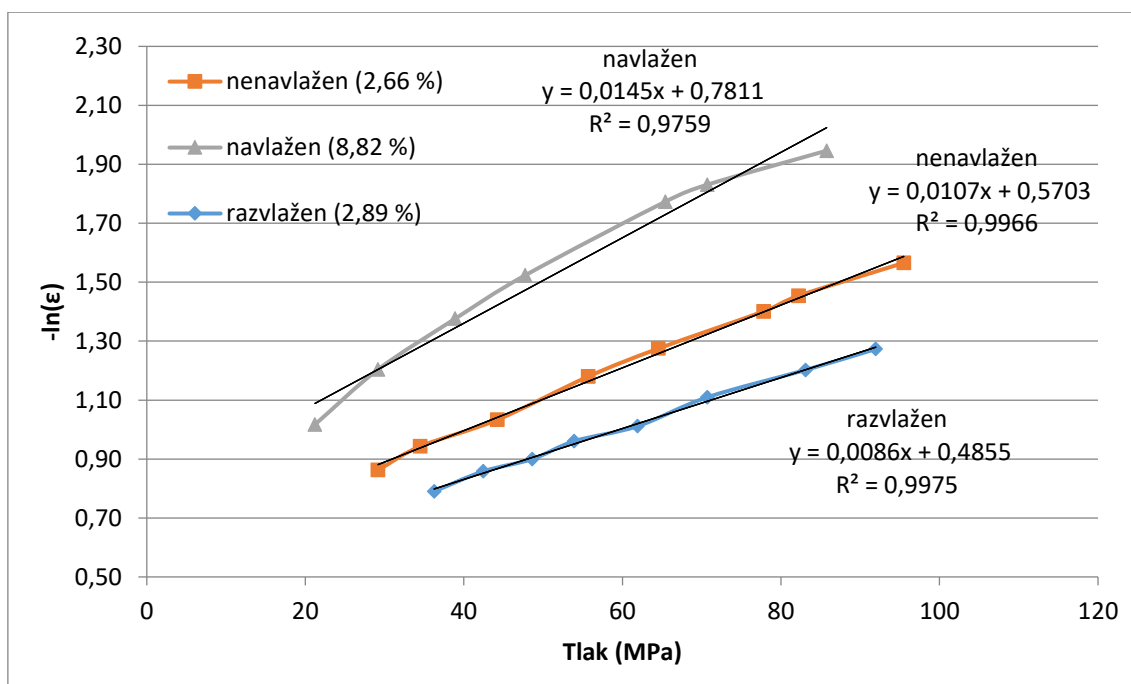
Material	$K \cdot 10^3$ (MPa ⁻¹)	P_y (MPa)	R^2	$C_p \cdot 10^2$ (/)	R^2	σ (MPa) pri tlaku 50 MPa	ER (%)	SD (ER)
Benecel K4M (2,66 %)	10,7	93,9	0,997	2,17	0,998	0,67	28,5	0,54
Benecel K4M (8,82 %)	14,5	69,0	0,976	3,23	0,993	1,60	22,7	1,91
Benecel K4M (2,89 %)	8,6	116,3	0,998	1,47	0,994	0,36	37,1	1,19
Methocel K4M DC2 (5,05 %)	9,6	104,2	0,966	1,63	0,996	0,50	30,3	1,44
Methocel K4M DC2 (8,38 %)	11,3	88,7	0,979	2,77	0,991	1,23	27,3	1,35
Methocel K4M DC2 (3,12 %)	11,0	90,9	0,999	1,99	0,994	0,50	36,1	3,13
Methocel K4M A (5,65 %)	11,3	88,5	0,996	2,83	0,994	1,19	26,5	1,76
Methocel K4M A (8,42 %)	11,7	85,5	0,977	3,67	0,988	1,71	20,0	0,86
Methocel K4M A (3,46 %)	9,6	88,8	0,991	3,30	0,989	1,18	25,7	0,97
Metolose K4M (2,61 %)	12,1	82,6	0,978	2,97	0,991	1,34	22,7	0,82
Metolose K4M (8,12 %)	13,5	73,9	0,976	3,24	0,994	1,78	22,5	1,17
Metolose K4M (2,73 %)	11,4	88,1	0,995	2,93	0,999	1,11	26,3	1,26
Benecel K100M (2,01 %)	12,3	81,2	0,984	2,48	0,996	1,01	25,5	2,11
Benecel K100M (7,98 %)	14,9	67,0	0,980	3,78	0,986	1,72	22,6	1,17
Benecel K100M (3,42 %)	11,6	68,4	0,997	2,47	0,998	0,80	29,9	1,17
Methocel K100M A (4,80 %)	11,4	87,5	0,979	3,69	0,998	1,82	25,3	2,07
Methocel K100M A (8,62 %)	14,4	69,4	0,970	4,49	0,987	2,52	19,5	2,08
Methocel K100M A (3,29 %)	9,5	105,2	0,999	2,37	0,998	1,17	29,9	1,30
Methocel K100M B (4,53 %)	9,3	107,6	0,978	2,27	0,986	1,04	29,5	1,79
Methocel K100M B (8,16 %)	10,5	95,7	0,956	2,90	0,988	1,60	23,4	1,31
Methocel K100M B (2,94 %)	9,1	110,4	0,983	2,08	0,994	0,76	33,1	1,24

Methocel K100M DC2 (5,88 %)	11,6	86,1	0,968	3,48	0,991	1,75	28,7	1,29
Methocel K100M DC2 (8,01 %)	12,0	83,6	0,990	3,25	0,980	1,65	26,7	0,41
Methocel K100M DC2 (3,38 %)	11,3	88,7	0,981	3,14	0,996	1,03	28,4	0,84
Metolose K100M (3,58 %)	11,3	88,6	0,992	3,07	0,998	1,43	24,6	0,86
Metolose K100M (8,46 %)	13,5	74,5	0,987	4,38	0,993	2,45	22,0	1,20
Metolose K100M (3,47 %)	11,1	90,0	0,983	2,70	0,999	1,04	26,7	0,70

4.5.1 Primerjava kompresibilnosti

4.5.1.1 Heckelova analiza

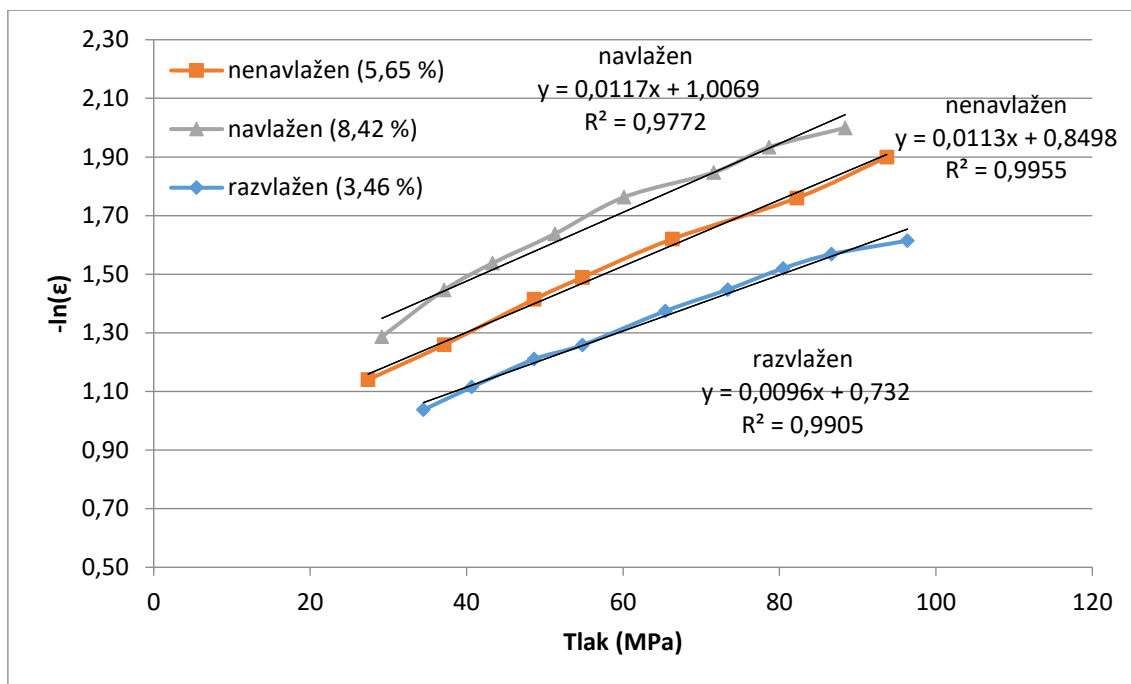
Rezultati v preglednici VII in Heckelovi profili materialov Benecel K4M in Methocel K4M A na slikah 19 in 20, kažejo, da imajo navlaženi materiali višje vrednosti koeficientov K . To pomeni, da izkazujejo večjo plastičnost in posledično kompresibilnost. S tem lahko potrdimo trditev, da voda deluje kot plastifikator in poveča plastičnost materiala.



Slika 19: Heckelovi profili nenavlaženega, navlaženega in razvlaženega Benecela K4M

Pričakovali smo, da bodo razvlaženi in nenavlaženi materiali s primerljivo vsebnostjo vlage izkazovali primerljivo plastičnost, vendar temu ni bilo tako. V primeru zmesi Benecel K4M je bila vrednost koeficienta K razvlaženega materiala precej nižja od nenavlaženega materiala, kljub primerljivi vlažnosti.

Iz Heckelovih profilov za Methocel K4M A prikazanih na sliki 20 in rezultatov iz preglednice VII je razvidno, da razvlaženi materiali z nižjo vsebnostjo vlage kot nenavlaženi materiali, izkazujejo manjšo plastičnost. Ta rezultat je logičen in potrjuje naša pričakovanja. Le v primeru ene hipromeloze (Benecel K100M) je bila kompresibilnost razvlažene zmesi slabša kot nenavlažene in to navkljub višji vlagi razvlažene zmesi. Vsi ti primeri potrjujejo, da je razvlaževanje očitno negativno vplivalo na kompresibilnost proučevanih hipromeloz.



Slika 20: Heckelovi profili nenavlaženega, navlaženega in razvlaženega Methocela K4M A

Iz Heckelovih profilov na sliki 20 in predvsem na sliki 19 opazimo tudi naslednje. Profili nimajo le različnih naklonov, so tudi nekoliko zamaknjeni in imajo drugačno lego glede na ordinatno os. In sicer, navlažena zmes ima višje poroznosti kot nenavlažena in razvlažena spet nekoliko nižjo kot nenavlažena. Porodilo se nam je vprašanje: Zakaj bi bila poroznost sploh drugačna? Očitno je nasutje delcev v matrico pri nenavlaženi, navlaženi in razvlaženi zmesi različno, saj so že začetne poroznosti precej drugačne. Glede na to, da višja vlaga vpliva na več interakcij/kapilarnih sil, večjo kohezijo in s tem višji nasipni volumen, smo pričakovali, da bo imela navlažena zmes višjo poroznost kot nenavlažena. Poleg tega višja poroznost izboljša plastičnost snovi in kot smo ugotovili iz predhodnih rezultatov, navlažena zmes izkazuje boljše plastične lastnosti kot nenavlažena. Naši rezultati o poroznosti različno navlaženih zmesi so skladni s pričakovanji. Pomembno se je torej zavedati, da pri preučevanju vpliva vlage na stiskanje ni pomemben le naklon Heckelovih profilov, temveč tudi njihova lega glede na ordinatno os.

4.5.1.2 Indeks elastične relaksacije

Vrednosti *ER* materialov v preglednici VII kažejo, da so imeli razvlaženi materiali najvišje vrednosti *ER*, torej so se obnašali najbolj elastično. Ta lastnost razvlaženih materialov je bila opažena tako pri materialih, kjer je bila končna vlaga nižja od začetne pa tudi takrat, ko je

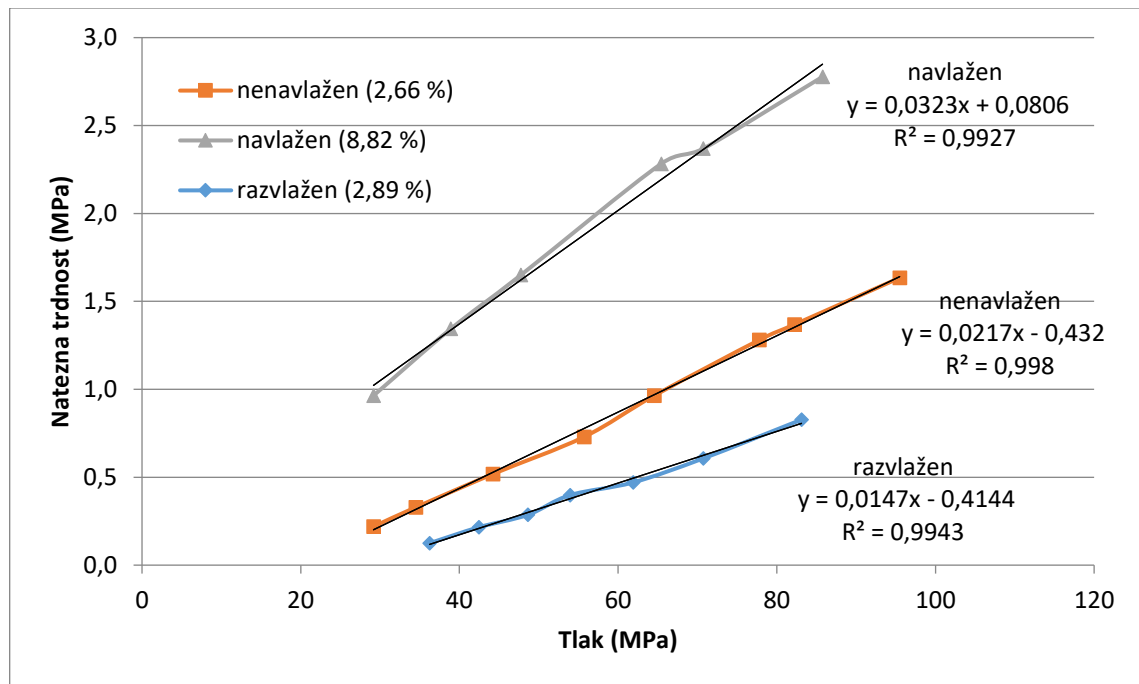
bila končna vlaga primerljiva z začetno vlažnostjo nenavlaženega materiala. Nasprotno so imeli navlaženi materiali v vseh primerih najnižjo elastičnost, kar je vidno po najnižjih *ER* vrednostih. Povprečno se je *ER* navlaženega materiala znižal za 17,0 %, *ER* razvlaženega materiala pa zvišal za 9,1 % pri materialih, kjer je bila končna vlaga nižja od začetne. Pri tistih materialih, kjer je bila končna vlaga primerljiva z začetno vlažnostjo nenavlaženega materiala pa se je *ER* navlaženega materiala povprečno znižal za 10,8 %, *ER* razvlaženega materiala pa zvišal za 18,0 %. Povprečne *ER* vrednosti ob navlažitvi in razvlažitvi se med materiali, kjer je bila končna vlaga primerljiva z začetno vlažnostjo razlikujejo od materialov, kjer je bila končna vlaga nižja od začetne. Pri materialih, kjer je bila končna vlaga nižja od začetne se je povprečna vrednost *ER* bolj spremenila ob navlažitvi materiala, medtem ko se je pri materialih, pri katerih je bila končna vlaga primerljiva z začetno vlažnostjo nenavlaženega materiala povprečna *ER* vrednost bolj spremenila ob razvlažitvi materiala. Kot vidimo je navlažitev ali razvlažitev materiala pri vsaki vrsti hipromeloze povzročila nekoliko drugačno spremembo vrednost *ER*, zato bi zelo težko posplošili in določili, da npr. vsak odstotek vlage povprečno dvigne *ER* za nek določen odstotek.

Vrednosti *ER* so se za nenavlažen, navlažen in razvlažen material bistveno razlikovale. Na splošno lahko zaključimo, da je navlaževanje zmanjšalo elastičnost hipromeloz, medtem ko razvlaževanje povečalo njihovo elastičnost. Vpliv vlage na *ER* je bil bistven in glede na literaturne vire odločilno vpliva na kompaktilnost tablet. V poglavju 4.5.2 bomo s pomočjo rezultatov v preglednici VII preverili, kako vrednost *ER* vpliva na natezno trdnost tablet in s tem na njihovo kompaktilnost.

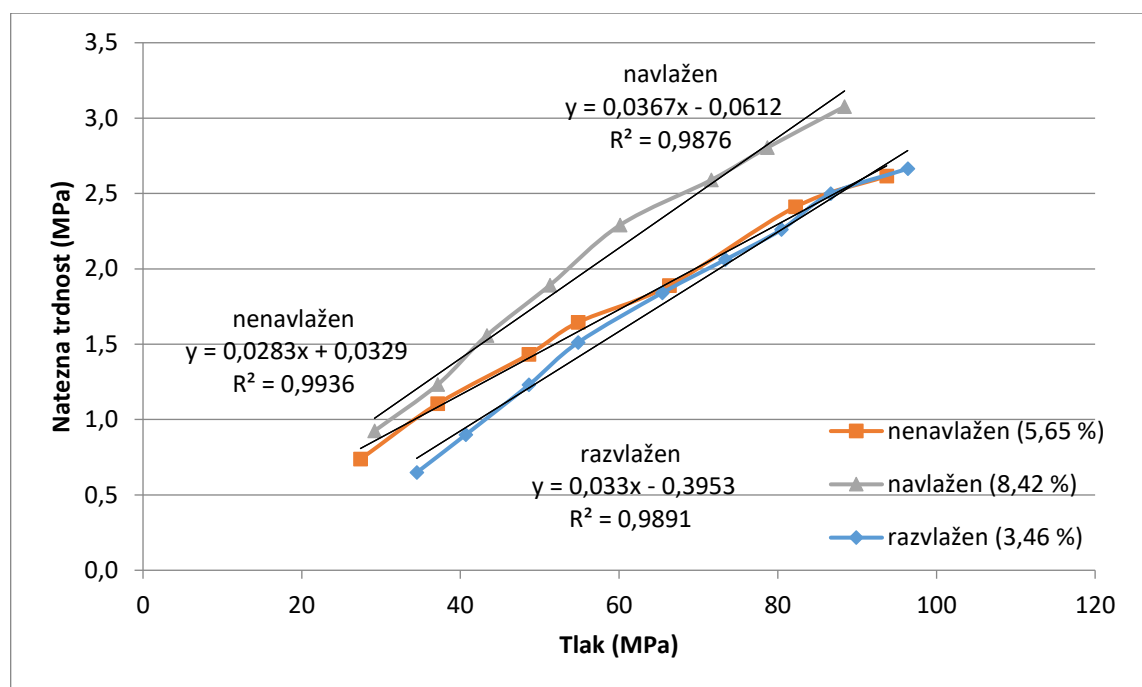
4.5.2 Primerjava kompaktilnosti

Slika 21 prikazuje kompaktilnostne profile za material Benecel K4M. Na njej so predstavljeni trije profili, ki predstavljajo stiskanje nenavlaženega, navlaženega in razvlaženega materiala. Opazimo lahko, da se krivulje popolnoma razlikujejo glede na naklon in tudi lego velikostnega razreda natezne trdnost, kar pomeni, da se materiali bistveno razlikujejo glede na kompaktilnost. Enako lahko razberemo tudi iz numeričnih rezultatov v preglednici VII, saj je imel navlažen material najvišjo vrednost *C_p*, torej izkazuje največjo kompaktilnost, razvlažen material pa najnižjo vrednost *C_p*, torej najmanjšo kompaktilnost. Skladno s tem rezultatom navlažen material tudi izkazuje najvišjo natezno trdnost pri tlačni obremenitvi 50 MPa, ki se v relativnem smislu (v odstotkih) še bolj

razlikuje med nenavlaženo, navlaženo in razvlaženo hipromelozo. Razlika med natezno trdnostjo med navlaženim in razvlaženim materialom je lahko tudi do 5-kratna (npr. Benecel K4M). Glede na te rezultate bi morda lahko pričakovali, da bodo natezne trdnosti razvlažnih hipromeloz nižje od nenavlaženih, še posebej takrat kadar bo končna vlaga nižja od začetne. Vendar smo isto opazili tudi pri nenavlaženih in razvlaženih materialih s primerljivo začetno in končno vlažnostjo. Očitno je vlaga v vseh materialih bistveno spremenila njihove lastnosti in hkrati tudi njihovo kompaktilnost.



Slika 21: Kompaktibilnostni profili nenavlaženega, navlaženega in razvlaženega Benecela K4M



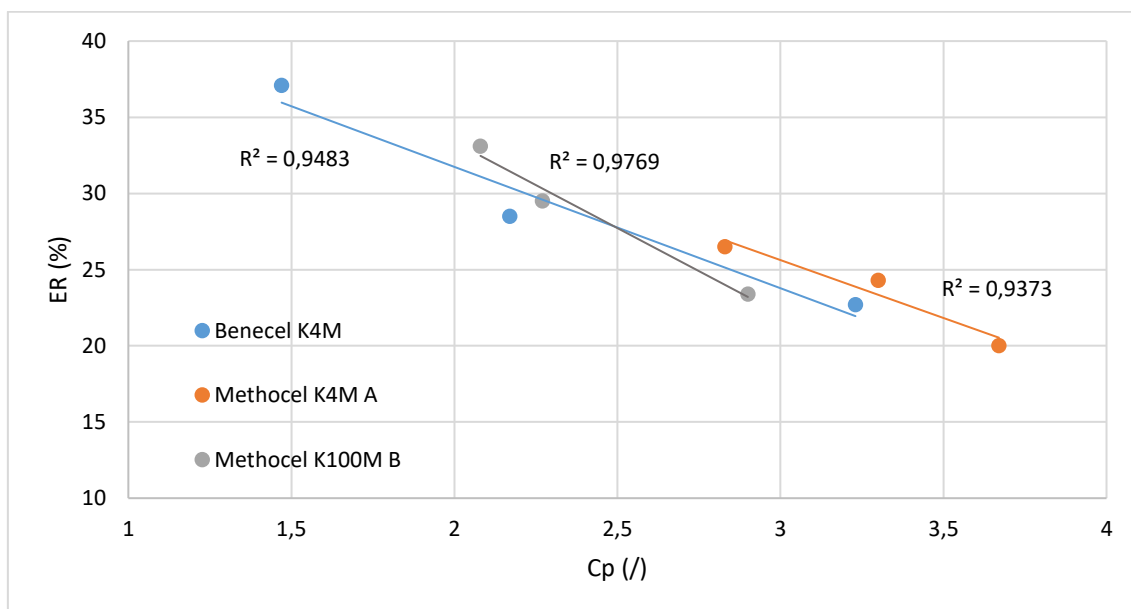
Slika 22: Kompaktibilnostni profili nenavlaženega, navlaženega in razvlaženega Methocela K4M A

Kompaktibilnostni profili na sliki 22 prikazujejo obnašanje hipromeloze Methocel K4M A, pri čemer rezultati predstavljajo nekoliko drugačno zgodbo. Navlažen material tudi v tem primeru izkazuje največjo kompaktibilnost, kar nam poleg najvišje vrednosti C_p dokazuje tudi najvišja natezna trdnost pri tlačni obremenitvi 50 MPa. Vendar so razlike med navlaženim materialom in drugima dvema profiloma bistveno manjše kot v primeru Benecela K4M, saj znašajo le približno 20 %. Na podlagi kompaktibilnostnih profilov najnižjo kompaktibilnost težko določimo, saj sta profila nenavlaženega in razvlaženega materiala podobna in se nad tlakom 60 MPa popolnoma prekrivata. Glede na vrednosti C_p in natezno trdnost pri tlačni obremenitvi 50 MPa ima najnižjo kompaktibilnost nenavlažen material, vendar razlika glede na razvlažen material zopet ni zelo izrazita. Primerljiva kompaktibilnost nenavlaženega in razvlaženega materiala z neprimerljivimi vsebnostmi vlage, je glede na rezultate ostalih materialov zgolj slučaj in ne pravilo.

Navlažitev ali razvlažitev materiala pri vsaki vrsti hipromeloze je povzročilo nekoliko drugačno spremembo vrednost C_p in natezne trdnosti, zato bi zelo težko posplošili in določili, da npr. vsak odstotek vlage povprečno dvigne C_p ali natezno trdnost za nek določen odstotek. Pri materialih, kjer je bila končna vlaga nižja od začetne, se je C_p navlaženega materiala povprečno zvišal za 24,3 %, C_p razvlaženega materiala pa povprečno znižal za 4,4

% . Natezna trdnost navlaženega materiala se je povprečno zvišala za 41,3 %, razvlaženega materiala pa znižala za 31,8 %. Pri tistih materialih kjer je bila končna vlaga primerljiva z začetno vlažnostjo nenavlaženega materiala pa se je C_p navlaženega materiala povprečno zvišal za 39,3 %, C_p razvlaženega materiala pa znižal za 12,8 %. Natezna trdnost navlaženega materiala se je povprečno zvišala za 79,6 %, razvlaženega materiala pa znižala za 31,4 %. Pri materialih, kjer je bila končna vlaga nižja od začetne so se povprečne vrednosti C_p in natezne trdnosti bolj spremenile ob navlažitvi kot pa razvlažitvi materiala, kar enako velja tudi za materiale, pri katerih je bila končna vlaga primerljiva z začetno vlažnostjo nenavlaženega materiala. Glede na povprečne vrednosti natezna trdnost boljše zaznava spremembe v kompaktilnosti materialov ob njihovi navlažitvi in razvlažitvi, saj so odstotki ob spremembah večji kot pri C_p .

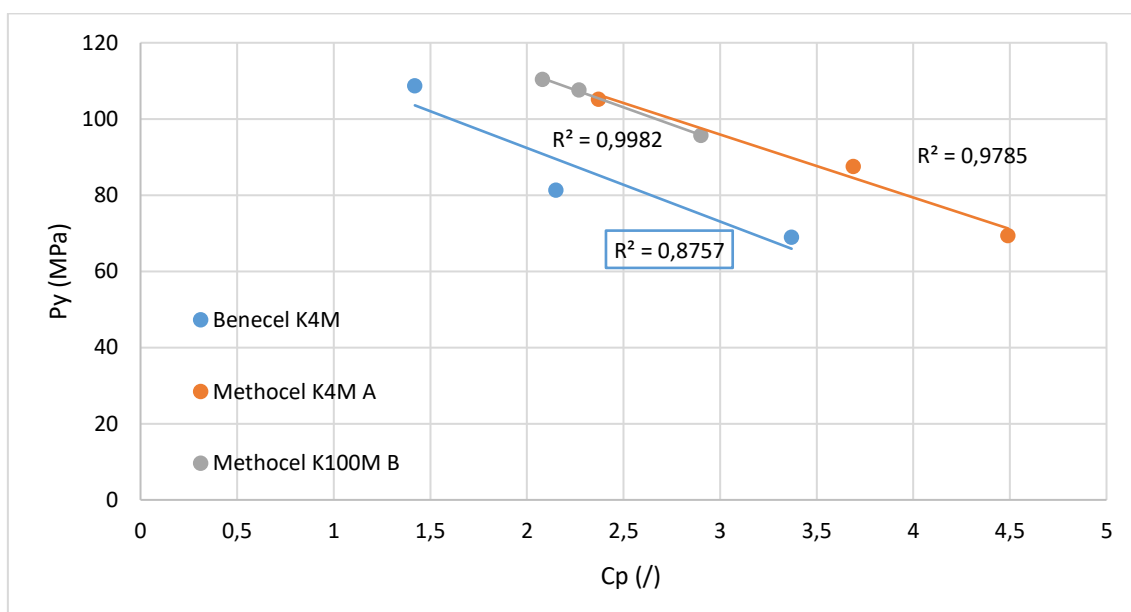
Kot smo omenili že v poglavju 4.5.1.2, ER glede na literaturne vire odločilno vpliva na kompaktilnost. To je razvidno tudi iz preglednice VII, kjer so imele zmesi z višjim ER nižjo natezno trdnost tablet, z nižjim ER pa višjo natezno trdnost tablet pri tlačni obremenitvi 50 MPa. Prav tako smo opazili, da višji ER pomeni nižji C_p in obratno. Bolj nazorno smo korelacijo med temi količinami predstavili na sliki 23 za tri izbrane materiale Benecel K4M, Methocel K100M A in Methocel K100M B. Tri točke pri vsakem izmed materialov predstavljajo nenavlažen, navlažen in razvlažen material.



Slika 23: Prikaz korelacije med C_p in ER

Pri vseh treh materialih se z višanjem C_p vrednosti nižaja ER – torej tvorijo bolj elastične zmesi manj trdne kompakte – in obratno. Dobro korelacijo med C_p in ER nam prikazujejo precej visoke vrednosti R^2 , od 0,937 do 0,977. ER torej zagotovo odločilno in negativno vpliva na C_p in natezno trdnost ter s tem kompaktilnost. To je v skladu s pričakovanji, elastična energija namreč povzroči pretrganje vezi, ki so nastale med procesom stiskanja in deluje destruktivno na tableto.

Zanimalo nas je tudi, če obstaja kakršna koli korelacija med kompresibilnostjo in kompaktilnostjo ob zvišanju ali znižanju vsebnosti vlage v materialu. S tem namenom smo izdelali graf, prikazan na sliki 24. Ponovno smo za predstavitev izbrali tri materiale in sicer Benecel K4M, Methocel K4M A in Methocel K100M B in preverili kako se spreminjata kompresibilnost in kompaktilnost, če spreminjamo vsebnost vlage v materialu. Tri točke pri vsakem izmed materialov predstavljajo nenavlažen, navlažen in razvlažen material.



Slika 24: Prikaz korelacije med kompresibilnostjo (P_y) in kompaktilnostjo (C_p)

Iz slike 24 lahko razberemo, da se ob povečanju kompresibilnost zaradi spremembe vsebnosti vlage v materialu zveča tudi kompaktilnost in obratno. Ob znižanju vrednosti P_y (boljša plastičnost) se namreč zviša tudi C_p (boljša kompaktilčnost). Korelacija med parametroma je linearna za vse tri izbrane snovi z visokimi determinacijskimi koeficienti (R^2 med 0,876 in 0,998). Pri korelacijah moramo poudariti, da smo v magistrski nalogi preučevali le hipromelozo in ne tudi drugih polnil, zato ne moremo na splošno trditi, da bi

opaženo veljalo kar za vsa polnila, ki se uporabljajo v farmacevtski industriji. Je pa to zagotovo pomembna ugotovitev in izhodišče za nove, bolj poglobljene raziskave na področju korelacije med kompresibilnostjo in kompaktilnostjo.

Na podlagi numeričnih rezultatov iz preglednice VII in Heckelovih kompaktilnostnih profilov ter *ER* lahko z gotovostjo trdimo, da vsebnost vlage v hipromelozah močno in bistveno vpliva na njihovo kompresibilnost in kompaktilnost. Prav tako smo ugotovili, da se med navlaževanjem in razvlaževanjem do končne vsebnosti vlage, ki je primerljiva vsebnosti vlage v nenavlaženem materialu, lastnosti materiala spremenijo. Z drugimi besedami, ista snov ima po razvlaževanju slabše parametre stisljivosti, navkljub enaki vlagi, kot pred navlaževanjem. V času shranjevanja in tekom izdelave izdelka moramo zato poskrbeti, da je pomožna snov zaprta v vreče in popolnoma zaščitena pred zunanjo vlago. Prav tako se je tega potrebno zavedati, kadar pomožne snovi izpostavljam zvišani vlagi in kasnejšemu sušenju tekom izdelave izdelka (npr. vlažna granulacija). Kadar rokujemo z zelo higroskopskimi pomožnimi snovmi kot je hipromeloza, je potrebno predhodo ovrednotiti, do kakšne vlage naj se izdelek v fazi sušenja posuši, da prevelika vsebnost vlage ne bo vplivala na njegovo kompresibilnost in kompaktilnost. Glede na naše rezultate je namreč razvlažen material vedno izkazoval višjo elastičnost, slabšo kompaktilnost, glede na rezultate, ki smo jih pridobili z Hecklerjevo analizo, tudi slabšo kompresibilnost. Glede na to, da je hipromeloza pomožna snov, ki se za izdelavo ogrodnih tablet uporablja v visokem deležu (npr. 30-40 %) sestave v tableti, je to še toliko bolj pomembno, saj tudi zgodovina materiala lahko vpliva na kakovost končnega izdelka in ponovljivost serij. Pri tem moramo poudariti, da je vpliv vlage na stisljivost odvisen od posameznega materiala. V okviru naše magistrske naloge smo preučevali hipromelozo, ki velja za higroskopsko in nase hitro veže vlago. Morda bi bil vpliv vlage na nehigroskopski material popolnoma zanemarljiv. Pred uporabo nove pomožne snovi je zato smiselno preveriti že znane podatke v literaturi ali izvesti poskuse in ugotoviti kakšen je vpliv vlage na njeno stisljivost, saj bomo le tako lahko popolnoma nadzorovali proces tabletiranja in zagotavljali kakovost končnega izdelka.

5. SKLEPI

Skladno z namenom magistrske naloge smo določili vlažnost in pretočne lastnosti desetim različnim vrstam hipromeloze, primerjali stisljivosti enakih vrst različnih proizvajalcev ter preverili vpliv dinamike stiskanja in vlažnosti zmesi za tabletiranje na njeno stisljivost, pri čemer smo prišli do naslednjih ugotovitev:

- Uporabljene metode za določanje pretočnih lastnosti nam dajejo primerljive rezultate. Materiala, ki sta namenjena direktnemu tabletiranju, imata pričakovano najboljše pretočne lastnosti. Materiali, ki niso namenjeni direktnemu stiskanju, imajo slabše pretočne lastnosti, in sicer glede na rezultate hipromeloze vrste K4M izkazujejo boljše pretočne lastnosti kot hipromeloze vrste K100M. Dodatek drsila pretočnih lastnosti sploh ne izboljša ali pa jih izboljša le malo.
- Heckelova in Walkerjeva analiza dajeta neprimerljive, ravno nasprotno rezultate o kompresibilnosti preučevanih materialov. Preostali rezultati stisljivosti, torej *ER* in kompaktilnost, so skladni s Heckelovim modelom in neskladni z Walkerjevim modelom. Walkerjev model torej neustrezno opisuje deformacijski mehanizem hipromeloze, zato njegova uporaba za oceno kompresibilnosti tega materiala ni smiselna.
- Enake vrste hipromeloze različnih proizvajalcev se ne razlikujejo v kompresibilnosti, se pa bistveno razlikujejo v elastičnosti in kompaktilnosti. Stisljivosti hipromeloze K4M različnih serij enakega proizvajalca so primerljive.
- Hitrost stiskanja zmesi za tabletiranje s tabletirko na udarec, nasprotno od pričakovanj, ne vpliva na stisljivost preučevanih materialov. Vendar tega zaključka ne moremo ekstrapolirati na višje, industrijsko uporabne hitrosti, ki jih dosežemo z rotirko, saj je preučevano območje dinamike stiskanja pomaknjeno k počasnim hitrostim tabletiranja.
- Vsebnost vlage zmesi za tabletiranje ima velik in bistven vpliv na njeno stisljivost v vseh parametrih stiskanja. Navlažene zmesi so bolj plastične, imajo nižjo elastičnost in boljšo kompaktilnost, torej tvorijo tablete z višjo natezno trdnostjo kot nenavlažene zmesi. Stisljivosti razvlažene zmesi za stiskanje, ki ima enako vsebnost vlage kot nenavlažena zmes, je manjša. To kaže, da stisljivost ni odvisna le od vlažnosti zmesi, temveč v manjši meri nanjo vpliva tudi zgodovina materiala.

Procesi, kjer vlažimo in sušimo hipromelozo (npr. granuliranje in sušenje), lahko spremenijo lastnosti zmesi, ki se bo verjetno pri stiskanju obnašala drugače kot pred procesiranjem. S tem smo prikazali nujnost, da hipromelozo kot zelo higroskopen material ves čas shranjujemo v tesno zaprtih vrečah in imamo v mislih možne vplive procesov predpriprave na njeno obnašanje med stiskanjem.

S pomočjo rezultatov smo dokazali, da je povečanje hitrosti tabletiranja na tabletirki na udarec edini parameter, ki ne vpliva na potek tabletiranja in hkrati poceni izdelek. Prav tako smo dokazali, da ima poleg vsebnosti vlage velik vpliv na stisljivost zmesi za tabletiranje tudi zgodovina materiala. Ker ima pri uvajanju cenejše izdelave izdelka lahko vsaka izmed zamenjanih spremenljivk velik vpliv, je najpomembnejše od vsega to, da le-te ovrednotimo.

6. LITERATURA

1. Tablets (01/2014:0478). V: European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014: 809-812.
2. Tablete V: Formularium Slovenicum 3.0: slovenski dodatek k evropski farmakopeji. Zavod za farmacijo in preizkušanje zdravil, Ljubljana, 2011: 142-144.
3. Armstrong NA: Tablet manufacture by direct compression. V: Swarbrick J: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3. izdaja. Informa Healthcare, New York, 2007: 3673-3682; 3653-3671.
4. Bolhuis GK, Chowhan ZT: Materials for direct compaction. V: Alderborn G., Nyström C: Pharmaceutical powder compaction technology. Marcel Dekker, New York, 1996: 419-483.
5. Bogda MJ: Tablet Compression: Machine Theory, Design and Proces Troubleshooting. V: Swarbrick J: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3. izdaja. Informa Healthcare, New York, 2007: 3611-3616.
6. Sakr AA, Alanazi FK: Oral Solid Dosage Forms. V: Felton L: Essentials of Pharmaceutics, 1. izdaja. Pharmaceutical Press, Albuquerque, 2012: 518-609.
7. Levin M: Tablet press instrumentation. V: Swarbrick J: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3. izdaja. Marcel Dekker, New York, 2007: 3684-3706.
8. Ilić I: Študij kompresibilnosti in kompaktilnosti izbranih farmacevtskih ekscipientov, doktorska disertacija. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2011: 14-34.
9. Alderborn G: Tablets and compaction. V: Aulton ME: Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 4. izdaja. Churchill Livingstone, 2013: 504 – 549.
10. Lee B-J: Pharmaceutical preformulation: physicochemical properties of excipients and powders and tablet characterization. V: Gad SC: Pharmaceutical Manufacturing Handbook. Cary, North Carolina, 2008: 881-931.
11. Heckel RW: Density-pressure relationships in powder compaction. Trans Metall Soc AIME, 1961: 221: 671-675.
12. Sonnergaard JM: A critical evaluation of the Heckel equation. Int J Pharm; 1999, 193/1: 63–71.

13. Bunjevac M, Vrečer F, Ilić I, Baumgartner S: Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje. *Farm vestnik* 2009; 60: 327-335.
14. Šantl M, Vrečer F: Pomen stisljivosti zmesi za tabletiranje za učinkovite industrijske procese. *Farm vestnik* 2016; 67: 281-288.
15. Ilić I, Govedarica B, Šibanc R, Dreu R, Srčić S: Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method. *Int J Pharm* 2013; 446/1-2: 6-15.
16. Zupančič Božič D: Optimizacija tabletiranja na osnovi študija plastično-elastičnih lastnosti delcev, doktorska disertacija. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2008.
17. Adolfsson A, Nyström C: Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablet compressed at high loads. *Int J Pharm* 1996; 132/1-2: 95-106.
18. Alderborn G, Nyström C, uredniki. *Pharmaceutical powder compaction technology*. Marcel Dekker, New York, 1996: 17-54, 1-8.
19. Li Q, Rudolph V, Weigl B, Earl A: Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility. *Int J Pharm* 2004, 63: 280/1-2: 77-93.
20. Nyström C, Karehill PG: The Importance of Intramolecular Bonding Forces and the Concept of Bonding Surface Area. V: Alderborn G, Nyström C, uredniki. *Pharmaceutical powder compaction technology*. Marcel Dekker, New York, 1996: 17-54.
21. Fell JT, Newton JM: Determination of tablet strength by the diametral compression test. *J Pharm Sci* 1970, 59: 688-691.
22. Flowability (01/2014:20916) v *European Pharmacopoeia 8.0*. Council of Europe, Strasbourg, 2014: 307-308.
23. Powder flow (01/2014:20936) v *European Pharmacopoeia 8.0*. Council of Europe, Strasbourg, 2014: 346-349.
24. Nokhodchi A, Ford JL, Rowe P, Rubinstein MH: The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose. *Int J Pharm* 1996; 50/1: 19-28.
25. Tye CK, Sun CS, Amidon GE: Evaluation of the effects of tableting speed on the relationship between compaction pressure, tablet strength, and tablet solid fraction. *J Pharm Sci* 2005, 94/3: 465-472.

26. Roberts RJ, Rowe RC: The effect of punch velocity on the compaction of variety of materials. *J Pharm Pharmacol* 1985, 37/6: 377-384.
27. Nokhodcki A, Rowe P: The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose. *Int J Pharm* 1996,129/(1-2): 21-31.
28. Elkhider N, Chan KLA, Kazarian SG: Effect of moisture and pressure on tablet compaction studied with FTIR spectroscopic imaging. *J Pharm Sci* 2006: 96/2: 351-360.
29. Sebhatu T, Ahlneck C, Alderborn: The effect of moisture content on the compression and bond-formation properties of amorphous lactose particles. *Int J Pharm* 1997;146:101-114.
30. Nokhodchi A, Ford JL, Rowe P, Rubinstein MH: The effect of moisture on the Heckel and energy analysis of hydroxypropylmethylcellulose 2208. *J Pharm Pharmacol* 1996; 48/11: 1122-1127.
31. Malametris S, Karidas T, Goidas P: Effect of particle size and sorbed moisture on the compression behaviour of some hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) polymers. *Int J Pharm* 1994;103/3: 205-215.
32. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, uredniki. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6. izdaja, Pharmaceutical Press; 2009: 326-329.
33. Obreza A, Bevc B, Baumgartner S, Sollner Dolenc M, Humar M: 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, 2015: 103.
34. Kola R, Kumar BP: A detailed description of synthetic and natural polymers which are used in the formulation of sustained released drug delivery systems: a review. *J Pharm Sci* 2013; 6/3: 161-169.
35. Specifications for Methocel (Dow Chemical Company); dostopano dne 28. 11. 2017 na naslovu:
http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_08e5/0901b803808e5f58.pdf?filepath=dowwolff/pdfs/noreg/198-02289.pdf&fromPage=GetDoc
36. Specifications for materials (Ashland); dostopano dne 28. 11. 2017 na naslovu:
http://www.lotioncrafter.com/reference/tech_data_Beneceel_high_purity_HPMC.pdf

37. Specifications for materials (Shin-Etsu); dostopano dne 28.11.2017 na naslovu:
<http://www.metolose.ru/files/metolose.pdf>
38. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, uredniki. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6. izdaja, Pharmaceutical Press; 2009: 404-407.
39. Specifications for materials (Peter Greven); dostopano dne 25.01.2018 na naslovu:
http://www.fenglichem.com/template/Specification_LIGAMED%20MF-2-V_Version%203_20090105.pdf
40. Powder flow v European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014: 346-349.
41. Grdešič P, Vrečer F, Ilić I. Flow and compaction properties of hypromellose: new directly compressible versus the established grades. DDIP 2016; 42/11: 1877-1886.