

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANA CAROLINA ŠTEKAR

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

Univerza *v Ljubljani*
Fakulteta *za farmacijo*



Ana Carolina Štekar

**PROUČEVANJE VPLIVA MAGNEZIJEVEGA STEARATA
NA FIZIKALNE LASTNOSTI TABLET IN SPROŠČANJE
ZDRAVILNE UČINKOVINE**

**INVESTIGATION OF THE EFFECT OF MAGNESIUM
STEARATE ON TABLETS' PHYSICAL PROPERTIES AND
DRUG RELEASE**

MAGISTRSKA NALOGA
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2018

Magistrsko nalogo sem opravljala v farmacevtski družbi Lek, d. d., Ljubljana, na oddelku za Farmacevtsko tehnologijo in na Fakulteti za farmacijo, pod mentorstvom doc. dr. Ilije Germana Ilića, mag. farm., in somentorstvom Tijane Stanić Ljubin, mag. farm.

Meritve porazdelitve velikosti delcev, specifične površine, slikanje z vrstičnim elektronskim mikroskopom, rentgensko praškovno difrakcijo in termično analizo so izvedli na oddelku Fizikalna analitika, Razvojni center, Lek d. d., Ljubljana. Meritve sproščanja zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike je izvedel oddelek *In vitro in vivo korelacije*, Razvojni center, Lek d. d., Ljubljana.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem doc. dr. Iliji German Iliću, mag. farm., za mentorstvo in strokovno pomoč pri nastajanju magistrske naloge. Posebna zahvala gre Tijani Stanić Ljubin, mag. farm., s področja Farmacevtski razvoj za vse strokovne nasvete med eksperimentalnim delom in podporo ter usmerjanje pri ustvarjanju magistrskega dela. Zahvaljujem se za priložnost za opravljanje magistrskega dela na področju Farmacevtski razvoj v podjetju Lek, d. d. Hvala tudi Urški Korošec za vso pomoč pri uvajanju v delo na laboratorijski opremi Farmacevtske tehnologije.

Navsezadnje gre zahvala moji celotni družini in fantu, ki so mi s svojo neizmerno podporo vedno stali ob strani in omogočili uspešen zaključek študija.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom doc. dr. Ilije Germana Ilića, mag. farm., in somentorstvom Tijane Stanić Ljubin, mag. farm.

Ana Carolina Štekar

Ljubljana, 2018

Komisija za zagovor:

Predsednik komisije: prof. dr. Albin Kristl, mag. farm.

Član komisije: izr. prof. Nina Kočevar Glavač, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

Povzetek	VI
Ključne besede	VII
Abstract	VIII
Keywords	VIII
Seznam okrajšav	IX
1 Uvod	1
1.1 Tablete	1
1.2 Tabletiranje	3
1.2.1 Polnilni sistem	4
1.3 Pomožne snovi v farmaciji	5
1.3.1 Drsila	5
1.3.1.1 Prava drsila	6
1.3.1.2 Maziva	6
1.3.1.3 Antiadhezivi	6
1.3.2 Trenje in lubrikacija	6
1.3.2.1 Lubrikatorji	7
1.4 Magnezijev stearat	7
1.4.1 Mehanizmi obdajanja površine delcev tabletne zmesi z Mg stearatom	9
1.4.2 Vplivi na učinkovitost obdajanja površin z Mg stearatom	10
1.4.2.1 Koncentracija Mg stearata v zmesi za tabletiranje	10
1.4.2.2 Fizikalno-kemijske lastnosti Mg stearata	10
a) Velikost delcev	10
b) Specifična površina	11
c) Morfologija kristalov	11
d) Stopnja aglomeriranosti	11
e) Urejenost kristalne strukture	11
f) Razdalja med dvema ravninama v kristalni rešetki	11
g) Hidratna oblika	11
1.4.2.3 Fizikalno-kemijske lastnosti substratnih delcev	12
a) Velikost delcev in specifična površina	12
b) Pretočne lastnosti	12
c) Morfologija	12
1.4.2.4 Procesni parametri mešanja	12
a) Čas mešanja	12

b)	Intenziteta mešanja.....	13
c)	Strižne sile v prisilnem polnilnem sistemu.....	13
1.4.3	Pretirana lubrikacija zmesi za tabletiranje	14
1.4.3.1	Vpliv pretirane lubrikacije na lastnosti tablet	14
a)	Trdnost tablet.....	14
b)	Krušljivost tablet.....	15
c)	Razpadnost in sproščanje učinkovine iz tablete	15
1.5	Načrtovanje eksperimentov	15
2	Namen dela.....	16
3	Materiali in metode.....	18
3.1	Materiali.....	18
3.2	Naprave.....	19
3.3	Metode.....	20
3.3.1	Granuliranje	20
3.3.2	Priprava zmesi za tabletiranje	20
3.3.3	Tabletiranje	20
3.3.4	Vrednotenje Mg stearata, zrnc, zmesi za tabletiranje in tablet	21
3.3.4.1	Vrednotenje zrnc	21
3.3.4.1.1	Meritve vlažnosti zrnc.....	21
3.3.4.1.2	Sejalna analiza	22
3.3.4.2	Vrednotenje zmesi za tabletiranje	22
3.3.4.2.1	Pretočni čas in nasipni koti.....	22
3.3.4.2.2	Določanje nasipne in zbite gostote	22
3.3.4.2.3	Določanje stičnega kota z metodo sedeče kapljice.....	23
3.3.4.3	Vrednotenje tablet	24
3.3.4.3.1	Trdnost tablet.....	24
3.3.4.3.2	Razpadnost tablet.....	25
3.3.4.3.3	Sproščanje ZU iz tablete	25
3.3.4.3.4	Krušljivost tablet.....	25
3.3.4.3.5	Podaljšana krušljivost tablet.....	26
3.3.4.4	Določanje fizikalno kemijskih lastnosti Mg stearata in zrnc	26
3.3.4.4.1	Določanje specifične površine z metodo BET	26
3.3.4.4.2	Določanje velikosti delcev z metodo laserske difrakcije	26
3.3.4.4.3	Slikanje z vrstičnim elektronskim mikroskopom	27
3.3.4.4.4	Rentgenska praškovna difrakcija.....	27
3.3.4.4.5	Termična analiza.....	27

3.3.5	Načrtovanje eksperimentov in statistična obdelava podatkov	28
4	Eksperimentalno delo.....	30
4.1.1	Prvi laboratorijski sklop tabletiranja	30
4.1.2	Drugi laboratorijski sklop tabletiranja.....	31
4.1.2.1	Načrtovanje eksperimentov	31
4.1.2.2	Granuliranje, priprava zmesi za tabletiranje in tabletiranje	32
4.1.2.3	Statistična obdelava podatkov.....	33
4.1.2.4	Določanje stičnih kotov	34
4.1.3	Industrijski nivo tabletiranja	35
5	Rezultati in razprava	37
5.1	Prvi laboratorijski sklop.....	37
5.1.1	Vpliv časa vmešavanja Mg stearata na trdnost tablet.....	37
5.1.2	Vpliv časa vmešavanja Mg stearata na krušljivost in podaljšano krušljivost tablet	38
5.1.3	Vpliv časa vmešavanja Mg stearata na razpadnost tablet.....	39
5.1.4	Vpliv časa vmešavanja Mg stearata na sproščanje učinkovine iz tablete.....	40
5.1.5	Vpliv časa zadrževanja zmesi za tabletiranje v polnilnem sistemu na trdnost, krušljivost, podaljšano krušljivost in razpadnost tablet	41
5.1.6	Vpliv časa zadrževanja zmesi za tabletiranje v polnilnem sistemu na sproščanje ZU iz tablet.....	42
5.2	Drugi laboratorijski sklop	44
5.2.1	Fizikalno-kemijske lastnosti Mg stearatov	44
5.2.2	Fizikalno-kemijske lastnosti zrn	49
5.2.3	Lastnosti zmesi za tabletiranje	50
5.2.4	Vrednotenje pogojev tabletiranja in fizikalnih lastnosti tablet	51
5.2.4.1	Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema na položaj spodnjega pečata	51
5.2.4.2	Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema na trdnost tablet.....	52
5.2.4.3	Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema na razpadnost tablet... 53	
5.2.4.3.1	Testiranje vplivov na čas razpadnosti tablet z regresijsko analizo	57
5.2.4.4	Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic na krušljivost in podaljšano krušljivost tablet	60
5.2.5	Močljivost zmesi za tabletiranje in Mg stearata.....	62
5.2.5.1	Stični koti ploščic iz zrn in zmesi za tabletiranje z vodo	62
5.3	Industrijski nivo proizvodnje tablet.....	64
6	Sklep.....	67
7	Literatura	I

POVZETEK

Magnezijev stearat se kot pomožna snov nahaja v več kot polovici tabletnih formulacij. Najpogosteje ga uporabljamo kot mazivo in antiadheziv, izboljša pa tudi pretok prahov in zrn. Ob njegovi neprevidni uporabi lahko podaljšamo čas razpadnosti tablet in upočasnimo sproščanje zdravilne učinkovine iz tablete. Ta dva pojava sta posledici večje obdanosti delcev zmesi za tabletiranje z magnezijevim stearatom, ki je izrazito hidrofobne narave, zato prepreči močenje površine tablete z vodo. Z magnezijevim stearatom pa lahko negativno vplivamo tudi na mehanske lastnosti tablet, saj med stiskanjem tablet prepreči tvorbo močnejših povezav med delci tabletne zmesi.

Obseg vmešanosti magnezijevega stearata v zmes za tabletiranje je odvisen od njegovih fizikalno-kemijskih lastnosti in njegove količine, pa tudi lastnosti delcev pomožnih snovi ali zrn in pogojev mešanja tabletne zmesi. Proučili smo fizikalne lastnosti dveh magnezijevih stearatov in ugotovili, da se surovini različnih proizvajalcev med seboj precej razlikujeta v specifični površini, porazdelitvi velikosti delcev, morfologiji delcev, urejenosti kristalne strukture, hidratni obliki in deležu polarnega prispevka k prosti površinski energiji. Te lastnosti pomembno vplivajo na učinkovitost obdajanja delcev zmesi za tabletiranje z magnezijevim stearatom.

V magistrski nalogi smo prišli do ugotovitve, da daljši čas vmešavanja magnezijevega stearata v laboratorijskem mešalniku podaljša čas razpadnosti tablet in poveča krušljivost tablet. Vpliva na zmanjšano trdnost tablet nismo zaznali. Poleg tega na vmešanje magnezijevega stearata pomembno prispeva tudi vrtenje vetrnic polnilnega sistema rotirke. Daljši kot je čas zadrževanja tabletne zmesi v polnilnem sistemu, daljši je čas razpadnosti tablet in počasnejše se zdravilna učinkovina sprošča iz tablete. Poveča pa se tudi krušljivost tablet.

S pomočjo načrtovanja eksperimentov smo proučili tudi, kako vpliva hitrost vrtenja vetrnic polnilnega sistema na lastnosti tablet. Prišli smo do zaključka, da se čas razpadnosti značilno podaljša, če se vetrnice vrtijo hitreje. Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema smo potrdili tudi na industrijskem nivoju tabletiranja pri višjih hitrostih tabletiranja.

KLJUČNE BESEDE

Magnezijev stearat, drsilo, lubrikacija, hidrofobizacija, vetrnice polnilnega sistema

ABSTRACT

Magnesium stearate is present as an excipient in more than half of tablet formulations. Most frequently it has a lubricant or antiadherent function, and at the same time it improves flow properties of tableting blends. If magnesium stearate is not used carefully, it can prolong tablet disintegration time and retard dissolution profile. This is caused by overlubrication effect which means that particles of tableting blend are overly coated with magnesium stearate. Due to its high hydrophobicity, magnesium stearate hinders wettability of tablet surface with water. Magnesium stearate can also have deleterious effects on mechanical strength of tablets, since it prevents the formation of strong bonds during compaction.

Lubrication potential of magnesium stearate depends on its physico-chemical properties, its quantity in tableting blend, properties of substrate particles, and mixing conditions of the tableting blend. In this master thesis the physico-chemical properties of two magnesium stearate batches from different manufacturers were studied. We discovered that they differ in specific surface area, particle size distribution, particle morphology, degree of crystallinity, pseudopolymorphism and in polar component of free surface energy. These properties have a significant impact on the efficacy of lubrication.

The results of this master thesis show that the disintegration time extends and the friability of tablets increases with longer mixing time of magnesium stearate into the tableting blend on laboratory scale. The effect on reduction of tablet hardness was not observed. Furthermore, the mixing of magnesium stearate into the tableting blend occurs also in the force feeder of a rotary tablet press because of the rotating paddles. Longer residence time of tableting blend in a force feeder leads to longer disintegration time of a tablet and slower dissolution profile. Friability of tablets in this case increases.

Lastly, we used Design of Experiment to study the effect of force feeder paddles' rotation speed on tablet properties. The disintegration time is significantly longer if the paddles rotate faster. This effect was further confirmed on the industry scale tablet press where higher tableting speeds were used.

KEYWORDS

Magnesium stearate, lubricant, lubrication, hydrophobisation, force feeder paddles

SEZNAM OKRAJŠAV

BET – Brunauer–Emmett–Teller, metoda določanja specifične površine delcev

DoE – načrtovanje poskusov (*angl. Design of Experiment*)

DSC – diferenčna dinamična kalorimetrija (*angl. Differential Scanning Calorimetry*)

f_2 – faktor podobnosti

FO – farmacevtska oblika

IPS – izguba pri sušenju

Mg stearat – magnezijev stearat

Ph. Eur. – Evropska Farmakopeja (*angl. European Pharmacopoeia*)

R^2 – koeficient determinacije

Q^2 – koeficient prečnega preverjanja

SEM – elektronski vrstični mikroskop (*angl. Scanning Electron Microscope*)

TG – termogravimetrija

ZU – zdravilna učinkovina

1 UVOD

1.1 Tablete

Peroralne farmacevtske oblike so še vedno prevladujoč način dostave zdravilnih učinkovin (ZU) do sistemskega krvnega obtoka. Zaužitje farmacevtske oblike je namreč preprosto, varno in pacientu prijazno (1). Najpogostejši dostavni sistem na trgu so tablete. Ta farmacevtska oblika je natančna in ponovljiva pri odmerjanju zdravilne učinkovine, zagotavlja dobro stabilnost zdravilne učinkovine, hkrati pa so stroški izdelave nizki. Tablete so trdne peroralne farmacevtske oblike. Poznamo različne vrste tablet: od konvencionalnih s takojšnjim sproščanjem, šumečih in disperzibilnih do tablet s prirejenim sproščanjem. Tabletiranje je najpogostejši način izdelave tablet, poznamo pa še izdelavo tablet z iztiskanjem, ulivanjem, liofilizacijo in 3D tiskanjem (2) (3).

Tablete morajo v splošnem ustrezati sledečim zahtevam:

- vsebovati morajo pravilno količino zdravilne učinkovine;
- masa, velikost in izgled morajo biti med tabletami enakomerni;
- zdravilna učinkovina se mora iz tablete sprostiti nadzorovano in ponovljivo;
- tablete morajo biti biokompatibilne;
- biti morajo kemično, fizikalno in mikrobiološko stabilne med rokom uporabe;
- imeti morajo ustrezno mehansko odpornost, da se ne zlomijo ali okrušijo;
- biti morajo sprejemljive za pacienta (ustrezna velikost, oblika, barva);
- ustrezno morajo biti zapakirane (2).

Od naštetih zahtev lahko v razvojni fazi v laboratoriju in medprocesni kontroli na industrijskem nivoju proizvodnje neposredno po izdelavi tablet vrednotimo izgled tablet, maso, dimenzije, trdnost, krušljivost in čas razpadnosti. Pri tabletiranju je masa tablete pomemben parameter, saj neposredno določa količino zdravilne učinkovine (ZU), ki jo tableta vsebuje.

Tablete morajo biti ustrezno trdne, da dosegajo primerno mehansko odpornost proti drobljenju ali lomljenju. Med rokovanjem, na primer pri jemanju iz pretisnega omota ali pri nadaljnjih tehnoloških procesih (npr. oblaganju) in pri transportu, nanje delujejo različno

močne sile, ki tableto lahko okrušijo ali celo prelomijo. *Preskusa trdnosti tablet* (2.9.8) in *Krušljivosti neobloženih tablet* (2.9.7) sta farmakopejska preskusa, ki nam pomagata pri vrednotenju mehanskih lastnosti tablet in odpornosti na krušljivost in lomljenje (2) (3).

Ker želimo z ZU, vgrajeno v tableti, doseči sistemski učinek, se mora ZU najprej sprostiti iz farmacevtske oblike (FO). *In vivo* se ZU raztopi v slini, želodčni tekočini ali črevesnih sokovih, šele nato se lahko absorbira v sistemski krvni obtok in doseže mesto delovanja. Tableta mora torej ustrezati tudi *Preskusu sproščanja učinkovine iz trdnih farmacevtskih oblik* iz poglavja (2.9.3) Evropske farmakopeje. S tem preskusom *in vitro* dokažemo, da je sproščanje ZU iz FO ustrezno, in lahko napovemo obnašanje FO v *in vivo* okolju (3) (4).

Sproščanje ZU iz tablet s takojšnjim sproščanjem v večini primerov vključuje kot prvi korak razpad FO na manjše dele, lahko pa tableta tudi postopoma erodira. V obeh primerih lahko enostavno določamo čas, ki je potreben, da tableta razpade s farmakopejskim *Preskusom razpadnosti tablet in kapsul* (2.9.1). Preskus je uporaben, ko želimo vrednotiti vpliv formulacijskih in procesnih parametrov na razpadnost tablet neposredno po tabletiranju. Če tableta ne ustreza preskusu razpadnosti, je večja verjetnost, da tableta ne bo ustrezala niti *Preskusu sproščanja učinkovine iz trdnih farmacevtskih oblik* (2.9.3). Nikakor pa s tem preskusom ne moremo napovedovati obnašanja tablete *in vivo* (2) (3).

V primeru, da tableto stisnemo neposredno iz prahov, je tehnološki postopek izdelave enostavnejši, hitrejši in cenejši. Proces imenujemo direktno stiskanje in zahteva dobro pretočne in dobro stisljive prahove, ki niso nagnjeni k segregaciji. V večini primerov prahovi nimajo idealne pretočnosti in stisljivosti, da bi iz njih direktno stisnili tableto, zato moramo iz prahov najprej pripraviti zrnca (5).

Zrnca so agregati praškastih delcev, ki jih izdelujemo iz prahov s postopkom granuliranja. Primarni delci v zrnih so med seboj dovolj močno povezani, da se med rokovanjem ne odlomijo (6). Zrnca, ki so namenjena izdelavi tablet, so običajno velika 0,2 mm do 0,5 mm. Poznamo vlažno ali suho granuliranje. Pogostejši način je vlažno granuliranje, ki ga delimo na vodno in brezvodno. Najpogostejša načina vlažnega granuliranja, pri katerih razpršujemo tekočino za granuliranje na zmes prahov, sta vrtničnoslojno granuliranje (*fluid-bed granulation*), kjer razpršujemo raztopino za granuliranje na delce, suspendirane v zraku, in granuliranje v visokostrižnih granulatorjih (*high shear granulation*), kjer razpršujemo raztopino za granuliranje na prahove, ki se istočasno mešajo. Pri obeh načinih vlažnega

granuliranja nastanejo zrcu s postopnim dograjevanjem. V tekočini za granuliranje je najpogostejše vezivo in topilo, ki izhlapi (7).

1.2 Tabletiranje

Tabletiranje je proces stiskanja praškov enotnega volumna delcev v tablete (3). Zaradi povišanega tlaka se delci približajo na tako majhno razdaljo, da začnejo delovati privlačne sile in se delci povežejo v porozen, trden kompak. Poznamo dve izvedbi tabletirk:

- **Tabletirka na udarec (na ekscenter):** Ima le en komplet pečatov, ki je stacionaren, polnilni čolniček pa se premika. Uporabljamo jo za laboratorijske razvojne namene.
- **Rotacijska tabletirka (rotirka):** Ima do 60 kompletov pečatov in lahko izdelava več sto tisoč tablet na uro. Matrična plošča in pečati se vrtijo, polnilni sistem pa je stacionaren (2).

Proces tabletiranja na rotacijski tabletirki lahko razdelimo na štiri faze:

1. **Polnjenje matrične vdolbine:** spodnji pečat se iz položaja za izmet spusti v najnižjo lego in tako določa volumen polnjenja matrične vdolbine s tabletno zmesjo. Zmes za tabletiranje se preko cevne povezave vsuje v stacionarni polnilni sistem, od tam se zmes zaradi gravitacijske sile in nastalega podtlaka vsuje v matrično vdolbino, k temu pa pripomorejo tudi vetrnice polnilnega sistema. Da dobimo tablete enakomernih mas, mora biti zmes za tabletiranje dobro pretočna. V fazi polnjenja matrične vdolbine se zgornji pečat nahaja izven nje (2).
2. **Predstiskanje zmesi:** v tej fazi se spodnji in zgornji pečat približata. Zaradi omejenega volumna, ki ga imajo na voljo delci zmesi za tabletiranje, se začnejo preurejati. Ujeti zrak se iztisne in poveča se gostota zmesi za tabletiranje. S predpritiskom dosežemo večjo mehansko trdnost tablet, saj se v tej fazi med delci poveča stična površina in imajo več časa za povezovanje v fazi glavnega stiskanja. Manjša je tudi možnost za tvorbo kapic in za laminacijo tablet (2) (8).
3. **Stiskanje tablete:** pečata se še bolj približata in ko sta tako blizu, da se delci nimajo več kam premakniti, se ti plastično ali elastično deformirajo ali pa fragmentirajo. Deformacije, ki nastanejo v odvisnosti od časa zadržanja stiskanja, pa so viskoelastične deformacije. V stopnji stiskanja tablete pride do nastanka kompakta, kjer igrajo veliko vlogo privlačne sile, ki povzročijo, da se delci med seboj povežejo.

To so medmolekulske vezi, med katerimi so prevladujoče van der Waalsove vezi, vodikove vezi in snovni mostički (2).

4. **Dekompresija in izmet tablete:** razdalja med pečatoma se prične povečevati, kar imenujemo faza dekompresije. Ko se zgornji pečat dvigne iz matrične vdolbine, se kmalu za njim dvigne tudi spodnji pečat, na katerem je tableta. Med izmetom se pojavijo višje sile trenja med tableto in matrično steno. Ko tableta doseže višino matrične plošče, jo posnemalo usmeri proti drči za izmet (2).

1.2.1 Polnilni sistem

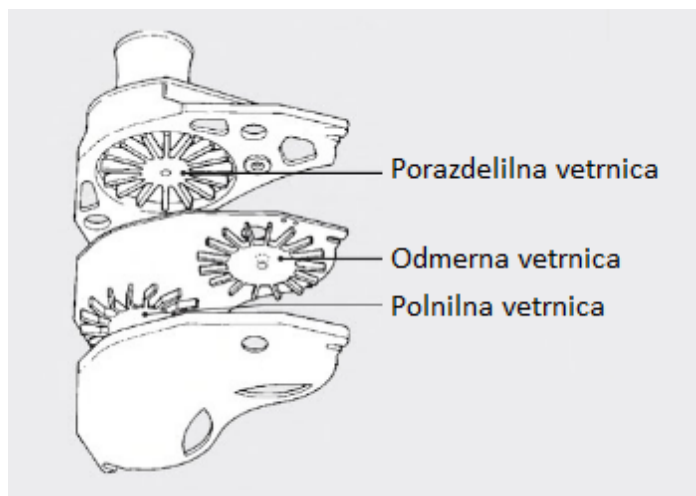
Pri tabletiranju želimo doseči čim bolj enakomerne mase tablet. To dosežemo s prilagajanjem položaja spodnjega pečata, ki nadzoruje maso tablet, in z enakomerno polnitvijo matrične vdolbine s tabletno zmesjo. Pri tem je pomemben del tabletirnega orodja rotacijske tabletirke polnilni sistem, ki omogoča enakomeren pretok tabletne zmesi do matrične vdolbine in enakomerno polnjenje matričnih vdolbin s tabletno zmesjo (2).

Najpogostejša tipa polnilnih sistemov sta **gravitacijski polnilni čolniček**, kjer je gravitacija gonilna sila polnjenja, in **prisilni polnilni čolniček ali sistem** (npr. z vetrnicami). Slednji se uporabljajo pri slabo pretočnih zmesih za tabletiranje in pri tabletiranju pri višjih hitrostih. V teh dveh primerih moramo namreč poskrbeti za večji pretok tabletne zmesi, da dosežemo zadovoljivo polnjenje matričnih vdolbin (2).

Tabletirka s polnilnim sistemom z vetrnicami ima lahko eno do tri vetrnice. Če so v polnilnem sistemu tri vetrnice (prikazane na sliki 1), so njihove naloge sledeče: vetrnica, ki je postavljena višje, je namenjena porazdelitvi zmesi za tabletiranje v polnilni enoti. Imenuje se porazdelilna vetrnica (*distribution wheel*). Pod njo sta še dve vetrnici, ki se nahajata tik nad odprtinama, skozi kateri se polnijo matrične vdolbine. Ti dve vetrnici se imenujeta polnilna vetrnica in odmerna vetrnica (*filling wheel, dosing wheel*), ki razporedita zmes za tabletiranje po polnilnem sistemu in skupaj učinkovito napolnita matrične vdolbine (9) (10).

Vetrnice polnilnega sistema zaradi vrtenja in potiskanja tabletne zmesi razbijejo tudi večje aglomerate, ki se potencialno nahajajo v tabletni zmesi (11). Hkrati pa povzročijo, da je tabletna zmes izpostavljena višjim strižnim silam. Peeters in sodelavci v študiji (12) ugotavljajo, da prisilni polnilni sistem ni le pomoč pri polnjenju matričnih vdolbin, ampak ga moramo obravnavati kot dodatno stopnjo mešanja zmesi za tabletiranje. Z višjo hitrostjo

vrtenja vetrnic prisilnega polnilnega sistema apliciramo na zmes za tabletiranje višje strižne sile, kar lahko vpliva na lastnosti zmesi za tabletiranje in tudi na lastnosti izdelanih tablet.



Slika 1: Sestava prisilnega polnilnega sistema tabletirke s tremi vetrnicami (prirejeno po Voigt's Pharmaceutical Technology (10)).

1.3 Pomožne snovi v farmaciji

Poleg ZU so pomembne sestavine tabletna formulacije tudi pomožne snovi. Naloge pomožnih snovi v zdravilih so izboljšanje farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti ZU, zagotavljanje stabilnosti farmacevtske oblike in ZU, izboljšanje fizikalno-kemijskih lastnosti zdravila ter omogočanje ali olajšanje izvedbe tehnoloških procesov (13).

Pravilen izbor in uporaba pomožnih snovi sta ključnega pomena, da izdelamo varno, učinkovito in kakovostno zdravilo. Pomembno je, da dobro proučimo kemijske in fizikalne lastnosti pomožnih snovi. Pri tem so nam v pomoč s funkcionalnostjo povezane lastnosti (FRC), ki jih navaja Evropska farmakopeja. FRC so lastnosti pomožne snovi, ki lahko vplivajo na proces izdelave ali na fizikalne in kemijske lastnosti končnega izdelka (13).

Odvisno od njihove vloge v tableti pomožne snovi za tabletiranje razdelimo na več skupin: polnila, razgrajevala, veziva, korigensi okusa, prava drsila, maziva, antiadhezivi itd. Zadnje tri skupine pomožnih snovi imenujemo z nadpomenko drsila (13) (14).

1.3.1 Drsila

Drsila oz. sredstva za drsenje so ena od skupin pomožnih snovi, ki so nepogrešljiva v zmesih za tabletiranje. V to skupino pomožnih snovi spadajo:

- prava drsila (silicijev dioksid, magnezijev stearat, smukec);

- maziva (magnezijev stearat, stearinska kislina, polietilenglikol, natrijev lavrilsulfat, natrijev stearilfumarat, tekoči parafin);
- antiadhezivi (magnezijev stearat, smukec, škrob, celuloza) (2).

Drsila v zmesah za tabletiranje zagotavljajo, da gladko potekajo polnjenje matrične vdolbine, stiskanje tablet in njihov izmet. Zagotovijo namreč, da je pretok zmesi za tabletiranje ustrezen in s tem polnjenje matrične vdolbine bolj enakomerno, da so sile trenja pri tabletiranju nizke in da se zmes ne lepi na pečate in/ali matrično vdolbino. Poleg tega zmanjšajo obrabo tabletnega orodja (2).

1.3.1.1 Prava drsila

So pomožne snovi, ki izboljšajo pretočnost tabletne zmesi. Ker so delci pravih drsil majhni, se adherirajo na površino prahov ali zrn in zmanjšajo trenje med njimi. Uporabimo jih pri slabo pretočnih tabletnih zmesah ali če le-te tabletiramo pri višjih hitrostih tabletiranja. V tem primeru so namreč potrebni večji pretoki tabletne zmesi (2).

1.3.1.2 Maziva

Med tabletiranjem pridejo maziva v stik s kovinsko površino in se na njeni površini zadržijo. Zmanjšajo trenje med delci zmesi za tabletiranje in steno tabletirke med stiskanjem in izmetom tablete. Posledično maziva znižajo silo, ki je potrebna za izmet tablete, hkrati pa se zmanjša obraba tabletnega orodja (2) (15).

1.3.1.3 Antiadhezivi

Namen uporabe antiadhezivov je zmanjšanje adhezije oz. lepljenja delcev tabletne zmesi na površino pečatov. Ta pojav se pogosteje zgodi pri pečatih, ki imajo na svoji površini simbole (2).

1.3.2 Trenje in lubrikacija

Trenje je definirano kot sila, s katero se površina podlage upira površini drsečega predmeta in je nasprotna sili premikanja (16). Pri tehnoloških postopkih v farmaciji je trenje nezaželeno z več vidikov. Interno trenje med delci povzroči slabo pretočnost zmesi za tabletiranje, kar vodi v neenakomerno polnjenje matrične vdolbine. V skrajnem primeru tabletna zmes ne steče skozi odprtino zalogovnika ali se ustavi v cevni povezavi (17). Zaradi višjih sil trenja med tabletno zmesjo in matrično steno je tudi delo, ki ga moramo vložiti v stiskanje tablet in njihov izmet večje. Pri izmetu namreč sila trenja nasprotuje sili

izmeta. Trenje lahko poslabša kakovost ali izgled tablet, saj lahko med izmetom tablete povzroči njihovo laminacijo, tvorbo kapic ali zareze na stranski površini tablet (2).

Zaradi vseh teh razlogov stremimo k temu, da so sile trenja čim nižje. Mazanje (žargonsko poimenovano **lubrikacija**) je proces ali tehnika, pri kateri uporabimo **mazivo**, da zmanjšamo trenje in obrabo na stičišču dveh površin. V farmaciji gre za stičišče površin dveh delcev ali delca in naprave, mazivo pa imenujemo tudi **lubrikator** (2) (14) (16).

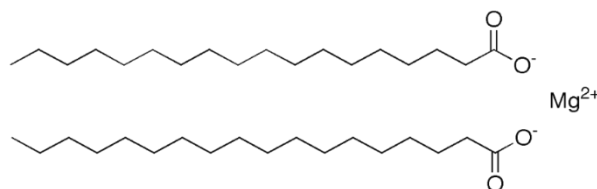
1.3.2.1 Lubrikatorji

Lubrikatorji so površinski fenomen, saj obdajo trdne snovi v zelo tanki plasti. Ta plast zmanjša stik in privlačne sile med drsečimi površinami in zato zniža trenje. Najbolj učinkoviti lubrikatorji iz te skupine so dolgoverižne molekule s polarnimi funkcionalnimi skupinami (dolgoverižni alkoholi, amini, maščobne kisline in soli maščobnih kislin), s katerimi se adsorbirajo na površino kovine ali drugih delcev v zmesi. Primeri takega lubrikatorja so stearinska kislina ali njene soli. Magnezijev stearat (Mg stearat) je najbolj uporabljan lubrikator prav zaradi njegovih dobrih lubrikacijskih lastnosti (2) (18). Iz te skupine drsil poznamo še cinkov in kalcijev stearat (19). Pogosto uporabljan lubrikator je tudi natrijev stearilfumarat.

1.4 Magnezijev stearat

Evropska farmakopeja opredeljuje Mg stearat kot bel, zelo fin in lahek prah, ki je masten na otip. Lahko je rastlinskega ali živalskega izvora. Ima rahel vonj po stearinski kislini in značilen okus. V vodi in brezvodnem etanolu je netopen. Ima nizko nasipno gostoto in je zelo koheziven, zato ima sam po sebi slabe pretočne lastnosti. Specifična površina Mg stearata se giblje od 1,6 m²/g do 14,8 m²/g (19) (20).

Mg stearat je kot pomožna snov v farmaciji kemijsko zmes magnezijevih soli dolgoverižnih maščobnih kislin. Največji delež predstavlja Mg stearat, na drugem mestu pa je magnezijev palmitat. Po farmakopejskem predpisu mora Mg stearat vsebovati 4,0–5,0 % magnezija, minimalno 40,0 % stearinske kisline kot maščobne komponente soli, vsota stearinske in palmitinske kisline pa mora predstavljati minimalno 90,0 % vseh maščobnih kislin (20).



Slika 2: Strukturna formula Mg stearata.

Mg stearat vsebuje dolgo verigo ogljikovodikov, ki je izrazito hidrofobna. Zaradi svoje strukture tvori z molekulami vode le šibke interakcije in teži k temu, da ima čim manjšo mejno površino z vodo. Hidrofobna struktura onemogoča raztapljanje (15). Nahaja se v različnih kristalnih oblikah: trihidratni, dihidratni, monohidratni, anhidrični, obstaja pa tudi v amorfni obliki. Komercialno dostopni Mg stearati so zmesi različnih kristalnih oblik in amorfne oblike (19).

Njegova uporaba je zelo razširjena v kozmetičnih in prehrabnih izdelkih ter v farmacevtskih formulacijah. Kot pomožna snov se nahaja v več kot polovici tabletnih formulacij na trgu (21). Najpogosteje ga uporabljamo kot mazivo in antiadheziv, hkrati pa izboljša tudi pretok prahov že v nizkih koncentracijah. V praksi ga v zmes za tabletiranje dodamo po tem, ko smo vmešali že vse preostale snovi, največkrat v koncentracijah od 0,25 % do 1,0 % oziroma največ do 5,0 % masnega deleža (2) (19) (22).

Prednosti Mg stearata so sledeče:

- ima nizko strižno trdnost (se razplasti pri nizkih obremenitvah);
- ima velik potencial prekrivanja (tvori obstojno plast preko substratne površine);
- je stabilna pomožna snov;
- pri zaužitju je netoksičen, sprejet je kot GRAS (*generally recognised as safe*) (19) (22).

Dobro poznavanje lastnosti Mg stearata na nivoju populacije delcev, na nivoju enega delca in na molekularnem nivoju je ključno, če želimo tabletno zmes dobro lubricirati, hkrati pa se želimo izogniti negativnim vplivom na kakovost tablet. Neprevidna uporaba Mg stearata lahko vodi v pretirano obdanost delcev tabletni zmesi z Mg stearatom in posledično znižanje trdnosti tablet, povečanje njihove krušljivosti, podaljšanje časa razpadnosti in upočasnitev hitrosti sproščanja ZU iz tablete (15) (23). Fizikalno-kemijske lastnosti Mg stearata, ki so največkrat v literaturi omenjene v povezavi z učinkovitostjo lubrikacije, so specifična površina, velikost delcev, kristalna struktura, morfologija delcev in hidratno stanje (23).

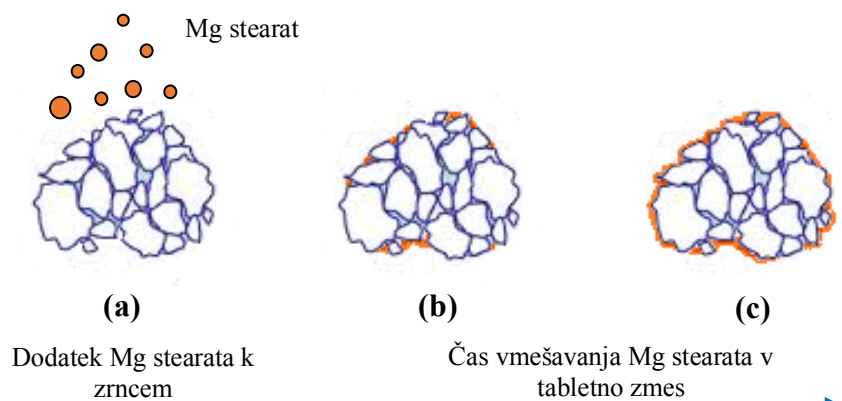
S funkcionalnostjo povezane lastnosti, ki jih Evropska farmakopeja 9.0 navaja za Mg stearat so: porazdelitev velikosti delcev, specifična površina in termogravimetrična analiza (20).

1.4.1 Mehanizmi obdajanja površine delcev tabletne zmesi z Mg stearatom

Shah in Mlodozieniec sta v študiji (24) predlagala, da lahko stopnjo in obseg prekritosti površine delca z Mg stearatom teoretično opišemo s tremi mehanizmi:

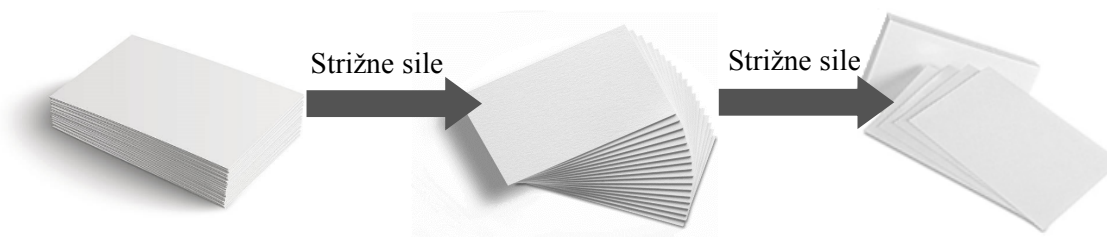
- površinska kontaktna adhezija ali adsorpcija;
- mehansko ujetje;
- deaglomeracija in razplastitev.

Prišla sta do zaključka, da se delci Mg stearata med začetnim mešanjem naključno in v skupkih adherirajo na površino substratnih delcev ((b) na sliki 3). Najpogosteje se Mg stearat zadrži v vdolbinah zaradi mehanskega ujetja in s tem poenoti strukturne nepravilnosti substrata. Z nadaljnjim mešanjem se obdanost delcev substrata z Mg stearatom povečuje ((c) na sliki 3). Tako dobimo tanko plast na površini, ki je lahko kontinuirana ali nekontinuirana (24).



Slika 3: Potek vmešavanja Mg stearata z zrcem, ki so predstavljena s prečnim prerezom. (a) predstavlja dodatek Mg stearata zrcem, (b) Mg stearat se v začetni fazi mešanja zadrži predvsem v vdolbinah, (c) s postopnim mešanjem dobimo vedno večjo obdanost zrnca z Mg stearatom.

Mg stearat ima nizko strižno trdnost, zato je nagnjen k deaglomeraciji in razplastitvi. Kohezivne sile med njegovimi delci so šibke, že majhne strižne sile, ki nastanejo med mešanjem zmesi za tabletiranje, bodo povzročile, da se plasti Mg stearata ločijo od kristala. Za lažjo predstavo avtorja Shah in Mlodozieniec opisujeta Mg stearat kot kup kart (prikazano na sliki 4). Če nanj tangencialno apliciramo silo, posamezne karte zdrsnejo s kupa. Na tak način delujejo strižne sile na strukturo Mg stearata in jo porušijo.



Slika 4: Prikaz Mg stearata kot kupa kart, ki se razplasti, če nanj apliciramo strižne sile.

1.4.2 Vplivi na učinkovitost obdajanja površin z Mg stearatom

Obdajanje površin z Mg stearatom je kompleksna funkcija količine Mg stearata, njegovih lastnosti in lastnosti substratnih delcev ter pogojev vmešavanja v zmes za tabletiranje. Vplive lahko razdelimo v štiri skupine:

- a) koncentracija Mg stearata v zmesi za tabletiranje;
- b) fizikalno-kemijske lastnosti Mg stearata;
- c) fizikalno-kemijske lastnosti substratnih delcev;
- d) procesni parametri (15).

1.4.2.1 Koncentracija Mg stearata v zmesi za tabletiranje

Pri višji koncentraciji Mg stearata je učinkovitost lubrikacije večja, saj se delci substrata v zmesi hitreje obdajo s plastjo lubrikatorja. Masnih deležev Mg stearata, večjih od 5 %, ni smiselno uporabiti, ker se pri tolikšnih količinah Mg stearata pojavijo neželeni vplivi na fizikalne lastnosti tablet in sproščanje ZU iz tablete, ki so podrobneje opisani v nadaljevanju magistrske naloge (poglavje 1.4.3.1) (15).

1.4.2.2 Fizikalno-kemijske lastnosti Mg stearata

K učinkovitosti lubrikacije prispevajo velikost delcev Mg stearata, njihova specifična površina, morfologija, stopnja aglomeriranosti, razdalja med dvema ravninama v kristalni rešetki in urejenost kristalne strukture ter hidratna oblika.

a) Velikost delcev

Manjši kot so delci maziva, lažje obdajo gostiteljske delce in tvorijo tanko oblogo (23). V študiji (25) so Leinonen in sodelavci v poskusu uporabili enkrat nemlet Mg stearat, drugič pa so isti Mg stearat zmleli. Pri tem se je velikost delcev zmanjšala, lubrikacija pa se je zaradi manjših delcev maziva izboljšala.

b) Specifična površina

Višja kot je specifična površina delcev Mg stearata, hitreje bo obdal površino substrata in tvoril tanko plast, zato bo prekritost površine substratnih delcev večja. Specifična površina Mg stearata pripomore k učinkovitosti obdajanja površine predvsem v začetni fazi mešanja, ko se delci adherirajo na substrat, kasneje pa je bolj pomembna sposobnost maziva za razplastitev in tvorbo filma (15).

c) Morfologija kristalov

Kadar se Mg stearat nahaja v obliki ploščatih kristalov s plastovito, torej lamelarno strukturo, se bolje razprostire po substratnih delcih. Plastovita struktura se namreč lažje razplasti in enostavneje obda površino gostiteljskih delcev, kar se lahko zgodi že med mešanjem tabletne zmesi ali med stiskanjem v tableto (23).

d) Stopnja aglomeriranosti

Aglomeriranost delcev Mg stearata povzroči manjšo učinkovitost lubrikacije, saj se ta oblika težje razprostire po substratnih delcih. Če so pri Mg stearatu prisotni aglomerati, je kljub temu, da ima Mg stearat visoko specifično površino, učinkovitost lubrikacije slabša kot pri Mg stearatu, ki ne vsebujejo aglomeratov. Če uporabimo Mg stearat v aglomerirani obliki, se bo film tvoril počasneje, saj se aglomerirani delci težje razplastijo (15) (23).

e) Urejenost kristalne strukture

Delci Mg stearata, ki imajo večjo urejenost kristalne strukture (večja stopnja kristaliničnosti), se praviloma težje razplastijo od delcev, ki imajo manj urejeno kristalno strukturo (15).

f) Razdalja med dvema ravninama v kristalni rešetki

Je pomemben parameter, ki prispeva k razplastitvi lubrikatorja. Večja razdalja med ravninama kristalne rešetke omogoča, da se ti dve plasti lažje razdvojita. Posledično je učinkovitost lubrikacije večja (23).

g) Hidratna oblika

Rao, Chawla in Bensal in sodelavci so v študiji (23) ugotovili, da so dihidratne kristalne oblike Mg stearata bolj učinkovite pri lubrikaciji, saj se lažje razplastijo. To lastnost lahko pripišemo temu, da ima dihidratna oblika večjo razdaljo med dvema ravninama v kristalni

rešetki in da se večinoma nahaja v plastovitih strukturah, zato se del Mg stearata lažje odstrani od kristala (18).

1.4.2.3 Fizikalno-kemijske lastnosti substratnih delcev

a) Velikost delcev in specifična površina

Večji kot so delci substrata, višje so strižne sile med mešanjem. Posledično se substratni delci hitreje obdajo z drsilom. Če je specifična površina substratnih delcev visoka, potem se majhna količina Mg stearata ne bo mogla razprostreti po celotni površini (15).

b) Pretočne lastnosti

Slabše pretočne lastnosti substratnih delcev pomenijo počasnejšo tvorbo tanke plasti lubrikatorja (15).

c) Morfologija

Nastanek neprekinjene plasti lubrikatorja je odvisen od morfologije substratnih delcev. Bolj kot je površina nepravilne oblike, težje se Mg stearat razprostre po površini. Med kratkotrajnim mešanjem zrn, ki nimajo pravilne, gladke površine, se z Mg stearatom tvori nekontinuirana plast okoli substratnih delcev, saj se del Mg stearata ujame v vdolbinah in ni na voljo za tvorbo filma po celotni površini. Takšni materiali so zato manj občutljivi na lubrikacijo (15).

1.4.2.4 Procesni parametri mešanja

Čas mešanja, intenziteta mešanja, tip in velikost mešalnika so zelo pomembni parametri pri obsegu prekrivanja substratnih delcev z Mg stearatom.

a) Čas mešanja

Daljši kot je čas mešanja, bolje se drsilo vmeša v zmes za tabletiranje in bolje se razprostre po površini gostiteljskih delcev. Distribucija Mg stearata je pogosto kritičen parameter pri postopku tabletiranja. Mazivo mora učinkovati na stiku med delci in površino tabletirnega orodja. Hkrati si v tabletni zmesi ne želimo področij z višjo koncentracijo Mg stearata, saj bi to pomenilo večjo hidrofobnost tablet, ki bi nastale iz te tabletno zmesi. Dodatno pa Mg stearat ne sme biti pretirano vmešan v zmes za tabletiranje. To bi namreč pomenilo pretirano lubrikacijo in poslabšanje lastnosti tablet. Mg stearat dodamo v tabletno zmes, ko smo vmešali že vse ostale komponente. Ponavadi jih vmešavamo le nekaj minut. S tem se izognemo pretiranemu vmešanju (26) (27).

b) Intenziteta mešanja

Pri višji hitrosti vrtenja mešalnika se Mg stearat bolje vmeša v zmes za tabletiranje, če ohranimo čas mešanja konstanten. Intenziteta mešanja pa je odvisna tudi od količine vsebine v mešalniku. Intenzivnost mešanja je večja, če imamo večjo maso zmesi v mešalniku. Med mešanjem na industrijskem nivoju se namreč zaradi večje mase prahov oziroma zrn, ki jih mešamo, povečajo strižne sile. Strig povzroči deaglomeracijo in razplastitev Mg stearata. Tako nastali manjši delci Mg stearata pa lažje obdajo površine drugih snovi. Tip in velikost mešalnika pa vplivata na vzorec mešanja (15).

c) Strižne sile v prisilnem polnilnem sistemu

Že med navadnim mešanjem v mešalniku se pojavijo strižne sile, ki razplastijo delce Mg stearata. Poleg tega pa se strižne sile pojavijo tudi pri procesu tabletiranja, če uporabljamo prisilno polnjenje z vrtečimi vetrnicami. Vrtenje vetrnic pripomore k razplastitvi Mg stearata, kar poveča lubrikacijo zmesi. Vpliv je odvisen od časa zadrževanja zmesi za tabletiranje v polnilnem sistemu in hitrosti vrtenja vetrnic prisilnega polnilnega sistema (11).

• Čas zadrževanja zmesi za tabletiranje v polnilnem sistemu

V primeru, da tabletiramo pri višjih hitrostih tabletiranja, pride do dveh hkratnih a nasprotujočih si vplivov na mehanske lastnosti tablet:

- a) Zmes za tabletiranje se hitreje porablja, zato je čas zadrževanja v polnilnem sistemu krajši. Zmes je krajši čas izpostavljena strižnim silam in Mg stearat manj vmešan v zmes za tabletiranje, kot bi bil pri nižjih hitrostih tabletiranja. Praviloma dobimo v tem primeru tablete z boljšimi mehanskimi lastnostmi.
- b) Rezidualni čas stiskanja je krajši (*dwel time*). Prahovi oziroma zrnca imajo manj časa, da se deformirajo in povežejo, kar lahko zniža trdnost in poveča krušljivost izdelanih tablet.

Da bi ovrednotili samo vpliv časa zadrževanja zmesi za tabletiranje v polnilnem sistemu na lubrikacijo zmesi, so v študiji (9) Narang in sodelavci tabletirali isto zmes za tabletiranje pri različnem številu vstavljenih kompletov pečatov. Prišli so do zaključka, da je z manjšim številom vstavljenih kompletov pečatov zmes dalj časa izpostavljena strižnim silam, kar vpliva na lastnosti tablet, ki so opisane v nadaljevanju (poglavje 1.4.3.1).

- *Hitrosti vrtenja vetrnic v prisilnem polnilnem sistemu*

S hitrejšim vrtenjem vetrnic povzročimo učinkovitejše mešanje zmesi za tabletiranje, poleg tega pa apliciramo na zmes tudi višje strižne sile. Te deaglomerirajo in razplastijo Mg stearat, ki zato lažje obda delce substrata. Posledično se zmes za tabletiranje bolj lubricira (9).

1.4.3 Pretirana lubrikacija zmesi za tabletiranje

Mg stearat je nepogrešljiva komponenta v veliko tabletnih zmesih, vendar pa se pri njegovi nepazljivi uporabi pogosto pojavijo neželene spremembe kakovosti tablet. Te spremembe so posledica pretirane obdanosti delcev tabletni zmesi z Mg stearatom, kar poznamo kot fenomen prekomerne lubrikacije (*overlubrication*). Strnemo jih lahko v štiri sklope: zmanjšanje trdnosti tablet, povečanje krušljivosti tablet, podaljšanje časa razpadnosti in upočasnitev sproščanja ZU iz tablete (2) (19).

1.4.3.1 Vpliv pretirane lubrikacije na lastnosti tablet

a) Trdnost tablet

Drobni delci Mg stearata prekrivajo površine substratnih delcev, kar ovira tvorbo vezi med temi delci, ko jih stiskamo. Posledično se trdnost tablet, ki jim dodamo Mg stearat, lahko zmanjša (22). Stopnja zmanjšanja trdnosti je odvisna od lastnosti komponent formulacije. Snovi delimo na bolj ali manj občutljive na učinke Mg stearata. De Boer in Bolhuis sta v študiji (28) pokazala, da je vpliv lubrikacije na trdnost tablet predvsem odvisen od obnašanja materiala med stiskanjem in prevladujočega mehanizma deformacije delcev. Na material, ki se med stiskanjem lomi, Mg stearat ne vpliva v veliki meri. Med stiskanjem krhkega materiala se namreč tvorijo nove površine, ki niso prekrivane z drsilom. Te površine omogočijo tvorbo močnejših povezav med substratnimi delci pri tvorbi kompakta. Za snovi, ki se med stiskanjem plastično deformirajo, pa je značilno, da so zelo občutljive na lubrikacijo. Pri takšnih delcih namreč med stiskanjem ne nastanejo sveže površine, ki niso obdane z drsilom. Večina pomožnih snovi, ki jih uporabljamo v tabletnih zmesih, se med stiskanjem delno plastično deformira in delno fragmentira. Občutljivost je v večini tabletnih zmesi zato odvisna od obsega lomljenja oz. krhkosti delcev med stiskanjem. Poleg tega je občutljivost na lubrikacijo odvisna še od tega, ali je plast Mg stearata, ki se tvori na gostiteljskih delcih, kontinuirana ali prekinjena (15).

b) Krušljivost tablet

Zaradi enakih razlogov kot pri znižanju trdnosti se tudi pri testiranju krušljivosti tablet izkaže, da ima Mg stearat škodljiv vpliv na mehanske lastnosti tablete (29). Primarni delci se namreč med seboj slabše povežejo, če so obdani s plastjo Mg stearata. Posledično je krušljivost tablet večja, saj se delci pri testnih pogojih farmakopejskega preskusa *Krušljivosti neobloženih tablet* (poglavje 2.9.7 v Ph. Eur.) ali preskusu podaljšane krušljivosti lažje odkrušijo od tablete (testiranje podaljšane krušljivosti je definirano v poglavju magistrske naloge 3.3.4.3.5). V skrajnih primerih tablete med preskusom krušljivosti ali podaljšane krušljivosti laminirajo, kar nakazuje na slabo medsebojno povezanost delcev.

c) Razpadnost in sproščanje učinkovine iz tablete

Ker je Mg stearat izrazito hidrofobn narave, se sproščanje učinkovine v določenih primerih iz tablete podaljša. Zaradi tvorbe tanke, hidrofobn plasti na substratnih delcih voda težje omoči tableto in primarne delce. Tableta zato počasneje razpade. V primeru, da je prevladujoči mehanizem sproščanja ZU iz tablete erozija površine tablete, bo hidrofobizacija površin imela večji negativni vpliv na sproščanje ZU iz tablete. Če tableta vsebuje razgrajevalo, ki nabreka, pa bo negativni vpliv Mg stearata manjši (30).

1.5 Načrtovanje eksperimentov

Koncept uporabe statistične analize v raziskovanju že med planiranjem poskusov imenujemo načrtovanje eksperimentov, znano tudi pod kratico DoE (*design of experiments*). Je sistematičen pristop k načrtovanju poskusov, ki sloni na statistiki. Gre za strukturirano in organizirano metodo proučevanja vpliva faktorjev (npr. lastnosti vstopnih surovin, procesnih parametrov) oz. faktorskih nivojev (nastavitve posameznega faktorja pri izvedbi eksperimentov) na odziv sistema ali procesa (npr. trdnost, krušljivost, razpadnost tablete). Matriko poskusov določata število faktorjev in nivojev. DoE nam omogoča, da proučimo sistem ali proces v največji možni meri s čim manj izvedenimi eksperimenti. Poleg tega nam omogoči določanje pomembnosti vsakega faktorja in prepoznavanje interakcij med faktorji. Napovemo lahko, kako se bo proces obnašal v proučevanem eksperimentalnem območju, nenazadnje pa lahko optimiziramo odzive s pravilno izbiro faktorjev. Faktorski načrt predstavlja metodo DoE, pri kateri procesne parametre variiramo namenoma in simultano. Vsak faktor lahko spreminjamo neodvisno od ostalih. V popolni faktorski načrt vključimo vse možne kombinacije faktorskih nivojev. Tako dobimo največ izhodnih informacij, saj nam ta metoda poda vpliv vseh faktorjev in interakcij med njimi (31).

2 NAMEN DELA

Fizikalne lastnosti tablet in sproščanje ZU iz tablete pomembno vplivajo na kakovost, varnost in učinkovitost te farmacevtske oblike. Poleg tega pa nam fizikalne in biofarmacevtske lastnosti tablet tekom razvoja vgradnje ZU v farmacevtsko obliko pomagajo pri vrednotenju farmacevtske oblike in optimizaciji njene sestave ter procesa izdelave. Dejavniki, od katerih so fizikalne lastnosti tablet in sproščanje ZU iz tablete odvisni, so sestava zmesi za tabletiranje, postopek priprave zmesi in postopek tabletiranja ter pogoji okolja. V magistrski nalogi se bomo osredotočili na lubrikacijo tabletne zmesi z Mg stearatom. Z neustrezno vmešanostjo tega drsila namreč lahko povzročimo poslabšanje fizikalnih lastnosti tablet in podaljšanje sproščanja ZU iz tablet.

Proučevali bomo vplive različnih fizikalno-kemijskih lastnosti Mg stearata in zrnc ter parametrov priprave zmesi za tabletiranje. Vrednotili bomo tudi vplive tabletiranja na fizikalne lastnosti tablet, na sproščanje ZU iz tablete in na močenje zmesi za tabletiranje. Naš namen je določiti parametre, ki vplivajo na obseg lubrikacije tabletne zmesi in na katere moramo biti pozorni pri razvoju nove tabletne formulacije s takojšnjim sproščanjem, da ne vplivamo negativno na kakovost in učinkovitost.

Primarno bomo proučili vpliv časa vmešavanja Mg stearata v zmes za tabletiranje v mešalniku in časa zadrževanja zmesi za tabletiranje v polnilnem sistemu na trdnost, krušljivost in razpadnost tablet ter sproščanje učinkovine iz tablete. Prvi laboratorijski sklop nam bo služil kot predhodna napoved vpliva procesnih parametrov na lubrikacijo zmesi za tabletiranje ter posledično na lastnosti tablet in sproščanje ZU iz tablete.

V okviru načrtovanja eksperimentov bomo na laboratorijskem nivoju s pomočjo programske opreme Modde® raziskali vplive fizikalno-kemijskih lastnosti Mg stearata in zrnc ter pogojev tabletiranja na fizikalne lastnosti tablet. Uporabili bomo dva vira Mg stearata (dva različna proizvajalca). Ugotavljali bomo, kako specifična površina Mg stearata, njegova morfologija in specifična površina zrnc vplivata na obseg vmešanosti drsila posredno preko določanja fizikalnih lastnosti tablet (trdnost, krušljivost, podaljšana krušljivost, razpadnost). Vrednotili bomo tudi vpliv hitrosti vrtenja vetrnic v polnilnem sistemu na lastnosti tablet. Neposredno bomo obseg vmešanosti Mg stearata zaradi njegove hidrofobne narave določali s pomočjo metode sedeče kapljice, s katero bomo poskušali ugotoviti, ali se hidrofobnost zmesi za tabletiranje značilno spreminja zaradi vrtenja vetrnic polnilnega sistema.

V zadnjem eksperimentalnem sklopu bomo parametre tabletiranja vrednotili še na industrijskem proizvodnem nivoju. Zanimal nas bo predvsem vpliv hitrosti tabletiranja in hitrosti vrtenja vetrnic v polnilnem sistemu na fizikalne lastnosti tablet (trdnost, krušljivost in razpadnost).

3 MATERIALI IN METODE

3.1 Materiali

V eksperimentalnem delu magistrske naloge smo uporabili naslednje surovine:

- **Modelna učinkovina**

Modelna ZU je po klasifikaciji BCS (*The Biopharmaceutics Classification System*) uvrščena v skupino III, za katero sta značilni dobra topnost in slaba permeabilnost. Za ZU iz te skupine je pomembno, da se čim hitreje sprostí iz FO, saj želimo kar najdaljši možen čas kontakta ZU z epitelijem gastrointestinalnega trakta (32).

- **Povidon K30** (Ashland, ZDA)

Povidon ali polivinilpirolidon (PVP) je sintezni polimer, sestavljen iz linearnih N-vinil-2-pirolidinonskih skupin, ki se razlikujejo v stopnji polimerizacije. Posledično obstajajo povidoni z različnimi molekulskimi masami. Oznaka K30 nam pove, da gre za povidon s približno molekulsko maso 50.000 g/mol. Uporabljamo ga kot vezivo pri vlažnem in suhem granuliranju ter direktnem stiskanju (13) (19).

- **Mg stearat**

Mg stearat ima v proučevani tabletni formulaciji vlogo maziva in antiadheziva, torej znižuje trenje med delci in tabletim orodjem ter preprečuje lepljenje na tabletno orodje. V eksperimentih smo uporabili tri različne Mg stearate dveh proizvajalcev:

- **Mg stearat 1** (FACI, Italija),
- **Mg stearat 2** (Peter Greven, Nemčija),
- **Mg stearat 3** (Peter Greven, Nemčija).

Preglednica I: Pregled kemijskih lastnosti Mg stearata navedenih na proizvajalčevih certifikatih.

	Mg stearat 1	Mg stearat 2	Mg stearat 3
Proizvajalec	FACI	Peter Greven	Peter Greven
Vsebnost stearinske kisline (%)	45,0	66,5	66,8
Vsebnost stearinske in palmitinske kisline (%)	98,8	99,0	99,2
Vsebnost prostih maščobnih kislin (%)	Ni podatka	0,6	0,9

3.2 Naprave

V eksperimentalnem delu magistrske naloge smo uporabljali naslednje naprave:

- Mešalo Eurostar Power Basic, IKA, Nemčija
- Vrtinčnoslojni granulator GPCG2 z 12-litrskim nastavkom, Glatt, Nemčija
- Mlin kladivar HammerWitt-Lab, MFH-6, Frewitt, Nemčija
- Ročno sito z velikostjo odprtin v mreži 0,5 mm, Retsch, Nemčija
- Bikonusno mešalo tip DKM (prostornina posode 12 L), Erweka, Nemčija
- Naprava za določanje zbitega volumna SVM122, Erweka, Nemčija
- Naprava za merjenje pretočnosti granulatov PTG-S4, Pharma Test, Nemčija
- Analitski vibracijski stresalnik AS200 Control, Retsch, Nemčija
- Merilnik vodne aktivnosti Omniport 30 s sondo LOGPROBE30, E+E Elektronik, Avstrija
- Halogenski vlagomer HR73, Mettler Toledo, Švica
- Precizna tehtnica XS 2002 S, Mettler Toledo, Švica
- Rotacijska tabletirka Kilian LX 18 D s tabletnim orodjem Europe EU 1 (D) in z merilnim sistemom MS800, Kilian, Nemčija
- Sistem za testiranje tablet Kraemer UTS 4.1, Charles Ischi AG, Nemčija
- Naprava za testiranje razpadnosti Ischi DISI 2M, Charles Ischi AG, Nemčija
- Naprava za testiranje krušljivosti tablet, TAR 120, Erweka, Nemčija
- Ročna hidravlična stiskalnica Graseby in komplet pečatov, Specac, Velika Britanija
- Naprava za merjenje stičnega kota Drop Shape Analysis System DSA 100 Contact Angle Meter, KRÜSS, Nemčija
- Vrtinčnoslojni granulator, rotacijska tabletirka, mešalni vsebnik, mlin kladivar in oscilacijski mlin na industrijskem nivoju proizvodnje

3.3 Metode

3.3.1 Granuliranje

Modelno učinkovino smo granulirali v vrtničnoslojnim granulatorju z vodno raztopino povidona. Granuliranje je potekalo v načinu z razprševanjem od zgoraj (*top spray*). Na laboratorijskem nivoju smo granulirali 2625 g vhodnih surovin, na industrijskem nivoju pa 262,5 kg vhodnih surovin. Ko smo razpršili celotno predvideno raztopino, smo zrnem določili vsebnost vlage s pomočjo metode izgube pri sušenju (IPS) in pomerili vodno aktivnost. Vrednosti IPS smo omejili v območju 1,2–1,5 %, saj je v tem območju zagotovljeno optimalno stiskanje zrnec v tablete. S tem smo želeli tudi izničiti vpliv vsebnosti vlage v zrnih na lastnosti zrnec in tablet. Če so se zrnca v postopku granuliranja preveč navlažila, smo jih dodatno posušili. Če so bila zrnca presuha, pa smo jih navlažili z dodatnim razprševanjem demineralizirane vode. Ko smo dobili ustrezen rezultat IPS, smo zrnca zmleli na mlinu kladivarju z nastavkom z noži pri hitrosti vrtenja 3000 obratov na minuto. Vstavljena je bila mrežica z velikostjo odprtín 1,0 mm.

3.3.2 Priprava zmesi za tabletiranje

Zrnem smo dodali Mg stearat, ki smo ga pred tem v laboratoriju ročno presejali čez sito z velikostjo odprtín v mreži 0,5 mm. Na industrijskem nivoju smo Mg stearat presejali z oscilacijskim mlinom pri 200 obratih na minuto z vstavljeno mrežo z velikostjo odprtín 0,5 mm. Masni delež Mg stearata v tableti je bil pri vseh tabletnih zmesih nespremenljiv in je znašal 0,94 %. Na laboratorijskem nivoju smo ga vmešali v zmes za tabletiranje v bikonusnem mešalniku pri predpisanim času in hitrosti vrtenja mešalnika 14 obratov na minuto. Prostornina posode mešalnika je znašala 12 L. Na proizvodni ravni smo zmes za tabletiranje mešali v mešalnem vsebniku s prostornino 1200 L pri hitrosti vrtenja devet obratov na minuto. Zmes smo po dodatku presejanega Mg stearata mešali tri minute.

3.3.3 Tabletiranje

Zmes za tabletiranje smo na laboratorijskem nivoju stiskali na rotacijski tabletirki z vstavljenim enim, dvema ali štirimi kompleti pečatov. Hitrost izdelave tablet je znašala od 1700 tablet na uro do 13.000 tablet na uro. Na industrijski proizvodni ravni smo tablete izdelali na rotacijski tabletirki z vstavljenimi 43 kompleti pečatov, hitrost tabletiranja pa smo variirali od 50.000 tablet na uro do 150.000 tablet na uro.

3.3.4 Vrednotenje Mg stearata, zrnca, zmesi za tabletiranje in tablete

S pomočjo analizičnih metod, ki so predstavljene v spodnji preglednici, smo določili Mg stearatu, zrnem, tabletni zmesi in končnim tabletam sledeče fizikalne in fizikalno-kemijske lastnosti.

Preglednica II: Fizikalno-kemijske lastnosti, ki smo jih določili Mg stearatu, zrnem, zmesi za tabletiranje in tabletam

Mg stearat	Zrnca	Zmes za tabletiranje	Tablete
❖ Porazdelitev velikosti delcev z metodo laserske difrakcije ❖ Specifična površina z metodo BET ❖ Določanje morfologije z vrstičnim elektronskim mikroskopom ❖ Nasipna gostota ❖ Urejenost kristalne strukture z rentgensko praškovo difrakcijo ❖ Določanje psevdopolimorfov z diferenčno dinamično kalorimetrijo in termogravimetrijo	❖ Porazdelitev velikosti delcev z metodo laserske difrakcije ❖ Porazdelitev velikosti delcev s sejnalno analizo ❖ Specifična površina z metodo laserske difrakcije ❖ Izguba pri sušenju ❖ Vodna aktivnost	❖ Nasipni kot ❖ Pretočni čas ❖ Nasipni, zbiti volumen ❖ Določanje stičnega kota (metoda sedeče kapljice)	❖ Masa ❖ Trdnost ❖ Krušljivost ❖ Podaljšana krušljivost ❖ Razpadnost ❖ Sproščanje ZU iz tablete

Eksperimentalno delo je obsegalo meritve vlažnosti zrnca z metodo izgube pri sušenju, vodne aktivnosti, porazdelitve velikosti delcev s sejnalno analizo, meritve nasipnega, zbitega volumna, nasipnega kota in pretočnega časa ter vseh fizikalnih lastnosti tablet. Izvedli smo jih v laboratorijih Lekovega Razvojnega centra Slovenije, Ljubljana. Meritve stičnega kota sedeče kapljice smo izvedli na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, Ljubljana.

3.3.4.1 Vrednotenje zrnca

3.3.4.1.1 Meritve vlažnosti zrnca

Vsebnost vlage v zrnih smo določali z metodo izgube pri sušenju (IPS) in z meritvami vodne aktivnosti. IPS smo določili s halogenskim vlagomerom na 10 g vzorca, ki ga je naprava segrevala 6 minut na 100 °C. Vodno aktivnost smo merili na približno 5 g vzorca z

napravo Omniport 30. Ko se je vzpostavilo ravnovesje (po 10 minutah), smo odčitali vodno aktivnost.

3.3.4.1.2 Sejalna analiza

Porazdelitev velikosti delcev smo določili s pomočjo sejalne analize na vibracijskem sejalniku AS 200 Control. Natehtali smo 50 g vzorca. Velikosti sit, ki smo jih uporabili, so bile sledeče: 0,710 mm, 0,500 mm, 0,315 mm, 0,200 mm, 0,100 mm, 0,045 mm ter dno. Sejalnik je vzorec stresal 10 minut z amplitudo 0,6 mm. Po končanem sejanju smo stehali posamezna sita in iz razlike mas polnih in praznih sit določili delež snovi, ki se je ustavil na določenem situ (enačba 1).

Enačba 2: Delež snovi, ki ostane na situ

$$\text{Delež snovi na situ [\%]} = \frac{m_{\text{polno sito}} - m_{\text{prazno sito}}}{m_{\text{celokupnega vzorca}}}$$

3.3.4.2 Vrednotenje zmesi za tabletiranje

3.3.4.2.1 Pretočni čas in nasipni koti

Po dodatku Mg stearata smo zrnem določili pretočni čas in nasipni kot z napravo Pharma test PTG-2 v dveh zaporednih meritvah. V posodico smo do vrha nasuli zmes, jo poravnali s priloženo ploščico, vstavili smo mešalo in ga pritrdili z vijakom. Naprava avtomatsko izmeri pretočni čas ($t_{\text{pretočni}}$) in nasipni kot. Hitrost pretoka smo izračunali po enačbi 2.

Enačba 3: Izračun hitrosti pretoka

$$\text{Hitrost pretoka} = \frac{m_{\text{vzorca}}}{t_{\text{pretočni}}}$$

3.3.4.2.2 Določanje nasipne in zbite gostote

Za določitev nasipnega volumna smo 50 g zmesi previdno stresli v merilni valj s prostornino 250 mL. Na desetinko mililitra natančno smo odčitali prostornino V_0 , ki ga zasede zmes. Nasipno gostoto smo izračunali po enačbi 3.

Enačba 4: Izračun nasipne gostote

$$\text{Nasipna gostota} \left(\frac{\text{g}}{\text{ml}} \right) = \frac{m_{\text{vzorca}}}{V_0}$$

Nato smo merilni valj vpeli v napravo za določanje zbitega volumna Erweka SVM 222 in jo nastavili na 1250 udarcev z amplitudo 3,0 mm. Hitrost udarcev je bila 250 udarcev na minuto. Po končanem stresanju smo odčitali prostornino vzorca V_f in izračunali zbito gostoto (enačba 4).

Enačba 5: Izračun zbite gostote

$$\text{Zbita gostota } \left(\frac{g}{ml}\right) = \frac{m_{\text{vzorca}}}{V_f}$$

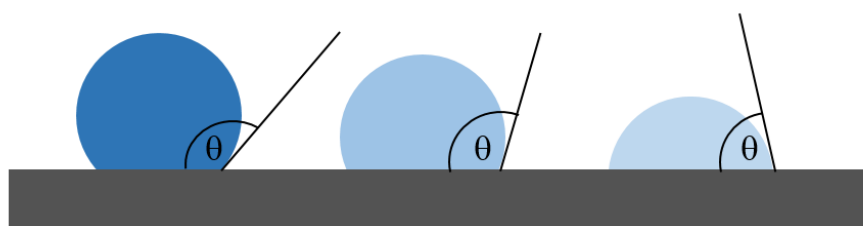
Iz teh podatkov lahko izračunamo **Carrov indeks** ali indeks kompresibilnosti (enačba 5), ki nam pove, kako pretočni so delci. Če je Carrov indeks kompresibilnosti nižji od 20 %, je pretočnost zadovoljiva. Vrednosti, višje od 20 %, pa pomenijo slabše pretočne lastnosti (33).

Enačba 6: Izračun Carrovega indeksa

$$\text{Carrov indeks (\%)} = \frac{100 (V_0 - V_f)}{V_0}$$

3.3.4.2.3 Določanje stičnega kota z metodo sedeče kapljice

Ko kanemo tekočino na gladko površino trdne snovi, oklepa tangenta na gladino kapljice ob stiku s trdnino določen stični kot (slika 5). Ta kot imenujemo kot močenja (theta, θ). Tako dobimo podatek o močljivosti snovi, izračunamo pa lahko tudi površinsko energijo trdne snovi s pomočjo Youngove enačbe (enačba 6). Ta odraža ravnotežje kapljice, na katerega vplivajo tri površinske oz. medfazne napetosti: trdno-plinasto, trdno-tekoče, tekoče-plinasto (34).



Slika 5: Shematski prikaz določanja stičnega kota z metodo sedeče kapljice na trdni površini

Enačba 7: Youngova enačba

$$\gamma_s - \gamma_{sl} = \gamma_l \cos \theta$$

γ_s = površinska energija trdne snovi,

γ_{sl} = medfazna napetost med tekočo in trdno snovjo,

γ_l = površinska napetost tekočine,

θ = stični kot (kot močenja).

Stični kot sedeče kapljice izmerimo z napravo, imenovano goniometer. Če je stični kot manjši od 90°, pomeni, da je površina hidrofilna in je z vodo dobro močljiva (ima visoko površinsko energijo). Če je stični kot večji od 90°, pa pomeni, da je površina hidrofobna in jo voda slabo moči (ima nizko površinsko energijo) (34).

Če določimo stični kot, ki ga oklepata kapljica vode in kapljica dijodometana s trdnino, lahko izračunamo površinsko energijo trdne snovi kot vsoto polarnega in nepolarnega prispevka. Površinski napetosti vode in dijodometana sta poznani (34).

3.3.4.3 Vrednotenje tablet

Vsaki seriji izdelanih tablet smo vrednotili fizikalne lastnosti. Preskušanje trdnosti, krušljivosti in razpadnosti tablet ter sproščanja ZU iz FO smo izvajali po predpisih Evropske farmakopeje 9.4, v skladu s posamezno farmakopejsko monografijo. S pomočjo sistema za testiranje tablet Kraemer UTS 4.1 smo desetim tabletam določili maso na ± 1 mg natančno, debelino na $\pm 0,1$ mm natančno in trdnost na ± 1 N natančno. Napravo za testiranje krušljivosti tablet TAR 120 smo uporabili za določanje krušljivosti in podaljšane krušljivosti tablet. Za določanje časa razpadnosti tablet smo uporabili napravo za testiranje razpadnosti tablet Ischi DISI 2M.

3.3.4.3.1 Trdnost tablet

Trdnost je najmanjša sila, ki je potrebna, da tableta počí. Izrazimo jo v enoti Newton. Preskus trdnosti smo izvedli v skladu s Ph. Eur. 9.4, poglavje 2.9.8 *Resistance to crushing of tablets*. Trdnost smo izmerili 10 tabletam, za merjenje trdnosti tablet smo uporabili napravo Kraemer. Gibljivi del naprave je stisnil tableto ob mirujoči del naprave, pri določeni sili stiskanja tableta počí. Naprava izmeri trdnost tablet na ± 1 N natančno.

3.3.4.3.2 Razpadnost tablet

Razpadnost smo določili po farmakopejski metodi *Disintegration of tablets and capsules* (monografija Razpadnost tablet in kapsul) v poglavju 2.9.1. Ph. Eur. 9.4. Uporabili smo predpisano napravo s košarico, ki je opisana pri testu A. Hkrati smo testirali 6 tablet, vsako smo vstavili v svoj stekleni cilinder na košarici. V čašo smo nalili približno 900 ml sveže demineralizirane vode, termostatisirane na 35–39 °C. Košarico s tabletami smo vpeli na postajo in pričeli s potapljanjem. Gladina vode je segala vsaj 15 mm pod najvišjo točko, do katere se je košarica dvignila. Merili smo čas, ki je potreben, da tableta razpade. Za vsako izmed serij tablet smo izvedli po eno ponovitev preskusa.

3.3.4.3.3 Sproščanje ZU iz tablete

Sproščanje ZU iz tablete je izvedel oddelek *In vitro in vivo* korelacij Razvojnega centra Lek, Ljubljana. Uporabili so metodo A1 po Ameriški farmakopeji USP 41 – naprava s košarico (*basket apparatus*). Hitrost vrtenja košarice je bila 100 obratov na minuto. Medij za sproščanje je bil fosfatni pufer s pH 6,8 (1000 mL). Za določanje količine sproščene ZU v pufru so uporabili tekočinsko kromatografijo.

Dva *in vitro* profila sproščanja ZU iz tablete lahko med seboj primerjamo s faktorjem podobnosti (f_2). S tem lahko določimo, ali sta profila sproščanja primerljiva ali ne. Podobna profila imata vrednost $f_2 = 50–100$, vrednosti f_2 pod 50 pa pomenijo, da sta profila med seboj različna (35).

3.3.4.3.4 Krušljivost tablet

Po farmakopejski metodi iz poglavja 2.9.7. Ph. Eur. 9.4. *Friability of uncoated tablets* smo izvedli testiranje krušljivosti neobloženih tablet. Ker je bila masa izdelanih tablet večja od 650 mg, smo natehtali deset odprašenih tablet. Tablete smo dali v boben s pregrado in vključili napravo. Boben se je zavrtel 100-krat, hitrost vrtenja je bila 25 obratov na minuto, kar pomeni, da se je boben vrtel štiri minute. Tablete se pri tem testu vrtijo skupaj z bobnom, na določeni točki pa padejo zaradi gravitacije. Ob padcu trčijo ob stranico bobna in med sabo. Tablete smo po končanem vrtenju bobna odprašili in odstranili okruške ter jih ponovno stehali. Rezultate smo podali v odstotkih spremembe mase (enačba 7). Vzorec tablet je ustrezen, če je rezultat krušljivosti pod 1,0 %.

Enačba 8: Izračun krušljivosti tablet

$$\text{Krušljivost (\%)} = \frac{\text{masa tablet}_{\text{začetna}} - \text{masa tablet}_{\text{po 100 obratih}}}{\text{masa tablet}_{\text{začetna}}} \times 100 \%$$

3.3.4.3.5 Podaljšana krušljivost tablet

Podaljšana krušljivost tablet je prirejena metoda iz poglavja 2.9.7. Ph. Eur. 9.4 *Friability of uncoated tablets*. Pri testiranju krušljivosti se naprava vrti štiri minute. Pri preskušanju podaljšane krušljivosti pa napravo vrtimo še dodatnih 12 minut, celotni čas vrtenja tablet v bobnu je 16 minut oz. 400 obratov. S testiranjem podaljšane krušljivosti dobimo podatek o mehanski odpornosti tablet po daljši izpostavljenosti mehanskim obremenitvam. Podaljšano krušljivost tablet smo izračunali po enačbi 8.

Enačba 9: Izračun podaljšane krušljivosti tablet

$$\begin{aligned} \text{Podaljšana krušljivost (\%)} \\ = \frac{\text{masa tablet}_{\text{začetna}} - \text{masa tablet}_{\text{po 400 obratih}}}{\text{masa tablet}_{\text{začetna}}} \times 100 \% \end{aligned}$$

3.3.4.4 Določanje fizikalno kemijskih lastnosti Mg stearata in zrnc

Meritve fizikalno-kemijskih lastnosti Mg stearata in zrnc izvedli na oddelku Fizikalna analitika v Leku, Razvojni center Ljubljana, Lek d. d.

3.3.4.4.1 Določanje specifične površine z metodo BET

Metodo BET (Brunauer–Emmett–Teller) v farmacevtski tehnologiji uporabljamo za določevanje specifične površine prahov in zrnc. Je farmakopejska metoda, opisana v poglavju 2.9.26. *Specific surface area by gas adsorption* (Ph. Eur. 9.4). Pri tej tehniki določanja specifične površine snovi se določena količina plina (največkrat dušik) adsorbira na površino trdnin. Iz njegove mase naprava izračuna specifično površino vzorca s pomočjo adsorpcijske izotermne enačbe BET.

3.3.4.4.2 Določanje velikosti delcev z metodo laserske difrakcije

Velikost delcev so na oddelku Fizikalna analitika določali z napravo Malvern Mastersizer 3000 po metodi, ki je opisana v Ph. Eur. 9.4. v poglavju 2.9.31. Meritve velikosti delcev z lasersko difrakcijo temeljijo na analizi vzorcev sipane svetlobe. Monokromatska svetloba se namreč na majhnih delcih sipa pod določenim kotom. Kot rezultat nam naprava poda delež

zmesi, ki se nahaja v določenem velikostnem razredu. Iz teh podatkov izriše tudi graf porazdelitve velikosti delcev. Pri določanju velikosti delcev so pomembni parametri $d(0.1)$, $d(0.5)$ in $d(0.9)$. Vrednosti $d(0.1)$ je premer, od katerega ima 10 % izmerjenih delcev manjšo velikost. Poleg teh podatkov nam naprava poda tudi informacijo o razponu oz. širini porazdelitve velikosti delcev (*span*), razpršenosti velikosti delcev (enačba 9).

Enačba 10: Širina porazdelitve velikosti delcev

$$Razpon = \frac{d(0.9) - d(0.1)}{d(0.5)}$$

3.3.4.4.3 Slikanje z vrstičnim elektronskim mikroskopom

Metoda slikanja z vrstičnim elektronskim mikroskopom (SEM) je zanesljiva metoda za raziskovanje topografije trdnih in poltrdnih materialov (36). Slike so posneli na oddelku Fizikalna analitika, Lek d. d., Ljubljana, na vrstičnem elektronskem mikroskopu.

3.3.4.4.4 Rentgenska praškovna difrakcija

Z rentgensko praškovno difrakcijo (*X-ray powder diffraction*) kvantitativno in kvalitativno določimo prisotnost posameznih kristalnih oz. amorfnih oblik posamezne snovi (stopnja neurejenosti – amorfnosti). Oblika difrakcijskega spektra je značilna za določeno kristalno strukturo. V primeru amorfnega vzorca ne dobimo značilnih uklonskih črt, ampak širok uklonski učinek. Pri identifikaciji snovi si pomagamo z bazo podatkov. Meritve vzorcev z rentgensko praškovno difrakcijo so izvedli na oddelku Fizikalna analitika z rentgenskim praškovnim difraktometrom (37).

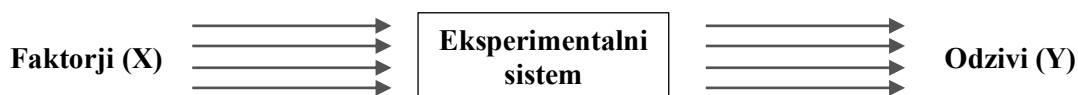
3.3.4.4.5 Termična analiza

V skupino termičnih analiz spadata diferenčna dinamična kalorimetrija (DSC) in termogravimetrija (TG). Ti metodi temeljita na spremembi fizikalnih lastnosti v odvisnosti od temperature. Pri metodi DSC je vzorec izpostavljen kontrolirani temperaturni spremembi. Pri tem merimo spremembo toplote v vzorcu, ki je posledica fizikalnih ali kemijskih sprememb v vzorcu. Pri analizi TG merimo izgubo mase vzorca, ki ga izpostavimo določeni temperaturni spremembi. Metoda nam pove količino hlapnih komponent v vzorcu (voda, solvati, rezidualna topila) in način razpada vzorca (38).

Meritvi DSC in TG so izvedli na oddelku Fizikalna analitika na napravi Mettler Toledo TGA/DSC1, temperaturni korak od 30 °C do 200 °C po 10 °K/min.

3.3.5 Načrtovanje eksperimentov in statistična obdelava podatkov

V statistično načrtovanem eksperimentalnem načrtu smo poskuse načrtovali vnaprej. Zanimali so nas vplivi posameznih faktorjev in interakcij med njimi na spremembe izhodnih spremenljivk. Podatke smo proučili z računalniškim programom Modde[®]. Program statistično obdelava podatke in sistematično poveže faktorje (vhodne, neodvisne spremenljivke, napovedni dejavniki) in odzive (izhodne, odvisne spremenljivke, opazovani pojavi) preko matematičnega regresijskega modela, ki je lahko linearna ali polinomska funkcija. To imenujemo analiza povezanosti – regresijska analiza (slika 6). Program izvede analizo variance (ANOVA – *analysis of variance*), ki primerja pojasnjeno variabilnost vzorca z nepojasnjeno s pomočjo F-testa.



Slika 6: Shematični prikaz faktorjev, sistema in odzivov v regresijski analizi.

Cilj regresijske analize je prileganje matematične funkcije empiričnim podatkom z linearno regresijo. Z njeno pomočjo želimo določiti odnos med faktorji in odzivi ter napovedati vrednost odvisne spremenljivke pri določeni vrednosti neodvisne spremenljivke. Če proučujemo odzive na eni strani in več faktorjev na drugi strani, gre za multivariatno analizo. Izraza ne smemo zamenjati za multiplo linearno regresijo (MLR – *multiple linear regression*), pri kateri proučujemo vpliv več različnih odvisnih spremenljivk. Enačba multiplega regresijskega modela je sledeča: $y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p + \varepsilon$, pri čemer so $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ koeficienti korelacije, ε pa je napaka.

Namen drugega laboratorijskega sklopa je bil določiti faktorje, ki značilno vplivajo na fizikalne lastnosti tablet. To lahko določimo s pomočjo regresijskih koeficientov korelacije (r) modela, ki nam jih program poda. Regresijski koeficienti nam povejo, v kolikšni meri in na kakšen način določen faktor vpliva na odziv. Pozitivna vrednost regresijskega koeficienta pomeni, da faktor pripomore k povečanju odziva, negativna vrednost pa k znižanju odziva. Pomemben je tudi interval napake, ki predstavlja negotovost posameznega koeficienta

korelacije. Je območje, v katerem se z dano gotovostjo (ponavadi 95 %) nahaja koeficient korelacije.

Veljavnost oz. kakovost modela ocenimo s pomočjo:

- **koeficienta determinacije/določenosti** – R^2 , ki nam pove tesnost prileganja vzorca regresijski premici. Izraža pravilno napovedan del variance, torej delež celotne variance odvisne spremenljivke, ki je pojasnjen z variiranjem neodvisne spremenljivke. Če je R^2 enak 1, se nahajajo vse točke na premici.
- **korelacijskega koeficienta prečnega preverjanja** – Q^2 , ki nam pove, kako dobra je napoved modela (koliko celotne variance odvisne spremenljivke lahko napovemo z modelom). Poda nam torej napovedno moč modela. Program ga izračuna z metodo navzkrižnega preverjanja.

Za veljaven model želimo, da sta oba koeficienta čim bližje vrednosti 1. Vrednosti, višje od 0,9, predstavljajo odličen model, vrednosti med 0,6–0,9 pa dober model z dobro napovedno močjo. Poleg tega je za dober model potrebno še, da sta vrednosti za R^2 in Q^2 čim bližji.

Z DoE lahko določimo glavne vplive (*main effects*) faktorjev, ki nam povejo, kako en faktor vpliva na spremembo v odzivu, in interakcijske vplive (*interaction effects*), ki nam povejo, kako več faktorjev skupaj vpliva na odziv (39) (40).

4 EKSPERIMENTALNO DELO

Eksperimentalni del magistrske naloge razdelimo v tri vsebinske sklope. Dva sklopa sta potekala na laboratorijskem nivoju in en na industrijskem nivoju proizvodnje tablet. Masa in oblika tablet se je med različnimi sklopi poskusov razlikovala, masni deleži komponent v tableti pa so ostali enaki pri vseh treh sklopih (preglednica III). Delež ZU je bil v vsaki tableti 94,34 %, delež veziva 4,72 %, Mg stearata pa 0,94 %.

Preglednica III: Mase in oblike tablet ter vstopajoči Mg stearat v posameznih sklopih poskusov.

	Prvi laboratorijski sklop	Drugi laboratorijski sklop	Industrijski nivo proizvodnje
Masa tablete (mg)	901 mg	1060 mg	901 mg
Oblika tablete	Okrogla	Ovalna	Okrogla
Mg stearat, ki vstopa v zmes za tabletiranje	Mg stearat 3	Mg stearat 1 in 2	Mg stearat 2

4.1.1 Prvi laboratorijski sklop tabletiranja

V prvem sklopu poskusov smo na laboratorijskem nivoju vrednotili vpliv časa vmešavanja Mg stearata v zmes za tabletiranje in časa zadrževanja tabletne zmesi v polnilnem sistemu na trdnost, krušljivost, podaljšano krušljivost, razpadnost in sproščanje učinkovine iz tablete (preglednica IV). V ta sklop poskusov je vstopal Mg stearat 3.

Preglednica IV: Pregled neodvisnih spremenljivk in odzivov v prvem laboratorijskem delu.

Neodvisna spremenljivka	Čas vmešavanja Mg stearata v zmes za tabletiranje	Nastavljena hitrost tabletiranja * (tablet na uro)	Dejanska hitrost izdelave tablet (tablet na uro)	Število kompletov pečatov vstavljenih v tabletirko	Merjen odziv
Čas vmešavanja Mg stearata v zmes za tabletiranje	0,5 min	~ 59.600	~ 13.000	4	Trdnost, krušljivost, podaljšana krušljivost, razpadnost in sproščanje učinkovine iz tablete
	1,0 min				
	2,0 min				
	10,0 min				
Čas zadrževanja tabletne zmesi v polnilnem sistemu	1 min	~30.700	~ 1700	1	

* Hitrost izdelave tablet, če imamo vstavljene vse komplete pečatov, kar znaša 18 kompletov pečatov.

V tem sklopu poskusov smo uporabili eno serijo zrnc, ki smo jo razdelili na pet podserij. Pri štirih podserijah smo variirali čas vmešavanja Mg stearata (preglednica IV). Pri vseh podserijah mešanja smo nastavili hitrost vrtenja mešalnika na 14 obratov na minuto. Pri peti podseriji pa smo Mg stearat vmešavali eno minuto (14 obratov na minuto) in podaljšali čas zadrževanja tabletne zmesi v polnilnem sistemu tako, da smo zamenjali število v tabletirko vstavljenih pečatov iz štirih kompletov v enega. Hkrati pa smo za približno polovico znižali hitrost vrtenja tabletirne mizice. Hitrost izdelave tablet je bila tako nižja zaradi manjšega števila vstavljenih pečatov in znižane hitrosti vrtenja tabletirne mizice. Znašala je okrog 1700 tablet na uro. Pri vseh ostalih vzorcih smo tabletirali pri hitrosti izdelave tablet okrog 13.000 tablet na uro. Vse tabletne vzorce smo tabletirali pri enakih nastavitvah na tabletirki (sila predpritiska, sila glavnega pritiska, hitrost vrtenja vetrnic v polnilnem sistemu).

Preglednica V: Masni pretok zmesi za tabletiranje v odvisnosti od hitrosti izdelave tablet.

Število pečatov	4	1
Hitrost izdelave tablet	~ 13.000 tablet na uro	~ 1700 tablet na uro
Pretok zmesi za tabletiranje	~ 195 g/min	~ 26 g/min

Če vstavimo v tabletirko en pečat namesto štirih in hkrati znižamo hitrost vrtenja tabletirne mizice, se masni pretok zmesi za tabletiranje približno zmanjša za faktor 7,6. Tako dosežemo počasnejšo porabo zmesi za tabletiranje na časovno enoto in s tem daljši čas zadrževanja tabletne zmesi v polnilnem sistemu. Hkrati se poveča tudi rezidualni čas stiskanja tablete, kar se lahko odraža na trdnosti tablet.

4.1.2 Drugi laboratorijski sklop tabletiranja

4.1.2.1 Načrtovanje eksperimentov

V prvem koraku tega laboratorijskega sklopa smo pred začetkom praktičnega dela načrtali potek poskusa po eksperimentalnem načrtu (DoE). Uporabili smo faktorski eksperimentalni načrt. Namen poskusov je bil proučiti, ali hitrost vrtenja vetrnic vpliva na vmešavanje Mg stearata in spreminjanje hidrofobnosti zmesi za tabletiranje ter posledično na lastnosti nastalih tablet. Če vpliva, nas je zanimalo, kako vpliva ter ali je ta vpliv odvisen tudi od lastnosti zrnc in Mg stearata.

Definirali smo faktorje oziroma neodvisne spremenljivke, ki smo jih variirali med poskusi, in njihove nivoje ter nastavitve.

Factors							
	Name	Abbr.	Units	Type	Settings	Transform	Precision
1	Vetrnice	Vetrn	obradi/minuto	Quantitative	13 to 101	None	2,2
2	MgSt SSA	SSAMg	m ² /g	Quantitative	3,28 to 6,8	None	0,088
3	Zrnca SSA	SSAZr	m ² /g	Quantitative	0,0436 to 0,0536	None	0,00025

Slika 7: Faktorji in njihove nastavitve v regresijski analizi.

Nazadnje smo določili odzive, ki jih bomo proučevali. S pomočjo programske opreme Modde® smo želeli določiti faktorje, ki značilno vplivajo na odzive v našem sistemu, torej na trdnost, podaljšano krušljivost in razpadnost tablet. Začrtali smo faktorski načrt, v katerem smo variirali vstopni Mg stearat (dva nivoja in srednja točka), zrnca (dva nivoja in srednja točka) ter hitrost vrtenja vetrnic polnilnega sistema (pet nivojev). Faktorji, katerih vpliv smo v DoE vrednotili, so specifična površina Mg stearata, specifična površina zrn in hitrost vrtenja vetrnic.

Preglednica VI: Pregled faktorjev, njihovih poimenovanj v programu Modde®, faktorskih nivojev in odzivov.

Faktorji	Poimenovanje faktorja in okrajšava poimenovanja v programu Modde®	Faktorski nivoji	Odzivi
Specifična površina Mg stearata	MgSt SSA, MgStS	2	Trdnost, podaljšana krušljivost in razpadnost tablet
Specifična površina zrn	Zrnca SSA, ZrnS	2	
Hitrost vrtenja vetrnice v polnilnem sistemu	Vetrnice, Vetrn	5	

4.1.2.2 Granuliranje, priprava zmesi za tabletiranje in tabletiranje

V tem sklopu laboratorijskih poskusov smo ločeno granulirali dve različni šarži ZU. Tako smo dobili zrnca A in zrnca B z različno porazdelitvijo velikosti delcev in različno specifično površino delcev. Obe seriji zrn smo razdelili na polovico, vsako polovico smo lubricirali z dvema različnima Mg stearatoma: 1 in 2. Dobili smo torej štiri različne tabletne zmesi, vsake okoli 1 kg, katerih sestava je prikazana v preglednici VII. Nazadnje smo pripravili še zmes za tabletiranje C, ki je nastala iz 150 g zrn A in 150 g zrn B, pomešanih z Mg stearatoma 1 in 2 (vsakega polovico). Vmešavanje Mg stearata je potekalo v bikonusnem mešalniku Erweka eno minuto pri hitrosti 14 obratov na minuto za vse tabletne zmesi.

Preglednica VII: Vstopajoča zrnca in Mg stearat v posamezne vzorce tablet.

Oznaka vzorca zmesi za tabletiranje in tablet	Vstopajoča zrnca	Vstopajoči Mg stearat
A1	Zrnca A	Mg stearat 1
A2	Zrnca A	Mg stearat 2
B1	Zrnca B	Mg stearat 1
B2	Zrnca B	Mg stearat 2
C	Zrnca A + Zrnca B	Mg stearat 1 + Mg stearat 2

Pri štirih podserijah tabletiranja ($X = A1, A2, B1, B2$) smo tablete stisnili s silo glavnega pritiska 25 kN, silo predpritiska 7,5 kN, hitrost izdelave tablet pa je znašala okvirno 3350 tablet na uro. V tabletirko sta bila vstavljena dva kompleta pečatov. Pri tabletiranju vsake zmesi smo postopno višali hitrost vrtenja vetrnice v polnilnem sistemu s 13 obratov na minuto na 101 obrata na minuto. Tako so nastali vzorci od X-F01 do X-F05 (preglednica VIII). Pri vzorcu zmesi za tabletiranje C smo tabletirali samo pri treh hitrostih vrtenja vetrnice (C-F01, C-F03 in C-F05).

Tabletne zmesi A2, B1 in B2 smo vzorčili neposredno iz polnilnega sistema pred začetkom tabletiranja, po tabletiranju vzorca X-F01, X-F05 in po končanem tabletiranju celotne tabletne zmesi. Iz teh zmesi smo kasneje stisnili ploščice, ki smo jim določili stični kot z vodo z metodo sedeče kapljice.

Preglednica VIII: Hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema pri katerih so nastali vzorci tablet ($X = A1, A2, B1, B2, C$).

Tabletni vzorec	Stopnja vrtenja vetrnic polnilnega sistema nastavljena na tabletirki	Hitrost vrtenja vetrnice polnilnega sistema (obradi/min)
X-F01	3,0	13
X-F02	3,5	33
X-F03	4,0	46
X-F04	5,0	71
X-F05	6,0	101

4.1.2.3 Statistična obdelava podatkov

Rezultate vrednotenja tablet (trdnost, podaljšana krušljivost in razpadnost) smo vpisali v preglednico faktorskega načrta v programu Modde® (preglednica IX).

Preglednica IX: Preglednica faktorskega načrta z vrednosti vseh faktorjev in odzivov v programu Modde®.

Št. poskusa	Sklop poskusov	Ime poskusa	Vetrnice (obraci/min)	MgSt SSA (m ² /g)	Zrnca SSA (m ² /g)	Podalj. krušljiv. (%)	Trdnost (N)	Razpadnost (min)
1	1	A2-F01	13	6,80	0,0536	0,52	235,5	7,95
2		A2-F02	33	6,80	0,0536	0,36	242,3	8,42
3		A2-F03	46	6,80	0,0536	0,58	233,6	8,73
4		A2-F04	71	6,80	0,0536	0,50	230,5	9,51
5		A2-F05	101	6,80	0,0536	0,46	227,8	10,35
6	2	B2-F01	13	6,80	0,0436	0,44	253,3	8,55
7		B2-F02	33	6,80	0,0436	0,58	247,9	8,62
8		B2-F03	46	6,80	0,0436	0,48	236,5	8,60
9		B2-F04	71	6,80	0,0436	0,68	235,2	9,21
10		B2-F05	101	6,80	0,0436	0,51	239,7	9,85
11	3	A1-F01	13	3,28	0,0536	0,47	262,8	8,71
12		A1-F02	33	3,28	0,0536	0,48	265,7	10,29
13		A1-F03	46	3,28	0,0536	0,52	265,3	10,30
14		A1-F04	71	3,28	0,0536	0,57	262,6	11,43
15		A1-F05	101	3,28	0,0536	0,58	255,7	11,10
16	4	B1-F01	13	3,28	0,0436	0,60	245,4	8,76
17		B1-F02	33	3,28	0,0436	0,61	250,5	8,86
18		B1-F03	46	3,28	0,0436	0,62	250,1	8,90
19		B1-F04	71	3,28	0,0436	0,70	241,0	9,82
20		B1-F05	101	3,28	0,0436	0,74	235,8	10,50
21	5	C-F01	33	5,04	0,0486	0,57	263,4	8,43
22		C-F02	46	5,04	0,0486	0,71	261,9	8,38
23		C-F03	101	5,04	0,0486	0,57	257,7	9,24

Za regresijsko analizo smo uporabili metodo MLR (*multiple linear regression*), ki iz naših podatkov preračuna regresijske modele. Odstranili smo faktorje, ki so imeli nizek koeficient korelacije, in tiste faktorje, ki so imeli koeficient korelacije s širšim intervalom napake od samega koeficienta korelacije. Tako smo modele izboljšali (*model refinement*) (39).

4.1.2.4 Določanje stičnih kotov

Iz zrnca, zmesi za tabletiranje in Mg stearatov, ki so vstopali v tabletne zmesi, smo stisnili ploščice z gladko, ravno površino s pomočjo ročne hidravlične stiskalnice. Masa zrnca, tabletne zmesi oz. Mg stearata, iz katerih smo pripravili ploščice, je znašala 0,2 g. Ploščice Mg stearata smo stisnili na ročni hidravlični stiskalnici pri obremenitvi sedem ton, zrnca in zmes za tabletiranje pa pri obremenitvi pet ton. Na ploščice smo s pomočjo naprave za merjenje stičnega kota DSA 100 kanili 1 µl izbrane kapljevine. Pri vzorcih zrnca in zmesi za tabletiranje smo uporabili vodo. Pri vzorcih Mg stearata smo uporabili dve tekočini z znano

površinsko napetostjo: vodo in dijodometan. Še preden se je kapljica dotaknila površine vzorca, smo pričeli s snemanjem vzorca. Posnetke kapljice smo obdelali s programom Drop Shape Analysis, ki določi stične kote kapljevine in trdnine v odvisnosti od časa. Uporabljena metoda določanja stičnega kota je bila CIR (*circle fitting method*).

4.1.3 Industrijski nivo tabletiranja

Tudi na industrijskem nivoju proizvodnje tablet smo pripravili zrnca v vrtničnoslojnem granulatorju, zrnca pa smo pomleli na mlinu kladivarju. Vrednost IPS zrnca je znašala 1,5 %. Z Mg stearatom smo jih pomešali v mešalniku pri hitrosti devet obratov na minuto. V to šaržo je vstopal Mg stearat 2, ki smo ga uporabili tudi v drugem sklopu laboratorijskega dela. Tako smo dobili 262,5 kg zmesi za tabletiranje. Tabletirali smo na tabletirki z vstavljenimi 43 kompleti pečatov. Zanimal nas je vpliv hitrosti tabletiranja in hitrosti vrtenja vetrnic v polnilnem sistemu na trdnost, krušljivost, podaljšano krušljivost in razpadnost tablet.

Preglednica X: Pregled spremenljivk, ki smo jih variirali, in merjenih odzivov na industrijskem nivoju tabletiranja.

Spremenljivka	Merjen odziv
Hitrost tabletiranja	Trdnost, krušljivost, podaljšana krušljivost in razpadnost tablet
Hitrost vrtenja vetrnice v polnilnem sistemu	

V preglednici XI so predstavljeni ključni parametri tabletiranja za vzorce izdelane na industrijski proizvodni ravni.

Preglednica XI: Ključni parametri tabletiranja na proizvodnem nivoju izdelave tablet.

Oznaka vzorca	Hitrost izdelave tablet (×1000 tablet na uro)	Hitrost vrtenja vetrnic (obraci na minuto)	Sila glavnega pritiska (kN)	Sila predpritiska (kN)
H01	100	20	15	2
H02		40	20	7
H03		60		
H04		80		
H05		100		
T01	100	90	20	7
T02			25	
T03			31	
H06	150	40	21	7
H07		60	25	
H08		80		
H09		100		
H10		120		
H11	50	20	25	7
H12		50		
H13		90		
H14		110		

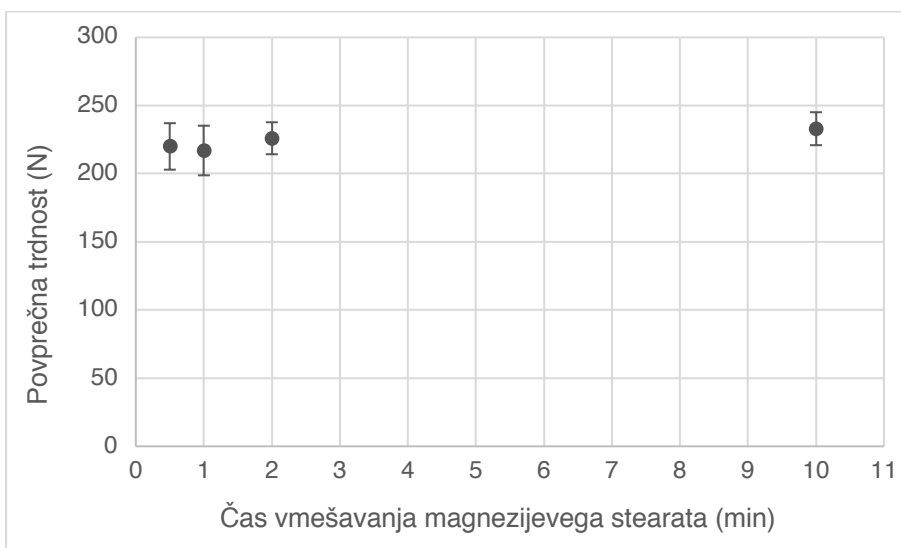
5 REZULTATI IN RAZPRAVA

5.1 Prvi laboratorijski sklop

V prvem sklopu laboratorijskega dela smo želeli na laboratorijskem nivoju proučiti vplive priprave zmesi za tabletiranje in procesne parametre samega tabletiranja na fizikalne lastnosti tablet in sproščanje ZU iz tablete. Variirali smo čas vmešavanja Mg stearata v tabletno zmes v bikonusnem mešalniku pri konstantnih obratih mešalnika 14 obratov na minuto in čas zadrževanja tabletne zmesi v polnilnem sistemu.

5.1.1 Vpliv časa vmešavanja Mg stearata na trdnost tablet

Najprej smo proučili vpliv časa vmešavanja Mg stearata na trdnost tablet (slika 8). V literaturi namreč večkrat omenjajo, da se trdnost tablet zmanjša, če je Mg stearat bolj vmešan v zmes za tabletiranje. Ta vpliv se izrazi predvsem, če zmes za tabletiranje pri povišani sili pri tabletiranju v večji meri plastično deformira in ne fragmentira (22).

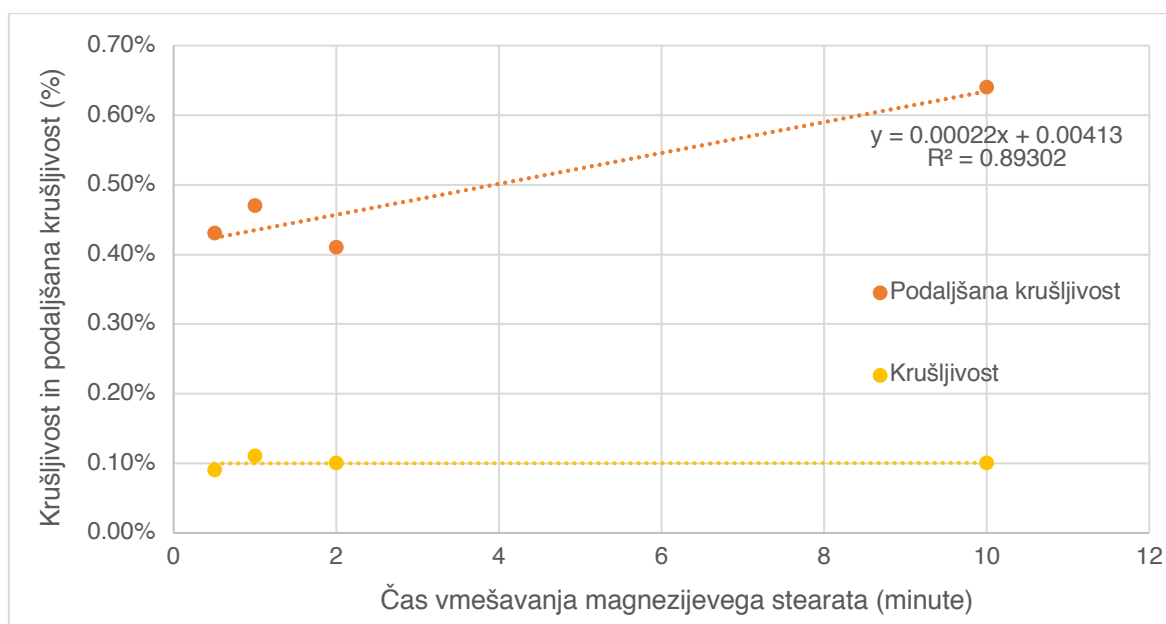


Slika 8: Vpliv časa mešanja zrnca z Mg stearatom na trdnost tablet.

Trdnost tablet se s časom vmešavanja Mg stearata v bikonusnem mešalniku ne spreminja značilno. Trdnosti vseh izdelanih tablet se gibljejo okoli 220 N. Sklepamo lahko, da se delci proučevane zmesi za tabletiranje (zrnca) pri stiskanju v tablete ne deformirajo plastično, ampak da v večji meri fragmentirajo. Tako se tvorijo nove površine, ki niso obdane z drsilom, in se zato zrnca med seboj dobro povežejo v kompakat, neodvisno od vmešanosti Mg stearata.

5.1.2 Vpliv časa vmešavanja Mg stearata na krušljivost in podaljšano krušljivost tablet

Krušljivost tablet ostaja s podaljševanjem časa mešanja Mg stearata v zmes za tabletiranje enaka in znaša okrog 0,10 % (slika 9). Podaljšana krušljivost tablet pa je višja, če mešamo Mg stearat s tabletno zmesjo dalj časa (10 minut). To pomeni, da so zrnca v tableti slabše povezana, če jih dalj časa mešamo z Mg stearatom. Z daljšim časom mešanja se namreč poveča obdanost zrn z Mg stearatom, ki poslabša povezave med zrci med stiskanjem tablete. Pri testiranju podaljšane krušljivosti so tablete izpostavljene mehanskim obremenitvam daljši čas kot pri testiranju krušljivosti, zato je testiranje podaljšane krušljivosti boljši pokazatelj mehanske odpornosti tablet. Podaljšanje časa mešanja s pol minute na dve minuti nima značilnega vpliva na podaljšano krušljivost tablet, opažene razlike lahko pripišemo variabilnosti med tabletami in variabilnosti metode. Glede na koeficient naklona regresijske premice se pri podaljšanju časa vmešavanja Mg stearata na 10 minut podaljšana krušljivost tablet poveča za vrednost 0,22 % (z vrednosti 0,42 % na vrednost 0,64 %).



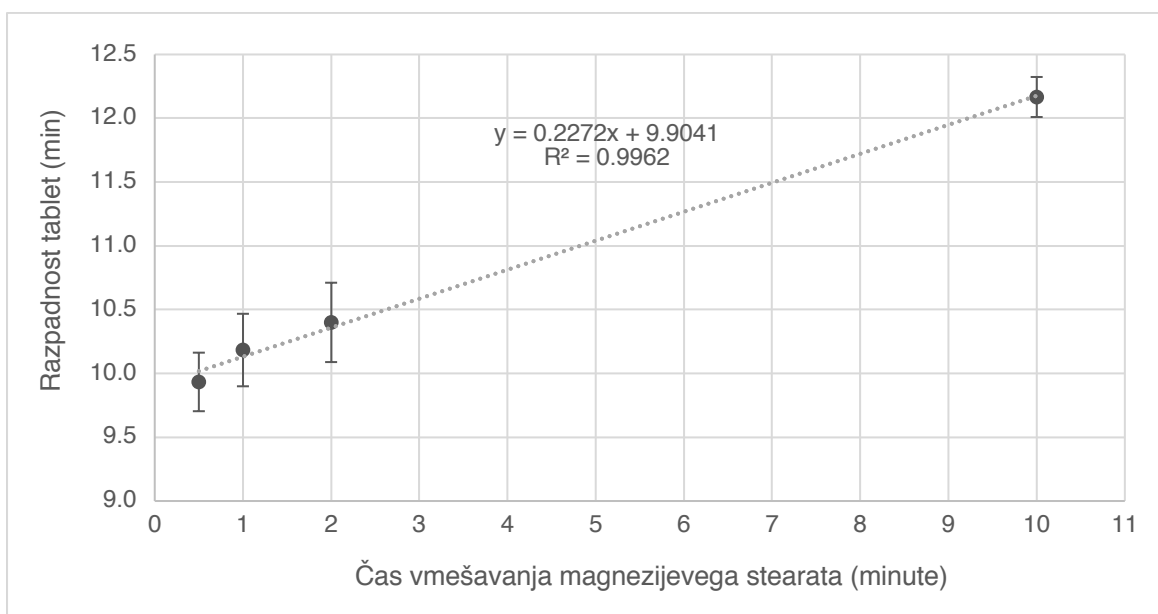
Slika 9: Vpliv časa vmešavanja Mg stearata na krušljivost in podaljšano krušljivost tablet.

Vpliv Mg stearata na slabšo povezanost primarnih delcev (zrn) se ne kaže na trdnosti tablet, saj se trdnost ne spreminja s časom vmešavanja Mg stearata (slika 8).

5.1.3 Vpliv časa vmešavanja Mg stearata na razpadnost tablet

Zanimal nas je tudi vpliv časa vmešavanja Mg stearata na čas razpadnosti tablet. Glede na literaturne podatke smo pričakovali, da se razpadnost tablet z večjo vmešanostjo Mg stearata podaljša. Vzrok je hidrofobizacija površin zrn, zato voda težje omoči tablete, ki posledično počasneje razpadejo.

Z grafa na sliki 10 je razvidno, da se razpadnost tablet podaljša, če dalj časa mešamo Mg stearat v zmes za tabletiranje. Če podaljšamo čas mešanja v bikonusnem mešalniku s pol minute na 10 minut, se čas razpadnosti podaljša za približno dve minuti, kar predstavlja 20 %. Regresijska premica je linearna in ima visok koeficient ujemanja ($R^2 = 0,9962$). Čas razpadnosti se glede na koeficient regresijske premice podaljša za približno 14 sekund za vsako 1 minuto podaljšanja časa vmešavanja.



Slika 10: Vpliv časa vmešavanja Mg stearata v bikonusnem mešalniku na razpadnost tablet.

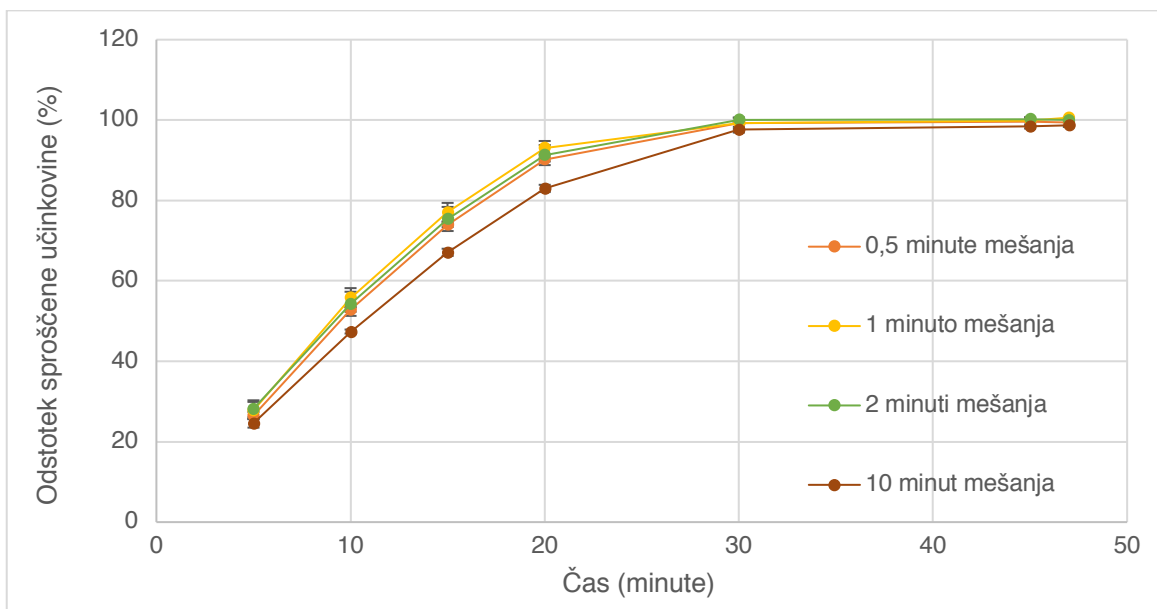
Pri dodatku Mg stearata zrnem je pomembno, da izberemo optimalen čas vmešavanja Mg stearata v tabletno zmes. Drsilo se mora zadovoljivo vmešati v zmes za tabletiranje in se ne sme zadržati na določenih mestih. Nehomogena razporeditev Mg stearata v tabletni zmesi bi pomenila, da bi določene tablete vsebovale več Mg stearata, ki podaljša čas razpadnosti tablet in potencialno vpliva tudi na sproščanje ZU iz tablete. Po drugi strani ne sme priti do pretiranega vmešavanja Mg stearata, saj se ta z daljšim mešanjem razplasti, nastali delci manjših velikosti pa prekrijejo površino zrn. Tudi v tem primeru pride do podaljšanja časa razpadnosti tablet, saj voda takšne delce težje omoči. To je vidno na primeru tablet, katerih

tabletno zmes smo v bikonusnem mešalniku mešali 10 min. Pričakujemo lahko, da se bo vpliv Mg stearata na hidrofobizacijo površin zrn z daljšim mešanjem zrn v bikonusnem mešalniku pokazal tudi na podaljšanem sproščanju ZU iz tablete (26) (27).

Za nadaljnje laboratorijske poskuse (drugi laboratorijski sklop) smo izbrali čas vmešavanja 1 minuto v bikonusnem mešalniku.

5.1.4 Vpliv časa vmešavanja Mg stearata na sproščanje učinkovine iz tablete

Pri preskušanju sproščanja ZU iz tablete lahko na grafu sproščene ZU iz tablete v odvisnosti od časa sproščanja vidimo, da so profili sproščanja vzorcev, katerih tabletno zmes smo mešali pol minute, eno in dve minuti, primerljivi (slika 11). Sproščanje iz tablet, ki smo jih izdelali iz zmesi za tabletiranje, ki se je z Mg stearatom mešala 10 minut, je malenkost počasnejše od ostalih profilov sproščanja. Razlog je večja hidrofobnost površin zrn, ki so zaradi daljšega časa mešanja zmesi za tabletiranje v bikonusnem mešalniku bolj obdane z Mg stearatom. Izračunana vrednost f_2 za profil sproščanja vzorca tablet, katerih zmes za tabletiranje se je mešala pol minute, in profil sproščanja vzorca tablet, katerih zmes se je mešala 10 minut, znaša 62. To pomeni, da sta profila še vedno primerljiva.



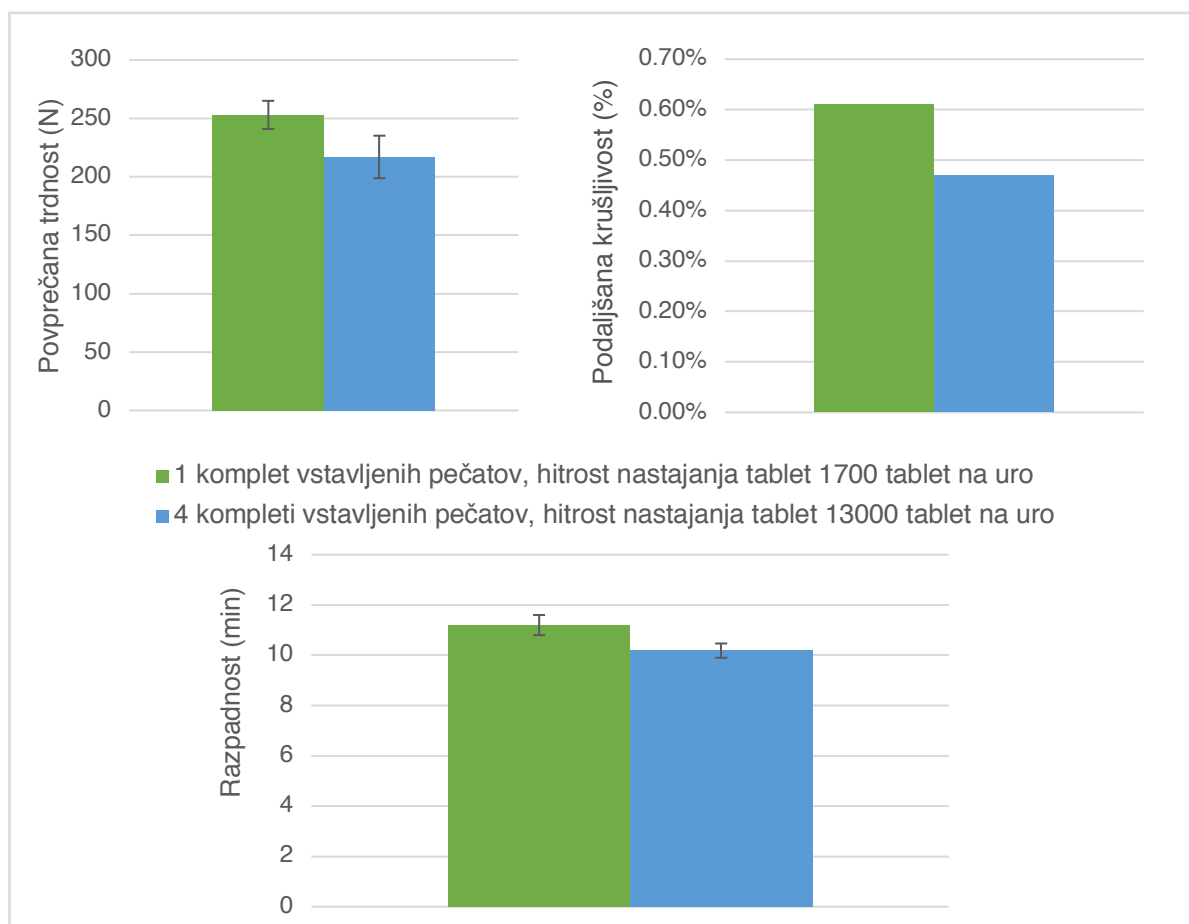
Slika 11: Vpliv časa vmešavanja Mg stearata na sproščanje ZU iz tablete.

5.1.5 Vpliv časa zadrževanja zmesi za tabletiranje v polnilnem sistemu na trdnost, krušljivost, podaljšano krušljivost in razpadnost tablet

Pri vstavljenih štirih kompletnih pečatov je hitrost izdelave tablet večja, zato se zmes za tabletiranje hitreje porablja in se manj časa zadržuje v polnilnem sistemu (preglednica XII). Podaljšana krušljivost je nižja in razpadnost krajša kot pri tabletah, ki so nastale s samo enim vstavljenim pečatom. V primeru, da v tabletirko vstavimo le en pečat, se zmes za tabletiranje dalj časa zadržuje v polnilnem sistemu, saj se počasneje porablja. Materialni pretok je pri hitrosti tabletiranja 13.000 tablet na uro 7,6-krat večji, kot če tabletiramo pri hitrosti tabletiranja 1700 tablet na uro. V polnilnem sistemu imamo vetrnice, ki rotirajo in mešajo zmes za tabletiranje. Ta proces moramo upoštevati kot dodaten korak vmešavanja Mg stearata v zmes za tabletiranje. Tablete imajo zaradi večje hidrofobnosti zmesi za tabletiranje daljši čas razpadnosti. Pričakujemo, da se bo večja hidrofobnost zmesi kazala tudi na sproščanju ZU iz tablete.

Preglednica XII: Pregled fizikalnih lastnosti tablet pri variiranju časa zadrževanja tabletne zmesi v polnilnem sistemu.

Št. vstavljenih kompletov pečatov	Nastavljena hitrost tabletiranja (tablet na uro)	Dejanska hitrost izdelave tablet (tablet na uro)	Pretok zmesi za tabletiranje (g/min)	Povprečna trdnost (N)	Krušljivost (%)	Podaljšana krušljivost (%)	Razpadnost (min)
4	59.600	~ 13.000	195	217 ± 18	0,11	0,47	10,18 ± 0,28
1	30.700	~ 1.700	26	253 ± 12	0,06	0,61	11,20 ± 0,40



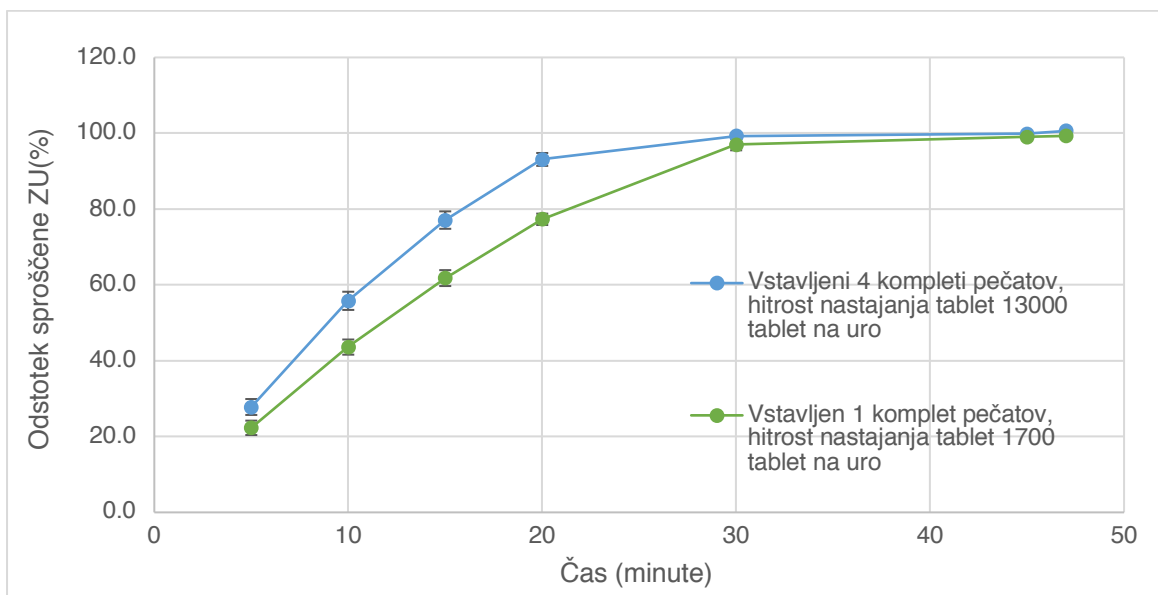
Slika 12: Vpliv časa zadrževanja zmesi za tabletiranje v polnilnem sistemu na trdnost, podaljšano krušljivost in razpadnost tablet.

Tablete, nastale iz zmesi za tabletiranje, ki se je dalj časa zadrževala v polnilnem sistemu, imajo manjšo mehansko odpornost pri testiranju podaljšane krušljivosti, krušljivost pa je primerljiva pri obeh vzorcih (slika 12). Trdnost je pri vzorcu tablet, ki je bil tabletiran z enim kompletom pečatov, višja. Tablete namreč nastajajo počasneje in se zato rezidualni čas stiskanja podaljša s približno 75 milisekund na približno 600 milisekund, zato dobimo bolj trdne kompakte.

5.1.6 Vpliv časa zadrževanja zmesi za tabletiranje v polnilnem sistemu na sproščanje ZU iz tablet

Tudi pri sproščanju ZU iz tablete je viden vpliv časa zadrževanja zmesi za tabletiranje v polnilnem sistemu (slika 13). Če imamo vstavljene 4 komplete pečatov in se matrična plošča hitreje vrti, nastajajo tablete hitreje, zmes za tabletiranje se posledično porablja hitreje in se ne zadržuje tako dolgo v polnilni enoti. Sproščanje ZU iz tablete je v tem primeru hitrejše. Če pa imamo vstavljen le en komplet pečatov in nižjo hitrost vrtenja matrične plošče, je

zmes za tabletiranje dalj časa izpostavljena strižnim silam v polnilnem sistemu. Mg stearat se intenzivneje vmeša v zmes za tabletiranje in bolje obda zrnca. V tem primeru je sproščanje ZU iz tablete počasnejše.



Slika 13: Vpliv časa zadrževanja zmesi za tabletiranje v polnilnem sistemu na sproščanje ZU iz tablet.

Vrednost f_2 za ta dva profila sproščanja je 44, kar pomeni, da si profila nista podobna. Sproščanje ZU iz tablet, ki so nastale iz zmesi za tabletiranje, ki je bila dalj časa izpostavljena strižnim silam, se značilno upočasni. Vzrok za upočasnitev sproščanja ZU iz tablete lahko pripišemo hidrofobizaciji zrn v polnilnem sistemu tabletirke zaradi dodatnega vmešavanja Mg stearata z vrtenjem vetrnic. Hidrofobizacija zrn in s tem vpliv na sproščanje ZU iz tablete sta se izkazala večja pri mešanju zmesi za tabletiranje v polnilnem sistemu tabletirke kot pri mešanju v bikonusnem mešalniku. Profila sproščanja ZU iz tablet se namreč bolj razlikujeta pri poskusu, kjer smo spreminjali čas zadrževanja zmesi za tabletiranje v polnilnem sistemu, kot pri poskusu, kjer smo spreminjali čas mešanja zmesi za tabletiranje v laboratorijskem mešalniku. Iz tega lahko sklepamo, da je mešanje v polnilnem sistemu z vetrnicami bolj intenzivno kot mešanje v bikonusnem mešalniku. Hidrofobizacija se kaže tudi v podaljšanju časa razpadnosti vzorca, torej dobro napove obnašanje tablete pri testiranju sproščanja ZU iz FO.

Iz prvega laboratorijskega sklopa lahko zaključimo, da je pomembno, koliko kompletov pečatov vstavimo v tabletirko na laboratorijskem nivoju, saj sta od tega odvisna čas zadrževanja tabletne zmesi v polnilnem sistemu in vmešanost Mg stearata v zmes za tabletiranje. Mg stearat namreč na sproščanje ZU iz tablete lahko vpliva v tej meri, da tablete

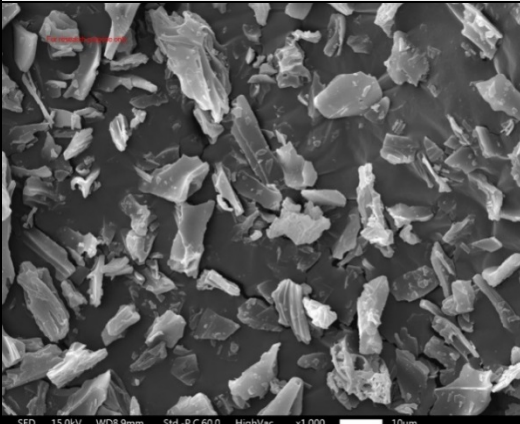
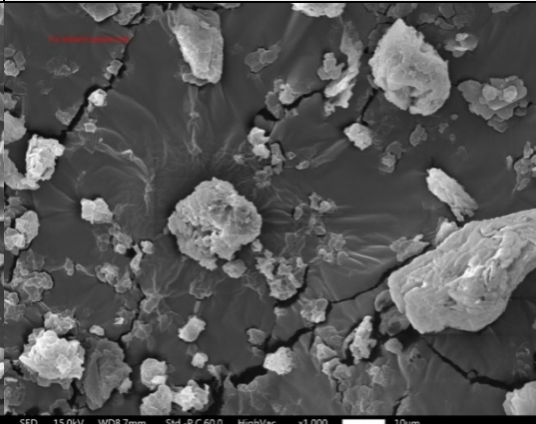
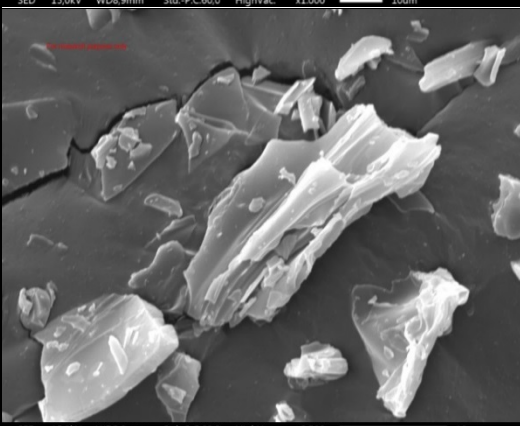
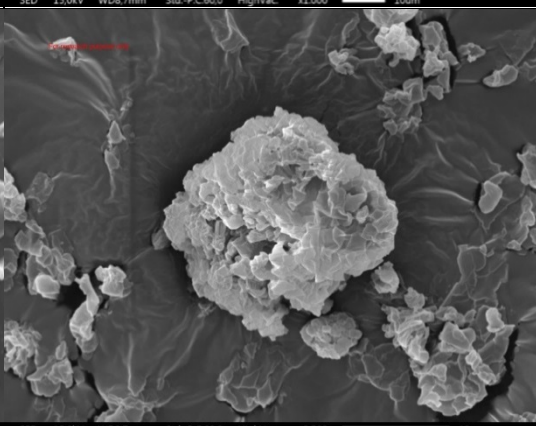
postanejo neustrezne glede na specifikacijske meje za sproščanje ZU iz tablet. Slednje je pomembno tako v poteku razvoja tabletne formulacije, saj vpliva na odločitve o sestavi formulacije ter postavitvi procesnih parametrov in v redni proizvodnji, kjer neustreznost specifikacijskim mejam pomeni neustreznost celotne šarže tablet.

5.2 Drugi laboratorijski sklop

5.2.1 Fizikalno-kemijske lastnosti Mg stearatov

Mg stearata 1 in 2 se precej razlikujeta v svojih fizikalno-kemijskih lastnostih. Na podlagi slik SEM (preglednica XIII) lahko opazimo razliko v morfologiji delcev. Mg stearat 1 se nahaja v obliki plastovitih, lamelarnih kristalov s praviimi ploskvami. Delci Mg stearata 2 so v obliki agregatov globularne oblike, sestavljeni iz lističev.

Preglednica XIII: Slike SEM (povečava 1000x in 2500x) Mg stearata 1 in 2.

	Mg stearat 1	Mg stearat 2
Slika SEM (1000-kratna povečava)		
Slika SEM (2500-kratna povečava)		
Morfologija	Oblika ploščic s plastovito, lamelarno strukturo	Globularni agregati, sestavljenih iz manjših, lističastih primarnih delcev

Če Mg stearata primerjamo glede na velikost delcev (preglednica XIV), imata oba približno enako frakcijo manjših delcev in približno enako mediano velikosti delcev, Mg stearat 2 pa ima več večjih delcev (vrednost $d(0.9)$ je višja).

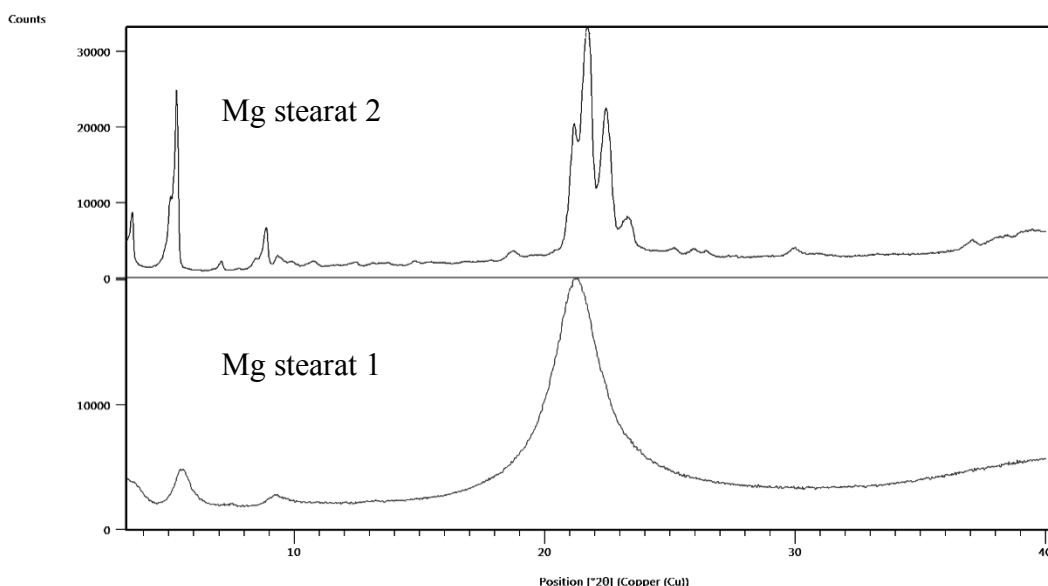
Mg stearat 2 ima tudi višjo specifično površino. Specifična površina Mg stearata je pomembna lastnost te pomožne snovi, saj je Mg stearat z višjo specifično površino načeloma bolj učinkovit pri obdajanju delcev. Vendar pa se med mešanjem tabletne zmesi specifična površina Mg stearata spreminja. Zaradi sil, ki nastanejo med mešanjem, se delci Mg stearata razlomijo in dobimo več manjših delcev. Tako postane specifična površina delcev večja. Od tega, v kolikšni meri se bodo delci razplastili, je odvisno, kako učinkovit bo Mg stearat pri obdajanju delcev. Na podlagi slik SEM lahko predpostavljamo, da bodo težje laminirali delci

Mg stearata 2, ki so v obliki agregatov. Delci Mg stearata 1 so v obliki ploščatih lamel in ne vsebujejo agregatov, zato sklepamo, da se bodo lažje razplastili (15).

Preglednica XIV: Nasipna gostota, specifična površina, porazdelitev velikosti delcev urejenost kristalne strukture ter hidratna oblika Mg stearatov.

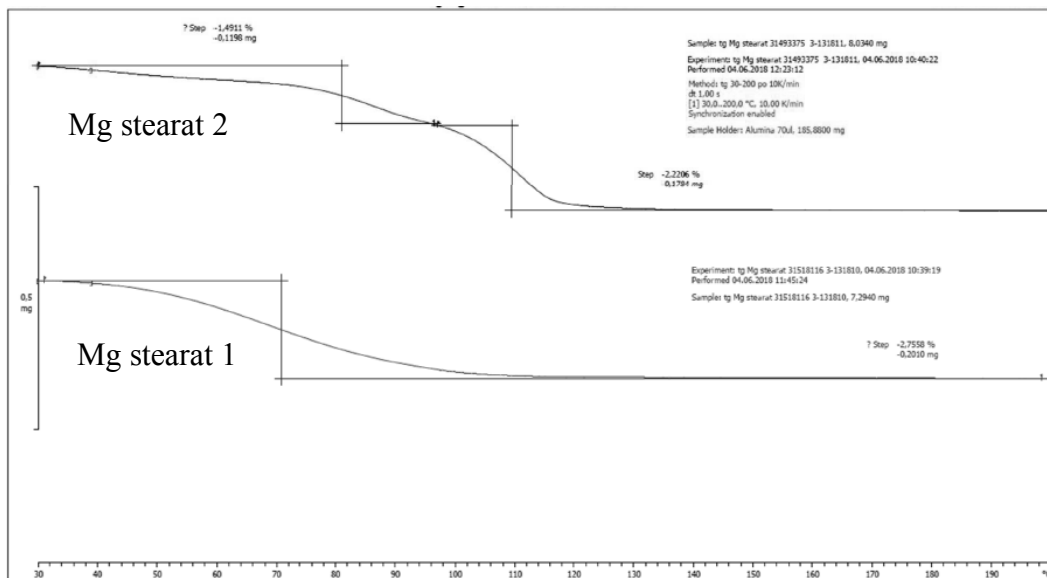
		Mg stearat 1	Mg stearat 2
Nasipna gostota		0,182 g/ml	0,208 g/ml
Specifična površina		3,28 m ² /g	6,80 m ² /g
Porazdelitev velikosti delcev	d(0.1)	4,27 µm	4,05 µm
	d(0.5)	12,73 µm	11,46 µm
	d(0.9)	31,08 µm	47,30 µm
Urejenost kristalne strukture		Manj urejena kristalna struktura	Bolj urejena kristalna struktura
Hidratna oblika		Neurejen monohidrat	Mešanica monohidrata in dihidrata

Urejenost kristalne strukture smo določili s pomočjo difraktogramov rentgenske praškovne difrakcije. Na sliki 14 je razvidno, da ima Mg stearat 2 strukturo, ki je bolj urejena, saj so na difraktogramu vidne višje, ožje in bolj definirane uklonske črte. Mg stearat 1 pa ima manj urejeno strukturo, saj ne vidimo značilnih uklonskih črt, temveč širši uklonski efekt.



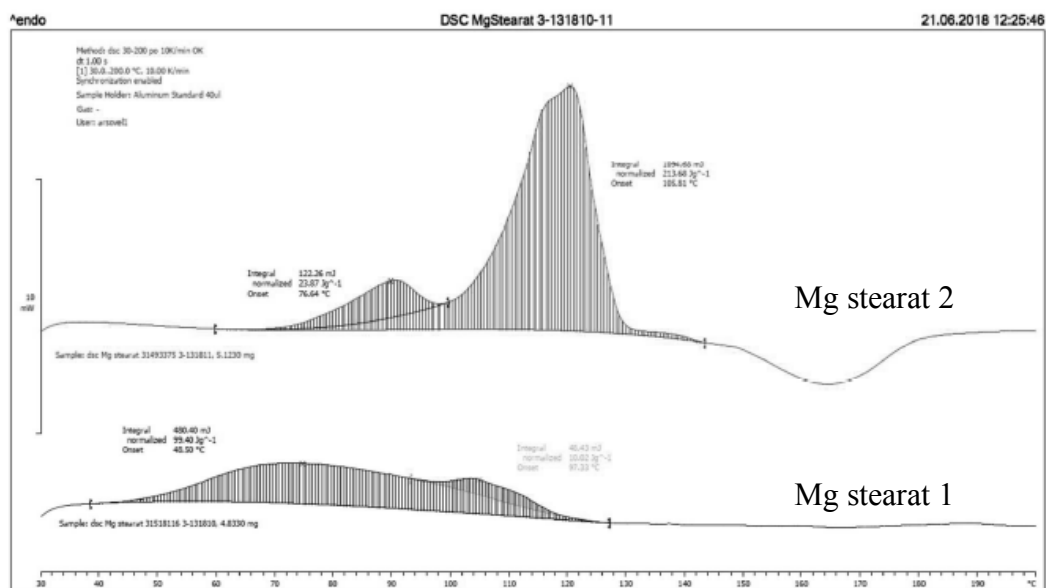
Slika 14: Rentgenska praškovna difraktograma Mg stearatov.

Na termogramu analize TG (slika 15) je razvidno, da ob segrevanju Mg stearat 2 izgublja vodo v dveh korakih. Skupna količina vode ustreza 1,3 molekulam vode na molekulo Mg stearata. Mg stearat 1 pa ob segrevanju izgublja vodo v enem koraku pri nižji temperaturi. Izgubljena količina vode ustreza 0,9 molekulam vode na molekulo Mg stearata.



Slika 15: Termogram TG analize Mg stearata 1 in Mg stearata 2.

Na termogramu DSC (slika 16) opazimo, da se pri Mg stearatu 2 zgodita dve endotermni spremembi. Prvi, manjši vrh predvidoma predstavlja dehidracijo, drugi, višji vrh pa taljenje. Na termogramu Mg stearata 1 ni izrazitih vrhov, opazimo dva razpotegnjena endotermna dogodka, ki se med seboj prekrivata in najverjetneje predstavljata izhlapevanje vode, ki mu sledi prehod v tekoče agregatno stanje brez izrazitega talilnega vrha.



Slika 16: DSC termogram Mg stearata 1 in Mg stearata 2.

Na podlagi rentgenske praškovne difrakcije, analiz DSC in TG ter literaturnih podatkov (21) smo ocenili, da je Mg stearat 1 neurejeni monohidrat, Mg stearat 2 pa mešanica dihidrata in monohidrata.

Z metodo sedeče kapljice vode in dijodometana smo želeli določiti prosto površinsko energijo obeh Mg stearatov. Rezultati so povzeti v spodnji preglednici.

Preglednica XV: Prosta površinska energija Mg stearatov 1 in 2.

	Prosta površinska energija (mN/m)	Disperzni del površinske energije (mN/m)	Polarni del površinske energije (mN/m)
Mg stearat 1	23,16	22,61	0,55
Mg stearat 2	23,41	20,88	2,53

Mg stearata 1 in 2 imata zelo podobni celokupni prosti površinski energiji. Razlikujeta pa se v njenem disperznem in polarnem prispevku. Mg stearat 1 ima zelo majhno vrednost polarnega dela proste površinske energije. Mg stearat 2 pa ima višji polarni del proste površinske energije. To nam pove, da je njegova površina bolj polarna. Vzrok je lahko to, da je Mg stearat 2 mešanica monohidrata in dihidrata, medtem ko je Mg stearat 1 monohidrat. Mogoče je tudi, da ima Mg stearat 2 več molekul Mg stearata z magnezijevim ionom obrnjenih navzven ali pa da vsebuje več polarnih primesi. Ima torej več vezavnih mest na površini delcev, saj se lahko veže tudi s polarnim delom. Tako lahko predpostavimo,

da ima Mg stearat 2 več možnosti za tvorbo dipol-dipol interakcij s kovino tabletnega orodja, z zrnici in nenazadnje tudi z vodo.

5.2.2 Fizikalno-kemijske lastnosti zrn

Velikost delcev zrn in specifično površino zrn so na oddelku za Fizikalno analitiko (Lek, Razvojni center Slovenija, Ljubljana) določili z lasersko difrakcijo. V spodnji preglednici so zbrane izmerjene fizikalno-kemijske lastnosti zrn.

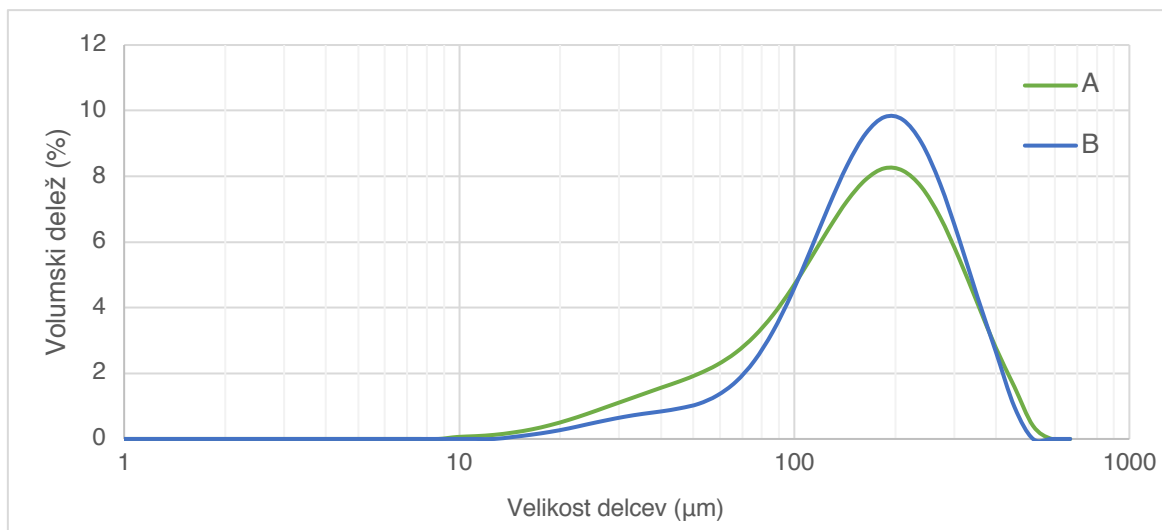
Zrnca A imajo širšo porazdelitev velikosti delcev, saj imajo nižjo vrednost $d(0.1)$, kar nam pove, da imajo večji delež manjših delcev. Prav tako imajo malo višjo vrednost $d(0.9)$, kar pomeni, da imajo nekoliko večji delež večjih delcev. To je razvidno tudi iz parametra širine porazdelitve velikosti delcev in grafičnega prikaza porazdelitve velikosti delcev, določenih z lasersko difrakcijo (slika 17).

Preglednica XVI: Pregled fizikalno-kemijskih lastnosti zrn A in B.

		Zrnca A	Zrnca B
Porazdelitev velikosti delcev	$d(0.1)$	54,07 μm	79,88 μm
	$d(0.5)$	172,11 μm	186,77 μm
	$d(0.9)$	342,90 μm	337,12 μm
Širina porazdelitve velikosti delcev		1,68	1,38
Specifična površina* (m^2/g)		0,05358	0,04355
IPS (%)		1,49	1,36
Vodna aktivnost (%)		66,00	61,00

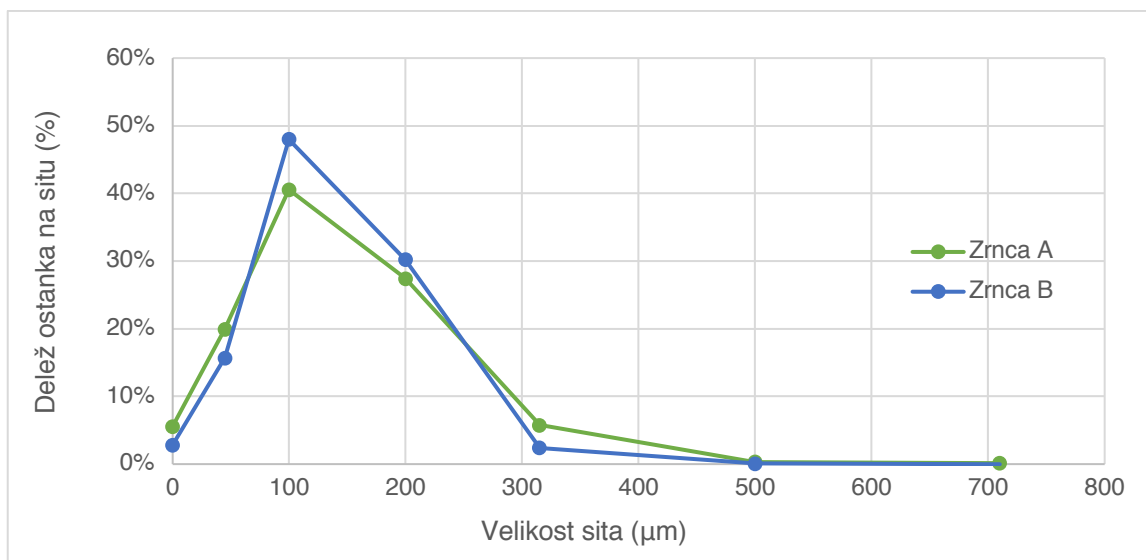
* Specifična površina izračunana na podlagi porazdelitve velikosti delcev izmerjene z metodo laserske difrakcije

Zrnca A imajo večjo specifično površino od zrn B, kar je posledica tega, da imajo zrnca A več manjših delcev. Metoda sipanja laserskega žarka, s katero smo določali specifično površino zrn, namreč le-to določi na podlagi velikosti delcev v vzorcu.



Slika 17: Porazdelitev velikost delcev zrnca A in B določena z metodo laserske difrakcije.

Velikost delcev smo določili tudi s sejalno analizo pri kateri smo dobili podobne rezultate kot pri laserski difrakcijski tehniki. Zrnca A imajo širšo porazdelitev delcev, saj imajo večjo frakcijo manjših delcev in večjo frakcijo večjih delcev v primerjavi z zrnca B.



Slika 18: Rezultati sejalne analize zrnca A in B.

5.2.3 Lastnosti zmesi za tabletiranje

Zmes A2 smo izdelali iz zrnca A, ki imajo širšo porazdelitev velikosti delcev, in Mg stearata 2, ki ima višjo specifično površino in se nahaja v obliki agregatov. Nasipna gostota zmesi A2 je višja, saj imajo zrnca A večjo drobno frakcijo, ki prispeva k boljšemu preurejanju delcev in bolj gostemu nasutju. Prav tako je zbita gostota zmesi za tabletiranje A2 višja od zbite gostote B2. Obe tabletni zmesi imata primerljive in hkrati dobre pretočne lastnosti, saj

je vrednost Carrovega indeksa blizu vrednosti 15 %. Zmesi imata primerljivo hitrost pretoka in nasipni kot. V preglednici XVII so zbrani ključni rezultati testiranja pretočnih lastnosti.

Preglednica XVII: Rezultati pretočnih lastnosti.

Tabletna zmes	Nasipni volumen (mL/50 g)	Nasipna gostota (g/mL)	Zbiti volumen (mL/50 g)	Zbita gostota (g/mL)	Carrov indeks (%)	Nasipni kot (°)	Hitrost pretoka (g/s)
A2	79,5	0,629	67,5	0,741	15,1	30,7	5,84
B2	95,5	0,524	81,5	0,614	14,7	30,6	5,72

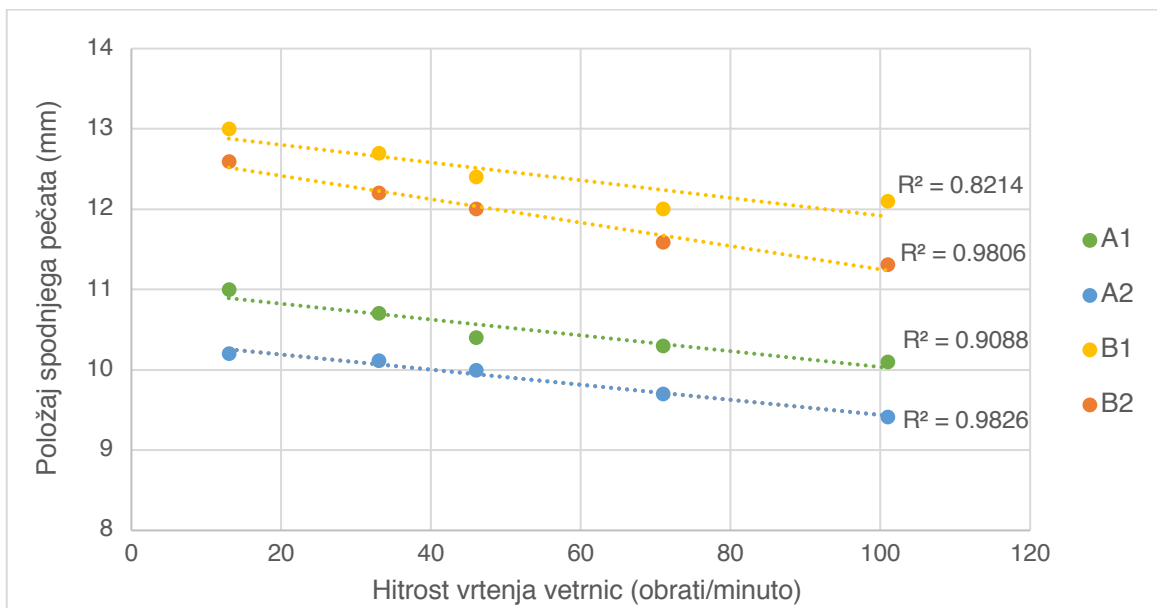
5.2.4 Vrednotenje pogojev tabletiranja in fizikalnih lastnosti tablet

5.2.4.1 Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema na položaj spodnjega pečata

Položaj spodnjega pečata je odvisen od nasipne gostote zmesi za tabletiranje. Večja kot je nasipna gostota zmesi, manjšo globino polnjenja bomo potrebovali za doseg ustrezne mase tablete. Poleg tega pa je masa tabletne zmesi, ki se vsuje v matrično vdolbino, odvisna tudi od hitrosti tabletiranja. Z višjimi hitrostmi tabletiranja se zmes za tabletiranje ne utegne vsuti dovolj hitro, da bi zadovoljivo napolnila matrično vdolbino. Zato moramo položaj spodnjega pečata nastaviti nižje ali pa uporabiti višjo hitrost vrtenja vetrnic prisilnega polnilnega sistema. Če uporabljamo prisilni polnilni sistem z vetrnicami, moramo pri višjih hitrostih vrtenja vetrnic zaradi dodatnega zgoščevanja zmesi v matrici zaradi delovanja vetrnic zmanjšati razdaljo od spodnjega pečata do ravnine matrične plošče (globino polnjenja), če želimo ohraniti enako maso tablet.

Nižjo vrednost položaja spodnjega pečata smo dosegli s tabletnima zmesema A2 in A1 iz zrnca A (slika 19). Opaženo je v skladu z izmerjeno nasipno gostoto zmesi A2, ki je višja od nasipne gostote zmesi B2. Tabletne zmesi, lubricirani z Mg stearatom 2, pa sta v obeh primerih dosegali nižje vrednosti položaja spodnjega pečata. To pomeni, da je Mg stearat 2 bolj učinkovit pri zniževanju trenja med samimi delci v tabletne zmesi. Delci se zato pri vsutju v matrično vdolbino bolj učinkovito razporedijo med seboj in dajejo višjo nasipno gostoto. Mg stearat 2 ima višjo specifično površino in je globularne oblike, kar prispeva k bolj učinkovitemu nasutju delcev tabletne zmesi. Poleg tega ima Mg stearat 2 višji polarni prispevek k prosti površinski energiji in je najverjetneje tudi zato bolj učinkovit pri

zniževanju gostote nasutja tabletne zmesi v matrični vdolbini. Tvori lahko namreč več interakcij z zrnci in tako zmanjša kohezijske sile med samimi zrnci.



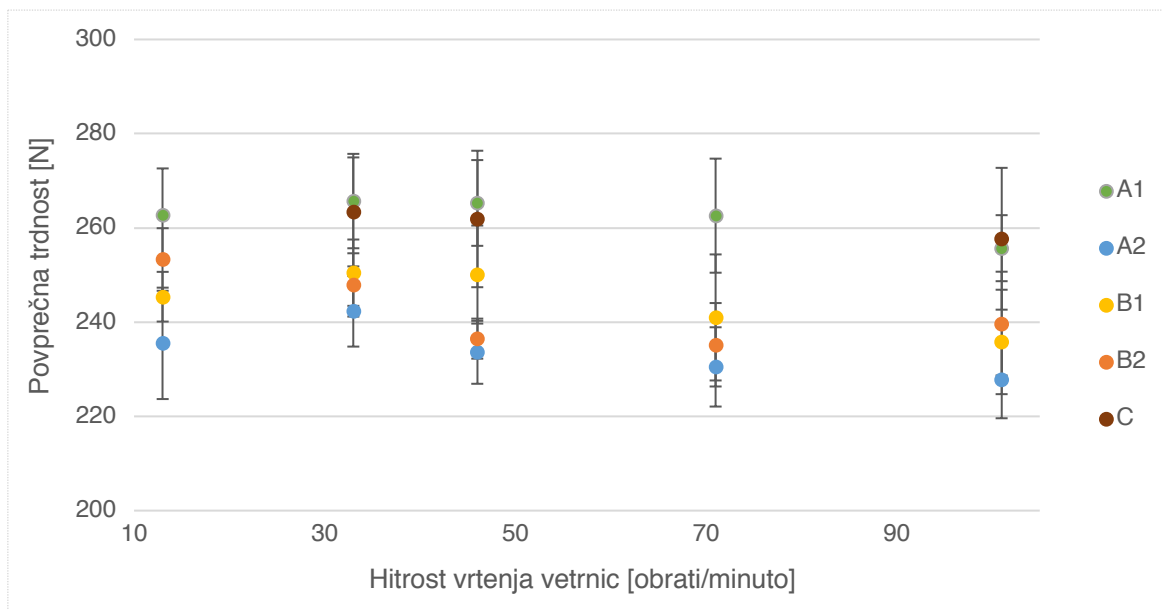
Slika 19: Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema na položaj spodnjega pečata.

S povečevanjem hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema smo za doseg predpisane mase tablete potrebovali manjšo razdaljo od spodnjega pečata do ravnine matrične plošče. Učinkovitost polnjenja matrične vdolbine in nasipna gostota tabletne zmesi v matrični vdolbini se namreč s povečevanjem hitrosti vrtenja vetrnic povečata.

5.2.4.2 Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema na trdnost tablet

Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic na trdnost tablet ni velik (slika 20). Razlike med vrednostmi so majhne, intervali napake se med seboj prekrivajo. Kaže se rahel padajoči trend, predvsem pri višjih hitrostih vrtenja vetrnice.

Z regresijsko analizo smo preverili, ali kateri od treh faktorjev (hitrost vrtenja vetrnic, specifična površina zrn ali specifična površina Mg stearata) vpliva na trdnost tablet. Izkazalo se je, da vplivata dva faktorja: specifična površina zrn in specifična površina Mg stearata, a vpliv ni značilen. Dobili smo namreč model z nizkim koeficientom determinacije ($R^2 = 0,348$) in nizkim koeficientom prečnega preverjanja ($Q^2 = 0,226$).

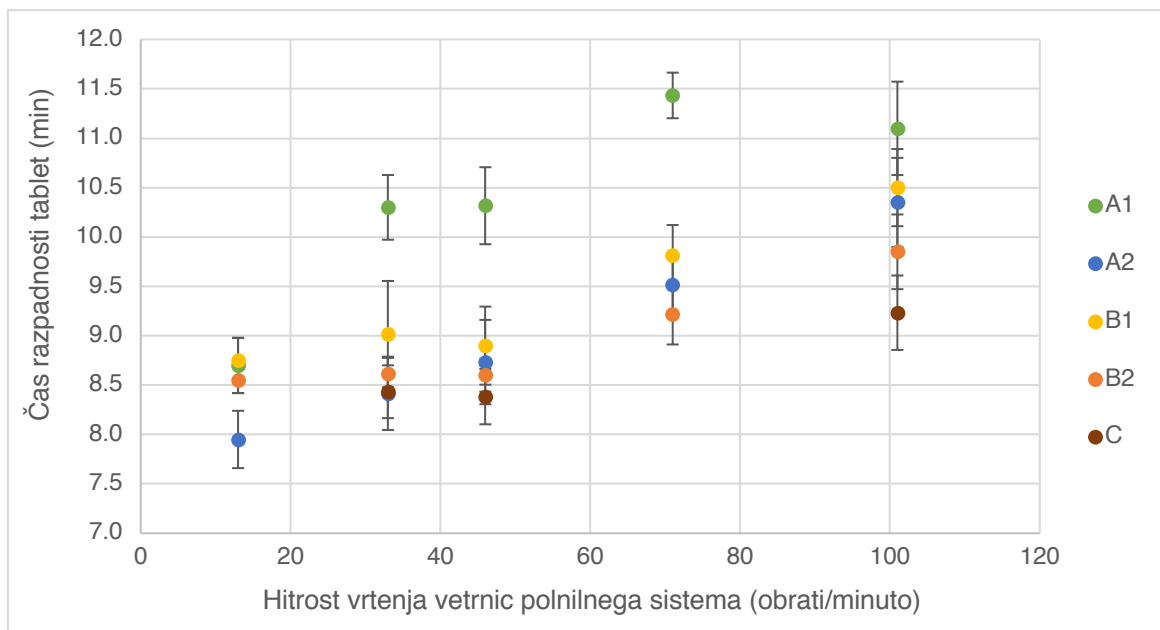


Slika 20: Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic na trdnost tablet.

5.2.4.3 Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema na razpadnost tablet

Proučiti smo želeli, kakšen vpliv ima hitrost vrtenja vetrnic polnilnega sistema tabletirke na lastnosti zmesi za tabletiranje in lastnosti samih tablet. So namreč nepogrešljiv del rotacijske tabletirke, če želimo tabletirati pri višjih hitrostih. Zanimalo nas je tudi, ali je ta vpliv odvisen od Mg stearata in zrn, ki vstopajo v tablete. Najprej smo pregledali in poskusili interpretirati rezultate, potem smo za interpretacijo uporabili še programsko opremo Modde®.

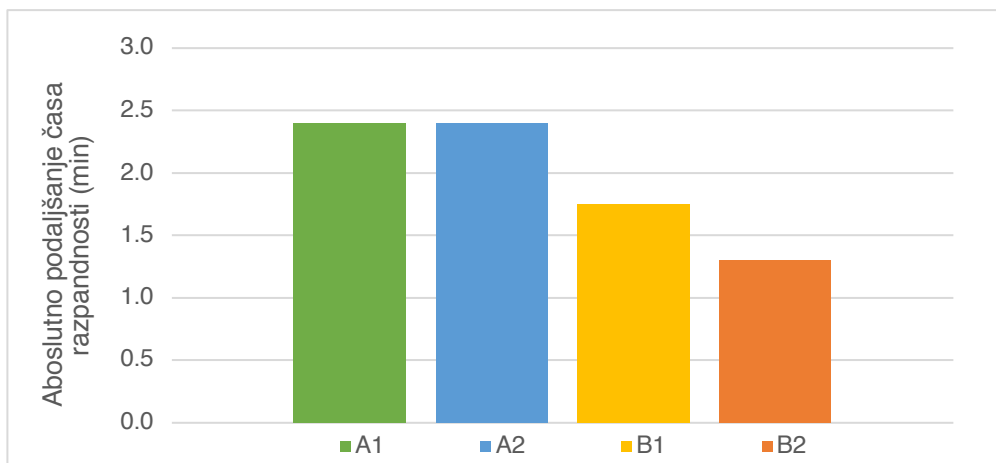
Na osnovi rezultatov, prikazanih na sliki 21, smo prišli do ugotovitve, da se čas razpadnosti tablet s povečevanjem hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema praviloma daljša. V povprečju imajo najdaljši čas razpadnosti tablete A1, ki so nastale iz tabletne zmesi A in Mg stearata 1. Tudi tablete, nastale iz zrn A, ki smo jih lubricirali z Mg stearatom 2 (A2), imajo daljši čas razpadnosti od tablet B2. Izgleda, da so zrnca A bolj občutljiva na lubrikacijo zaradi vrtenja vetrnic od zrn B, kar je v nasprotju s pričakovanim. Zrnca A imajo namreč izračunano višjo specifično površino, kar bi pomenilo, da imajo večjo površino, ki jo Mg stearat lahko zasede. Na lubrikacijo in hidrofobizacijo pa vplivata tudi morfologija in površina substratnih delcev (npr. prisotnost vdolbin, hrapavost).



Slika 21: Odvisnost časa razpadnosti tablet od hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema.

Tabletam, izdelanim iz zrnca A, se tudi absolutno podaljša čas razpadnosti bolj kot tabletam, izdelanim iz zrnca B (slika 22). To pomeni, da so zrnca A bolj dovzetna za obdajanje z Mg stearatom pri vrtenju vetrnic. Pri vzorcu A2 se razpadnost podaljša za absolutno 2 minuti in 24 sekund, če smo povečali hitrost vetrnice s 13 obratov na minuto na 101 obrat na minuto. Za ravno toliko se podaljša razpadnost tudi pri vzorcu A1, ki je lubriciran z Mg stearatom 1. Absolutno gledano je torej podaljšanje časa razpadnosti primerljivo med različnima uporabljenima Mg stearatoma.

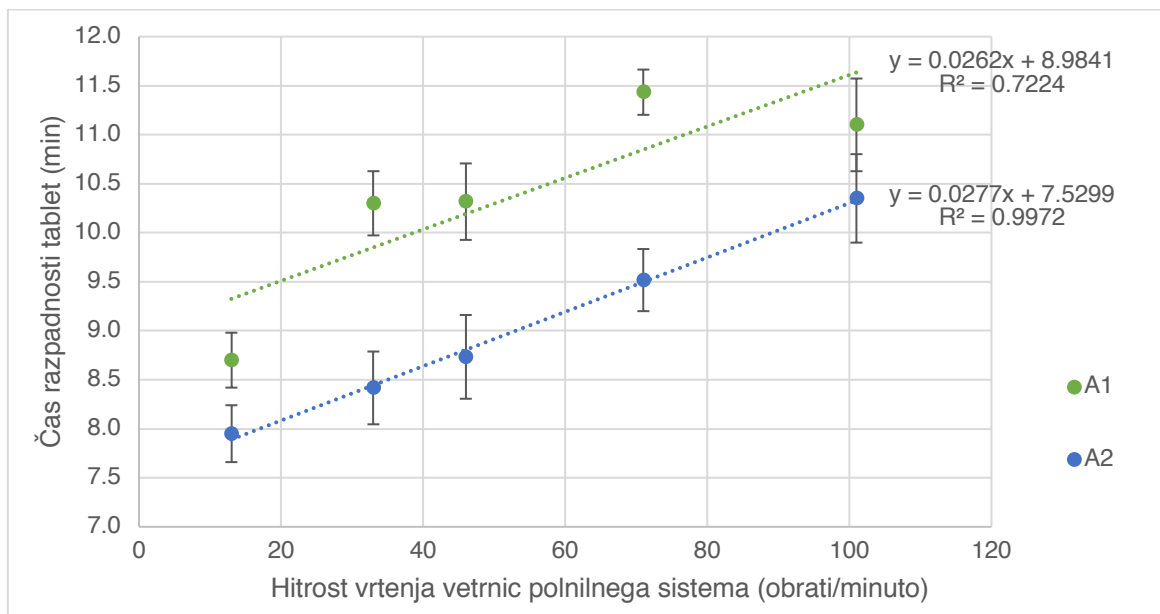
Absolutno podaljšanje razpadnosti je znašalo za vzorec B2 1 minuto in 18 sekund, če smo povečali hitrost vrtenja vetrnic s 13 obratov na minuto na 101 obrat na minuto. Pri vzorcu B1 pa se je čas razpadnosti absolutno podaljšal za 1 minuto in 45 sekund. Absolutno gledano je torej podaljšanje razpadnosti večje pri vzorcu zrnca B, ki je bil lubriciran z Mg stearatom 1.



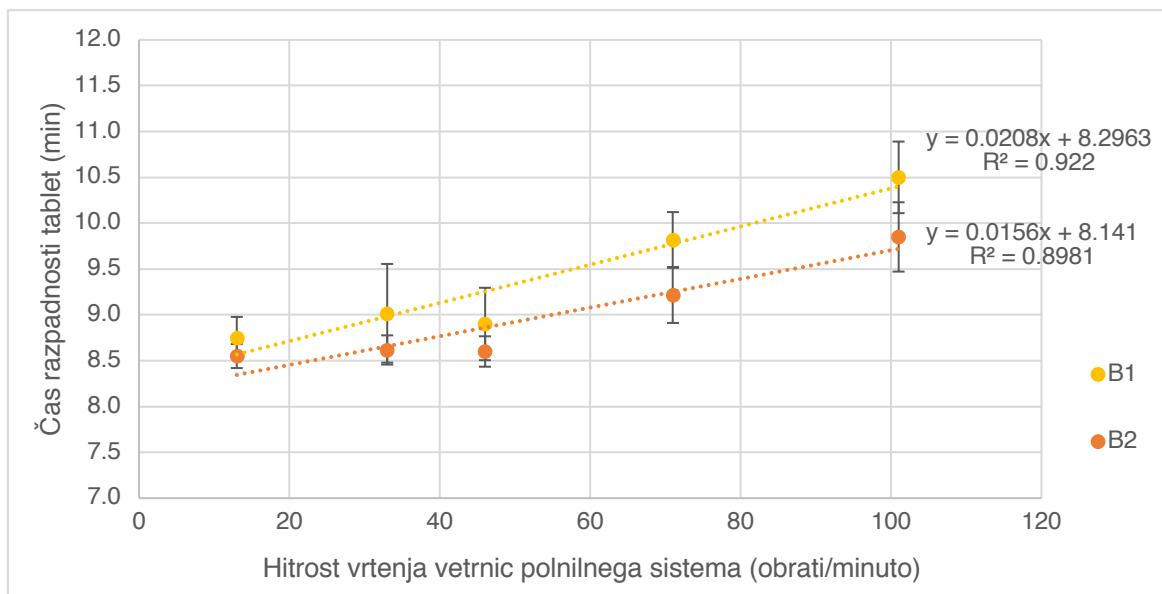
Slika 22: Absolutno podaljšanje časa razpadnosti tablet za tabletne vzorce A1, A2, B1 in B2.

Če primerjamo čas razpadnosti glede na vstopajoči Mg stearat, pa opazimo, da so tablete iz tabletne zmesi A1 izkazovale v povprečju daljši čas razpadnosti od tablet iz tabletne zmesi A2 (slika 21). Ravno tako so tablete B1 izkazovale v povprečju daljši čas razpadnosti od tablet B2. Mg stearat 1 daje torej daljše vrednosti za čas razpadnosti kot Mg stearat 2.

Rezultate, predstavljene nasliki 21, smo zaradi lažjega primerjanja razčlenili na tri grafe (slika 23, 24, 25) glede na vstopajoča zrnca (A, B, C) ter pri vseh treh primerjavi opaženi vpliv hitrosti polnilnega sistema.



Slika 23: Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic na razpadnost tablet izdelanih iz zrnca A.



Slika 24: Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic na razpadnost tablet izdelanih iz zrnca B.

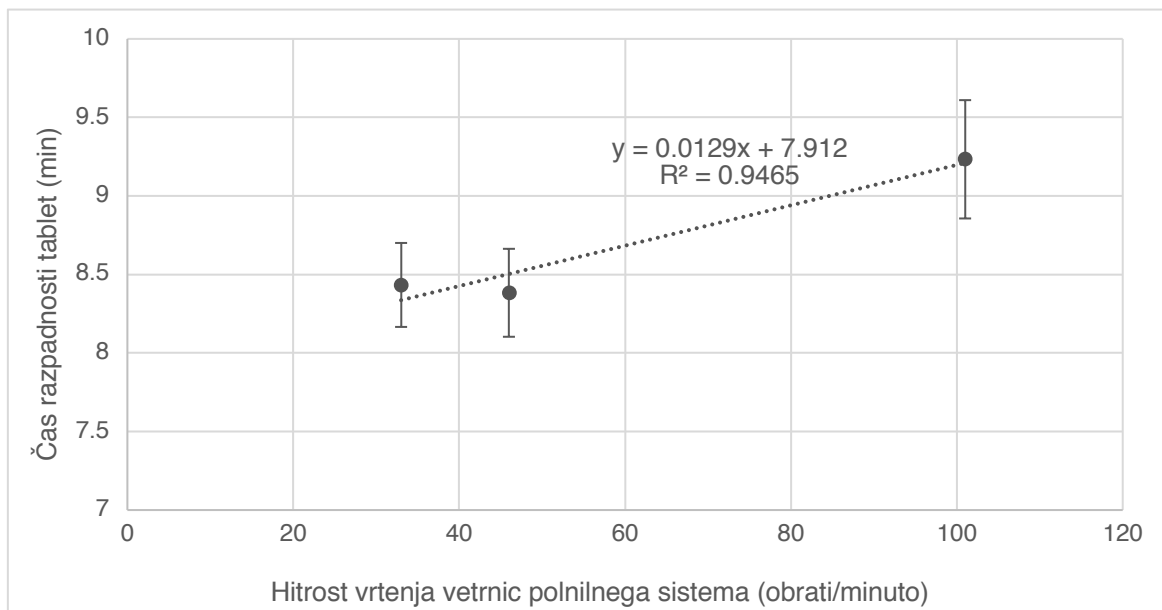
Če primerjamo naklon linearne enačbe, ki nalega na podatke razpadnosti tablet v odvisnosti od hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema, vidimo, da so zrnca A bolj občutljiva na lubrikacijo od zrnca B, saj imajo višje naklone regresijskih premic. S povečanjem hitrosti vrtenja vetrnic za 10 obratov na minuto se tabletam A1 podaljša čas razpadnosti za 15,7 sekunde, tabletam A2 pa za 16,6 sekunde. Tabletam B1 se podaljša čas razpadnosti za 12,5 sekunde, tabletam B2 pa za 9,4 sekunde (preglednica XVIII).

Preglednica XVIII: Konstante funkcije razpadnosti v odvisnosti od hitrosti vrtenja vetrnic.

Vzorec tablet	Konstanta funkcije: razpadnost = f(hitrost vrtenja vetrnice)	Podaljšanje časa razpadnosti, če povečamo hitrost vrtenja vetrnic za 10 obratov na minuto (sekunda)
A2	0,0262	16,6
A1	0,0277	15,7
B1	0,0208	12,5
B2	0,0156	9,4

Pri tabletiranju zmesi za tabletiranje C smo hitrost vrtenja vetrnic nastavili na tri različne nastavitve (slika 25). V primerjavi z drugimi tabletnimi vzorci, ki smo jih tabletirali pri petih različnih hitrostih vrtenja polnilnih vetrnic, je bila zmes za tabletiranje C najkrajši čas izpostavljena strižnim silam. Zrnca C so manj obdana z Mg stearatom, njihova površina zato ni tako hidrofobne narave. Mg stearat namreč ni tako močno vmešan kot pri tabletnih zmesih A1, A2, B1 in B2. To je tudi razlog, zakaj imajo tablete, nastale iz zmesi za tabletiranje C, najkrajši čas razpadnosti od vseh vzorcev.

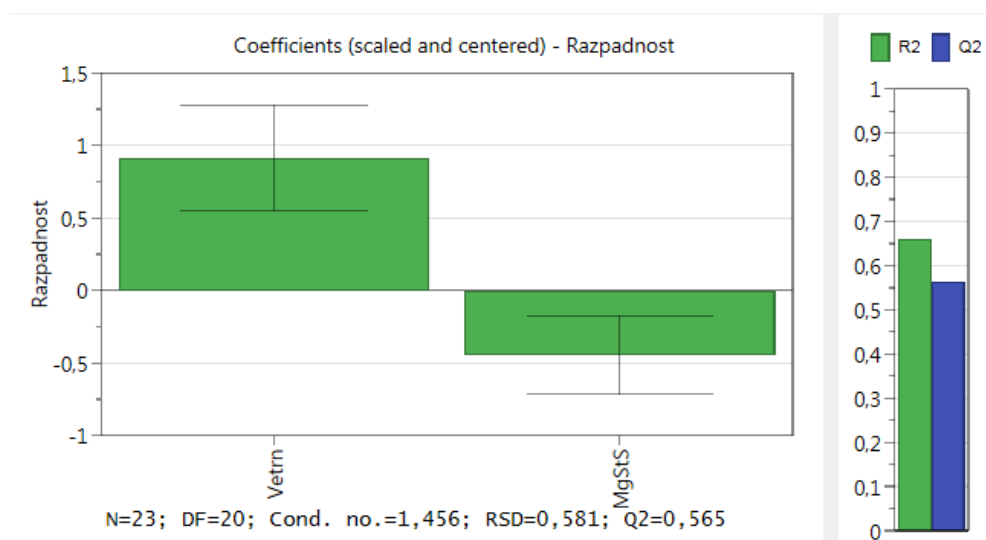
Ne glede na opažene razlike je hitrost vrtenja vetrnic pri vseh testiranih zmesih podaljšala čas razpadnosti izdelanih tablet.



Slika 25: Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic na razpadnost tablet izdelanih iz tabletne zmesi C.

5.2.4.3.1 Testiranje vplivov na čas razpadnosti tablet z regresijsko analizo

Pri vrednotenju vplivov na čas razpadnosti tablet z linearno regresijo smo dobili matematični model z dobro napovedno močjo ($R^2 = 0,6611$ in $Q^2 = 0,5646$), iz katerega smo zaključili, da na čas razpadnosti značilno vplivata dva faktorja: hitrost vrtenja vetrnic in specifična površina Mg stearata (slika 26). Glede na izračunan model specifična površina zrn v preizkušanem območju ne vpliva značilno na čas razpadnosti tablet. Da bi preverili ta vpliv v širšem območju, bi bilo potrebno pripraviti in preskusiti zrnca s specifično površino v širšem območju.



Slika 26: Regresijska koeficienta pri vrednotenju časa razpadnosti za hitrost vrtenja vetrnic polnilnega sistema in specifično površino Mg stearata z intervalom napake.

Regresijski koeficient faktorja »Vetrn« je pozitiven, kar pomeni, da se s povečevanjem hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema čas razpadnosti podaljšuje. Drugače pa vpliva faktor »MgStS« – specifična površina Mg stearata, saj ima negativen koeficient korelacije. Večja kot je specifična površina Mg stearata, krajši je čas razpadnosti. To je v nasprotju s pričakovanim, saj je glede na literaturne podatke Mg stearat z višjo specifično površino bolj učinkovit pri lubrikaciji in ima posledično večji vpliv na podaljšanje časa razpadnosti tablet.

Iz izpisa koeficientov korelacije za razpadnost iz programa Modde® (slika 27) smo zapisali korelacijsko enačbo matematičnega modela (enačba 11). Interakcij med testiranimi faktorji ni.

Coefficient List - Razpadnost					
	1	2	3	4	5
1	Razpadnost	Coeff. SC	Std. Err.	P	Conf. int(±)
2	Constant	9,39422	0,121908	3,20472e-026	0,254296
3	Vetrnice	0,913419	0,174658	4,06229e-005	0,364331
4	MgSt SSA	-0,444001	0,129993	0,00274103	0,271161
5					
6					
7	N = 23	Q2 = 0,565		Cond. no. = 1,456	
8	DF = 20	R2 = 0,661		RSD = 0,5813	
9		R2 adj. = 0,627			
10				Confidence = 0,95	

Slika 27: Izpis koeficientov korelacije za razpadnost (skalirani in centrirani) iz programa Modde®, pri čemer pomeni »Vetrnice« hitrost vrtenja vetrnic v polnilnem sistemu, »MgSt SSA« pa specifično površino Mg stearata.

Enačba 11: Korelacijska enačba matematičnega modela za čas razpadnosti tablet

$$\text{"Razpadnost"} = 9,39422 + 0,913419 \times \text{"Vetrnice"} - 0,444 \times \text{"MgStSSA"}$$

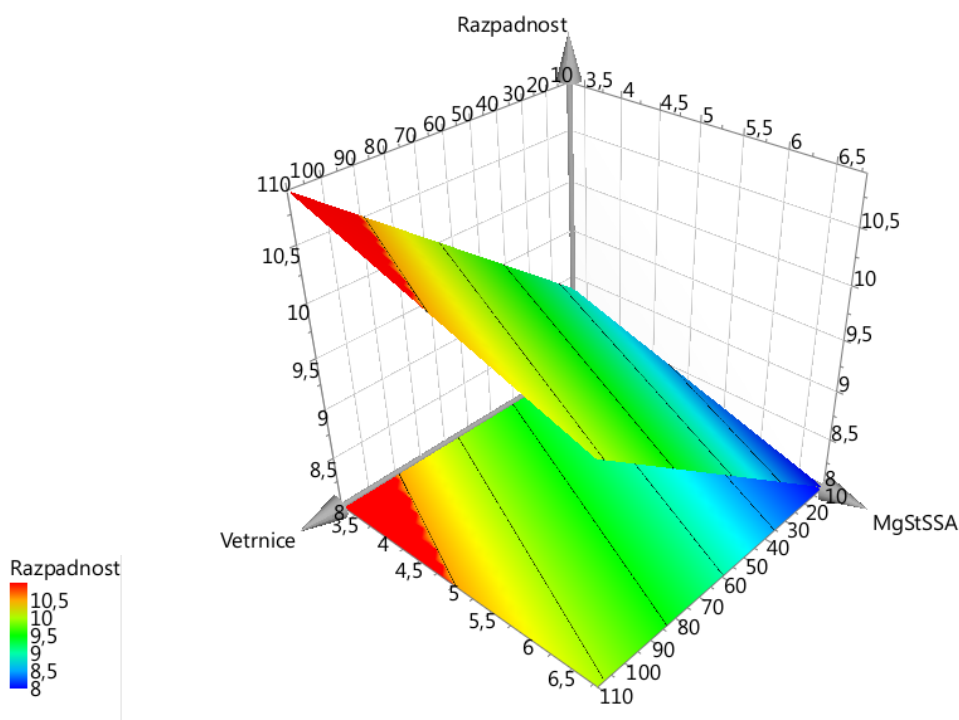
"Razpadnost" = čas razpadnosti tablet (min)

"Vetrnice" = hitrost vrtenja vetrnic polnilnega sistema (obradi/minuto)

"MgStSSA" = specifična površina Mg stearata (m^2/g)

Koeficienti regresijske analize so skalirani in centrirani, torej moramo za izračun časa razpadnosti pri poljubnih vrednostih faktorjev upoštevati nastavitve faktorjev, ki so predstavljene na sliki 7.

Izrisali smo tudi tridimenzionalni graf odvisnosti časa razpadnosti od dveh faktorjev (slika 28), in sicer specifične površine Mg stearata in hitrosti vrtenja vetrnic, iz katerega je razvidno, da je glede na naš model, pri nizki vrednosti specifične površine Mg stearata in visoki hitrosti vrtenja vetrnic čas razpadnosti tablet najdaljši.



Slika 28: Tridimenzionalni graf razpadnosti tablet v odvisnosti od hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema in specifične površine Mg stearata.

Pri tem moramo poudariti, da gre pri obdajanju delcev z Mg stearatom za hkraten vpliv več fizikalno-kemijskih lastnosti enega Mg stearata, ki jih samostojno težko vrednotimo. Pri določenem Mg stearatu imamo kombinacijo ene hidratne oblike Mg stearata, specifične

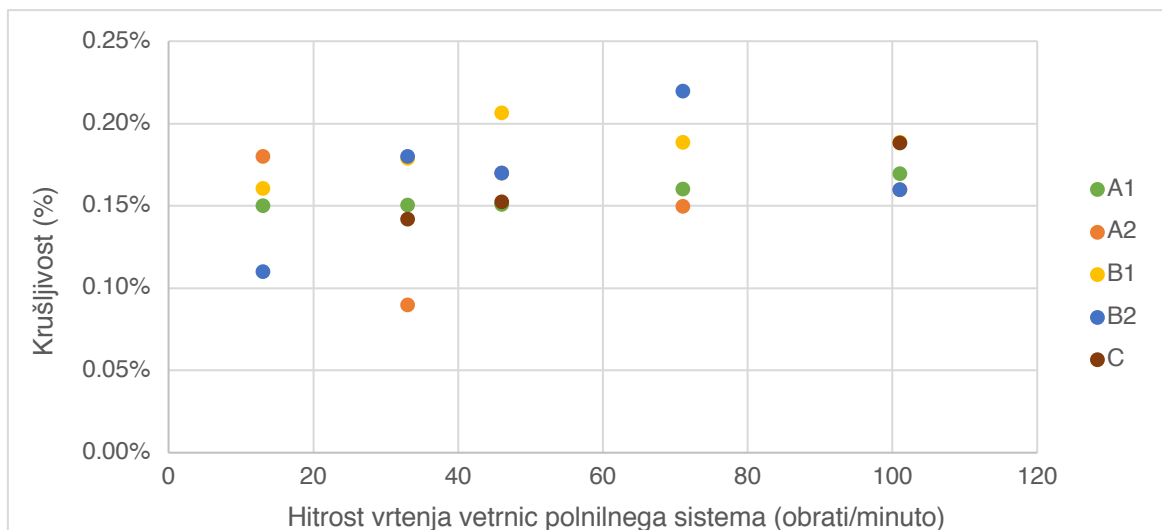
površine, urejenosti kristalne strukture, sposobnosti za razplastitev delcev, polarnega prispevka k prosti površinski energiji in drugih fizikalno-kemijskih lastnosti. Drugi Mg stearat pa bo imel drugo kombinacijo teh lastnosti.

Z višjo specifično površino Mg stearata bi pričakovali, da Mg stearat lažje obda substratna zrnca, saj ima večjo stično površino. Čeprav ima Mg stearat 2 višjo specifično površino, ne vpliva na hidrofobizacijo površin v tolikšni meri kot Mg stearat 1. Mg stearat 2 ima globularno obliko delcev in se nahaja v obliki agregatov, medtem ko so delci Mg stearata 1 v obliki plošč. Slednji se predvidoma lažje razplasti med vrtenjem vetrnic in učinkoviteje obda površino zrnca. Glede na to, da ima Mg stearat 2 večji polarni prispevek k prosti površinski energiji, bi lahko sklepali tudi, da ima manjšo sposobnost hidrofobizacije površin od Mg stearata 1. Tvorila namreč lahko več interakcij z vodo in ga voda zato bolje omoči.

Učinkovitost lubrikacije je torej celotni učinek vseh naštetih fizikalno-kemijskih lastnosti Mg stearata, ne le specifične površine Mg stearata. Da bi določili samo vpliv specifične površine, bi morali imeti delce Mg stearata, ki se razlikujejo le v specifični površini delcev, hidratna oblika, stopnja kristaliničnosti, prosta površinska energija in ostale fizikalno-kemijske lastnosti pa bi morale biti enake za oba. Takšna Mg stearata je nemogoče pridobiti, saj se lastnosti Mg stearatov razlikujejo že med različnimi šaržami istih proizvajalcev, ki načeloma uporabljajo enake postopke in pogoje pridobivanja surovine. Zato je vpliv enega izoliranega faktorja težko določiti, vendar je za izboljševanje razumevanja procesov vseeno vredno poskusiti in dobljene rezultate, še posebej kadar so neskladni s pričakovanji, kritično ovrednotiti.

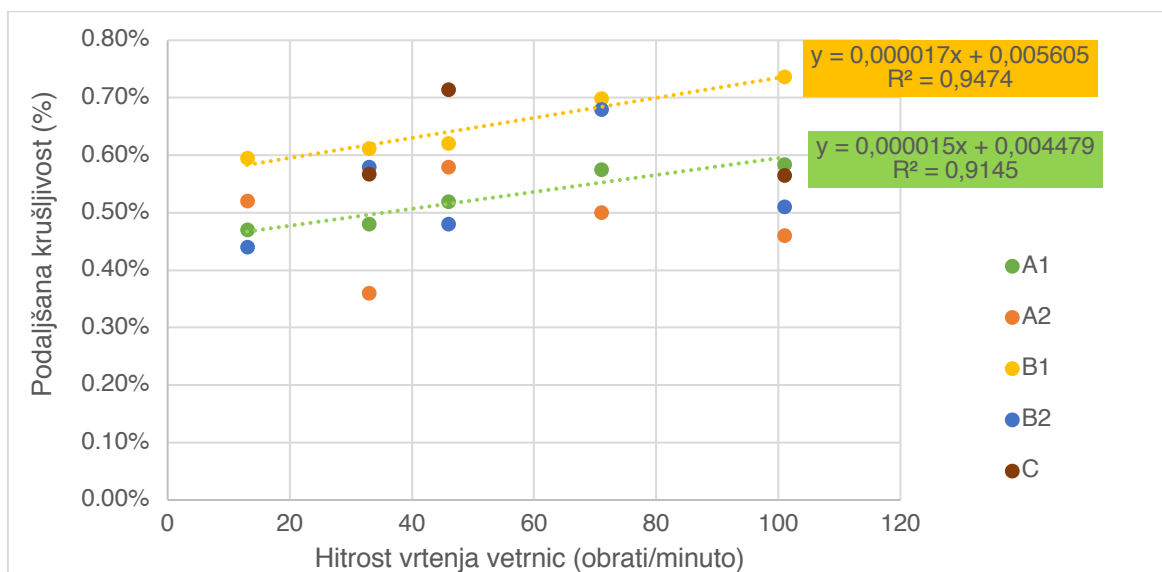
5.2.4.4 Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic na krušljivost in podaljšano krušljivost tablet

Krušljivost tablet je pomemben vidik kakovosti tablet. Če so zrnca v tableti med seboj slabo povezana, bodo pri mehanski obremenitvi prej nastajali okruški. Zanimalo nas je, kako hitrost vrtenja vetrnic vpliva na krušljivost in podaljšano krušljivost tablet (slika 29 in 30). Hitrost vrtenja vetrnic nima značilnega vpliva na krušljivost tablet. Vse tablete imajo nizko krušljivost.



Slika 29: Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema na krušljivost tablet.

Pri preskušanju podaljšane krušljivosti smo zaznali linearno višanje vrednosti krušljivosti tablet v odvisnosti od hitrosti vrtenja vetrnic za vzorca A1 in B1. Pri vzorcih A2 in B2 korelacije nismo potrdili, predvidoma zaradi slabše ponovljivosti metode.



Slika 30: Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema na podaljšano krušljivost tablet.

Podaljšana krušljivost tablet se poveča, če povečamo hitrost vrtenja vetrnic, odvisnost je linearna. Absolutna razlika v podaljšani krušljivosti, pri vzorcih stisnjenih z najnižjo in najvišjo hitrostjo vrtenja vetrnice, je 0,11 % za tablete A1 in 0,14 % za tablete B1. Konstanta naklona enačbe premice vzorca B1 je 0,000017. Ob spremembi hitrosti vrtenja vetrnic za 100 obratov/minuto se pri vzorcu B1 podaljšana krušljivost poveča za 0,17 %. Pri vzorcu

A1 pa konstanta enačbe premice znaša 0,000015, torej se pri povečanju hitrosti vrtenja vetrnice za 100 obratov/minuto podaljšana krušljivost poveča za 0,15 %.

Preverili smo tudi vpliv hitrosti vrtenja vetrnic, specifične površine zrn in specifične površine Mg stearata na podaljšano krušljivost tablet z regresijsko analizo. Izkazalo se je, da na podaljšano krušljivost vplivata dva faktorja, specifični površini zrn in Mg stearata, a vpliva nista statistično značilna. Vrednost R^2 je znašala 0,378 in vrednost Q^2 0,184.

5.2.5 Močljivost zmesi za tabletiranje in Mg stearata

5.2.5.1 Stični koti ploščic iz zrn in zmesi za tabletiranje z vodo

V preglednici XIX so povzete oznake vzorcev ploščic, ki smo jih uporabili za določevanje stičnega kota z metodo sedeče kapljice. Ploščicam smo določili stične kote tako, da smo posneli močenje vzorca, na katerega smo kapnili izbrano tekočino, in kasneje posnetek obdelali. Za meritev stičnega kota smo izbrali peto sekundo po tem, ko je kapljica padla z igle in se dotaknila vzorca.

Preglednica XIX: Oznake vzorcev ploščic, ki smo jih uporabili pri meritvah stičnega kota in njihova sestava.

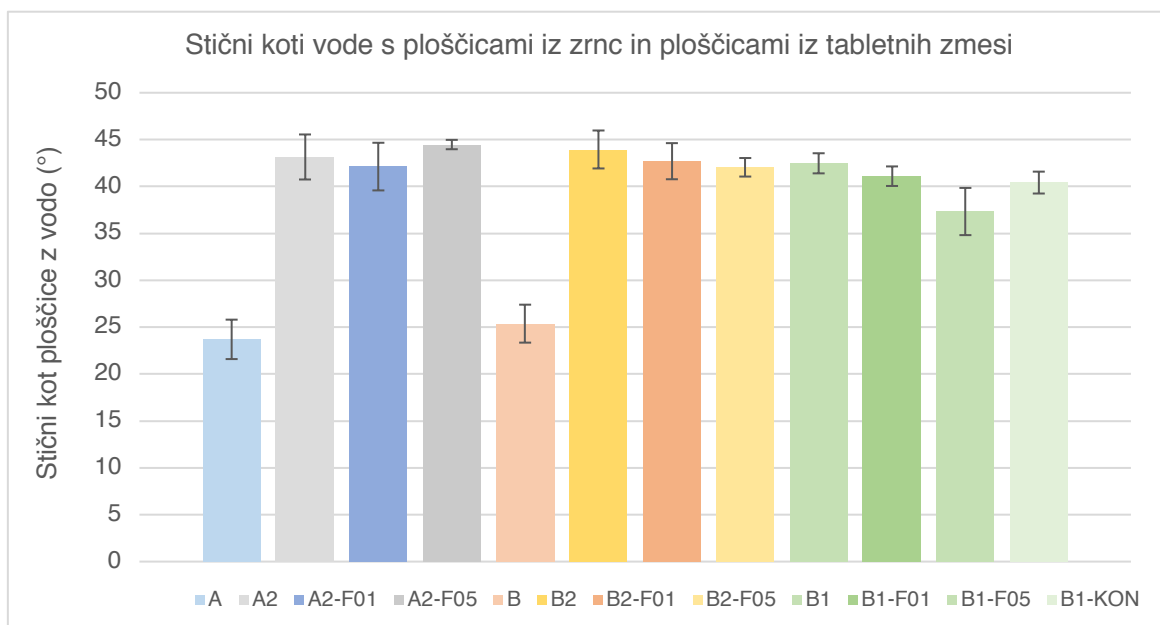
Oznaka vzorca ploščice	Sestava vzorca	Hitrost vrtenja vetrnic, pri kateri smo odvzeli vzorec tabletne zmesi (obrti/min)
A	Zrnca A	/
B	Zrnca B	/
A2	Tabletna zmes iz zrn A in Mg stearata 2	/
A2-F01	Tabletna zmes A2	13
A2-F05	Tabletna zmes A2	101
B2	Tabletna zmes iz zrn B in Mg stearata 2	/
B2-F01	Tabletna zmes B2	13
B2-F05	Tabletna zmes B2	101
B1	Tabletna zmes iz zrn B in Mg stearata 1	/
B1-F01	Tabletna zmes B1	13
B1-F05	Tabletna zmes B1	101
B1-KON	Tabletna zmes B1, vzorčena iz polnilnega sistema po končanem tabletiranju	/

Na stolpičnem diagramu na sliki 31 so predstavljeni rezultati stičnih kotov vode s ploščicami iz zrn A in B ter iz različnih zmesi za tabletiranje. Opazimo lahko, da imata obe ploščici, stisnjeni iz vzorca zrn (A in B), bistveno nižje stične kote z vodo kot ploščice iz tabletnih

zmesi. Med seboj sta stična kota zrnca A in B primerljiva. Vrednosti stičnih kotov znašata $23,7^\circ$ in $25,4^\circ$, voda ju torej zelo dobro in tudi zelo podobno moči.

Pri vseh vzorcih tabletnih zmesi vidimo, da se vrednost stičnega kota poveča na $42\text{--}44^\circ$. Ker je Mg stearat hidrofoben, je tudi hidrofnost zmesi za tabletiranje povečana v primerjavi z zrnici, ki niso lubricirana. Voda zato na stiku s površino teh ploščic tvori kapljico z višjim stičnim kotom. Med različnimi zmesmi za tabletiranje, izdelanimi iz dveh različnih zrn (A in B) in dveh različnih Mg stearatov (1 in 2), ni velikih razlik v stičnih kotih.

Pri testiranju močljivosti vzorcev smo predpostavljali, da bo z večjo vmešanostjo Mg stearata zaradi hitrejšega vrtenja vetrnic polnilnega sistema stični kot ploščice z vodo naraščal. Na stolpičnem diagramu (slika 31) lahko vidimo, da se stični kot med tabletnimi zmesmi ne razlikuje značilno. Intervali napake se med seboj prekrivajo, zato ne moremo trditi, da katero od tabletnih zmesi voda bolje omoči ali da je katera od zmesi bolj hidrofnobna.

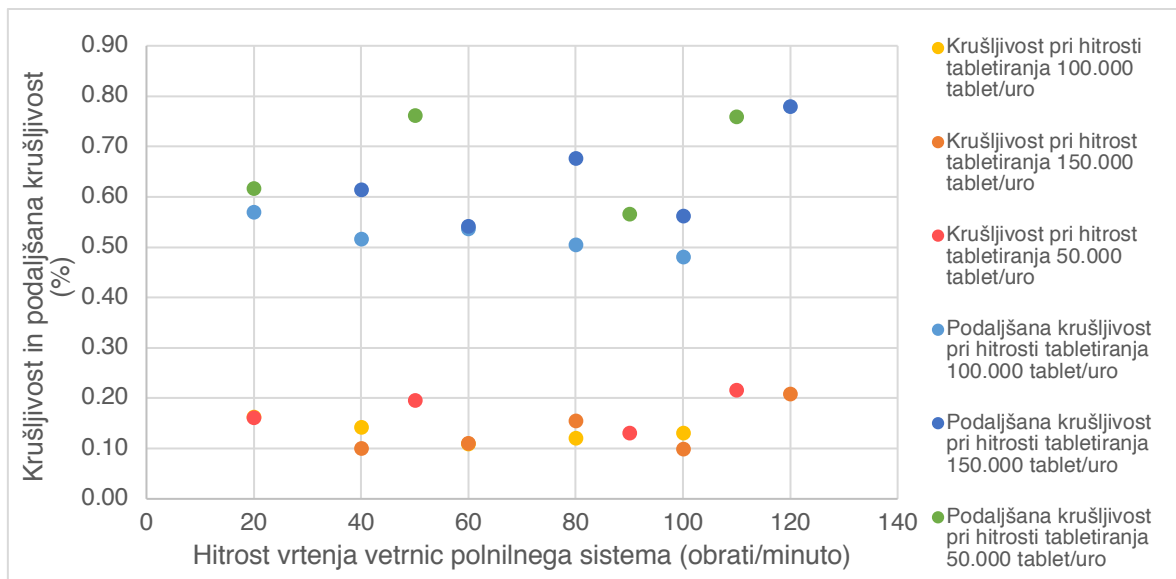


Slika 31: Stolpični diagram stičnih kotov ploščic iz različnih zrn in zmesi za tabletiranje z vodo.

Ugotovili smo, da je z merjenjem stičnega kota možno razlikovati med lubriciranimi in nelubriciranimi zrnici (zmes za tabletiranje), vendar ni možno razlikovati med obema vrstama zrn in različnimi lubriciranimi zmesmi, saj so razlike med njimi premajhne, metoda pa ni dovolj natančna.

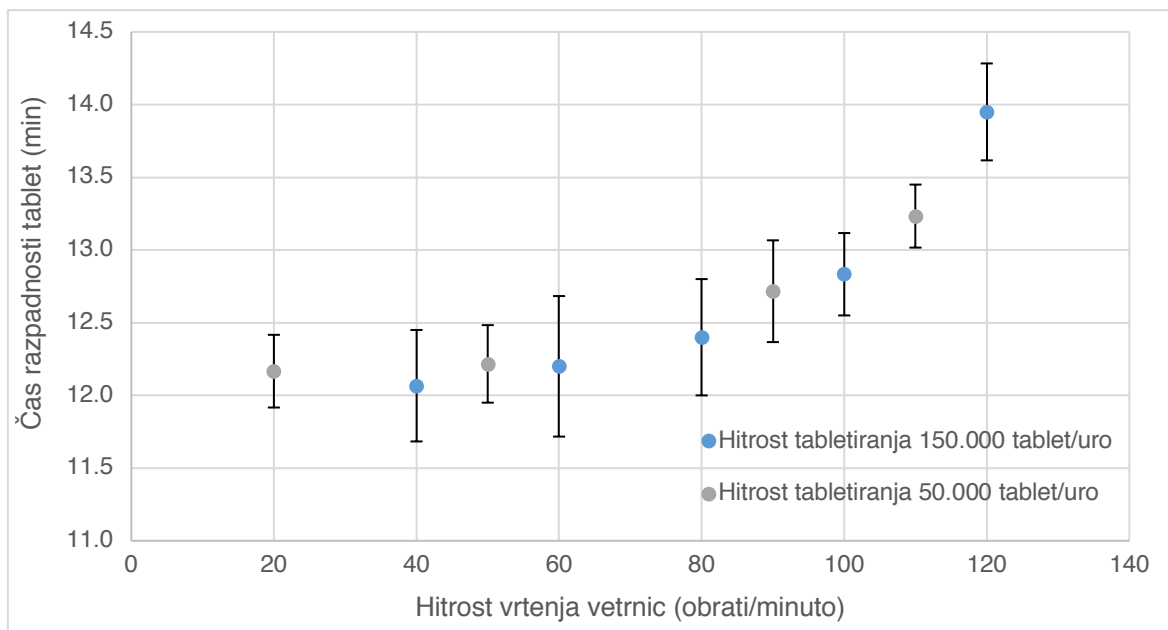
5.3 Industrijski nivo proizvodnje tablet

Na industrijskem nivoju tabletiranja smo preskusili, ali se vpliv hitrosti vrtenja vetrnic v polnilnem sistemu kaže tudi na mehanskih lastnostih tablet. Prišli smo do zaključka, da hitrost vrtenja vetrnic v polnilnem sistemu nima značilnega vpliva na krušljivost in podaljšano krušljivost tablet (slika 32). Prav tako pa hitrost vrtenja vetrnic nima značilnega vpliva niti na trdnost tablet, razlike v trdnosti so minimalne.



Slika 32: Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema na krušljivost in podaljšano krušljivost tablet.

Poleg vpliva na trdnost in krušljivost nas je zanimal tudi vpliv hitrosti vrtenja vetrnic na razpadnost tablet. Na spodnjem grafu so prikazani časi razpadnosti tablet, ki smo jih tabletirali pri hitrostih 50.000 tablet na uro in 150.000 tablet na uro.

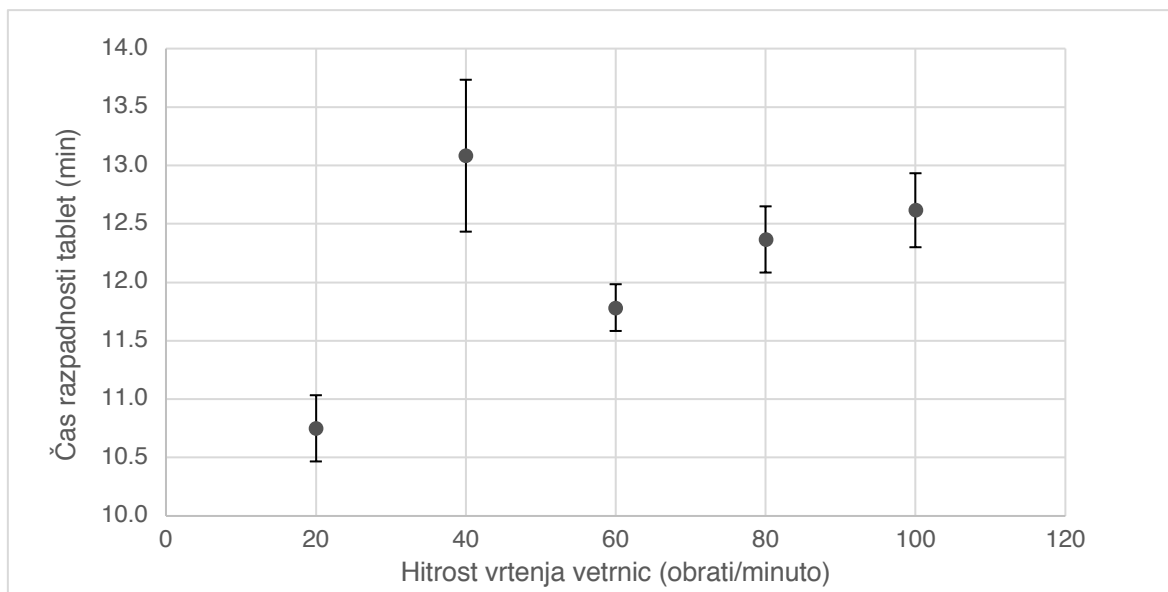


Slika 33: Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema na čas razpadnosti tablet pri hitrostih tabletiranja 50.000 in 150.000 tablet na uro.

S povečevanjem hitrosti vrtenja vetrnic se podaljša čas razpadnosti tako pri hitrosti tabletiranja 50.000 tablet na uro kot pri 150.000 tablet na uro. Večji vpliv hitrosti vrtenja vetrnic zaznamo pri višjih hitrostih vrtenja vetrnic, vpliv se stopnjuje. Rezultati so v skladu s pričakovanim, saj smo enak vpliv zaznali tudi na laboratorijskem nivoju tabletiranja. S hitrejšim vrtenjem vetrnic polnilnega sistema se poveča vmešavanje Mg stearata v tabletno zmes. Hkrati se povečajo strižne sile, ki razplastijo Mg stearat. Oboje prispeva k večji obdanosti zrn z Mg stearatom in s tem k hidrofovizaciji površin, kar otežuje močenje tablet. Posledično se čas razpadnosti tablet podaljša. Pri nižjih hitrostih vrtenja vetrnic je vpliv na čas razpadnosti minimalen, saj vmešavanje ni tako intenzivno.

Razlik v času razpadnosti med tabletami, nastalimi pri hitrosti tabletiranja 50.000 tablet na uro in 150.000 tablet na uro, ni zaznati. Čas zadrževanja zmesi v polnilnem sistemu je pri tem trikrat krajši za tablete, ki nastanejo pri hitrosti tablet 150.000 tablet na uro. Iz tega lahko sklepamo, da na razpadnost tablet, izdelanih na industrijskem nivoju, bolj vpliva intenziteta mešanja kot čas mešanja v polnilnem sistemu z vetrnicami. Slednji je pri tako visokih hitrostih izdelave tablet in posledično velikih pretokih zmesi za tabletiranje izredno kratek.

Ker smo pri hitrosti 100.000 tablet na uro tablete stiskali pri nižji sili glavnega pritiska, so rezultati podani v ločenem grafu (slika 34).



Slika 34: Vpliv hitrosti vrtenja vetrnic polnilnega sistema na čas razpadnosti tablet pri hitrosti tabletiranja 100.000 tablet na uro.

Čas razpadnosti tablet se pri povečevanju hitrosti vrtenja vetrnic z 20 obratov na minuto do 100 obratov na minuto podaljšuje (z izjemo hitrosti vrtenja vetrnic 40 obratov/minuto). Vzorec tablet, stisnjen pri hitrosti vrtenja vetrnic 40 obratov na minuto, ima čas razpadnosti presenetljivo dolg. Ima pa čas razpadnosti za ta vzorec tablet tudi širok interval napake, kar pomeni, da so si med seboj tablete po času razpadnosti zelo različne. Predvidoma je pri vzorčenju ali merjenju časa razpadnosti prišlo do napake, vendar meritve ni bilo možno ponoviti.

6 SKLEP

Magnezijev stearat je v tabletnih formulacijah pogosto uporabljana pomožna snov, ki lahko pomembno vpliva na lastnosti izdelanih tablet. V sklopu te magistrske naloge smo prišli do naslednjih glavnih zaključkov:

- Fizikalno-kemijske lastnosti Mg stearata variirajo med proizvajalci te surovine, zato je potrebno lastnosti Mg stearata in kritične procesne parametre ovrednotiti pri vključevanju drsila v tabletno formulacijo.
- Mg stearat tvori na površini delcev hidrofolno plast in zmanjša močenje tablet z vodo. Podaljšanje časa razpadnosti tablet in upočasnitev sproščanja zdravilne učinkovine iz tablete sta posledici pretiranega vmešanja Mg stearata v zmes za tabletiranje. Hkrati lahko postanejo tablete tudi bolj krušljive.
- Dodatno vmešanje Mg stearata v zmes za tabletiranje se zgodi v polnilnem sistemu tabletirke zaradi vrtenja vetrnic polnilnega sistema tako na laboratorijskem kot industrijskem nivoju tabletiranja. Z višjo hitrostjo vrtenja vetrnic ali daljšim zadrževanjem zmesi v polnilnem sistemu se Mg stearat bolje vmeša v zmes za tabletiranje. Posledično imajo tablete daljši čas razpadnosti, ZU pa se počasneje sprošča iz tablete.
- Mg stearat 1 z delci, ki se nahajajo v obliki ploščic z manj urejeno kristalno strukturo, ima večji vpliv na podaljšanje razpadnosti tablet, saj se med mešanjem predvidoma lažje razplasti in obda delce zrn. Ta Mg stearat ima sicer nižjo specifično površino, iz česar sklepamo, da imata v tem primeru večjo vlogo pri lubrikaciji oblika delcev Mg stearata in njihova sposobnost za razplastitev in ne toliko specifična površina.

Zaključimo lahko, da ima Mg stearat pri nekontroliranih pogojih vmešavanja v tabletno zmes negativne vplive na fizikalne lastnosti tablet (čas razpadnosti in krušljivost tablet) in na sproščanje ZU iz tablete. Vpliv je odvisen od lastnosti Mg stearata in njegove vmešanosti v zmes za tabletiranje.

7 LITERATURA

1. York P: Design of dosage forms v Aulton ME: Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 5. izdaja, Churchill Livingstone Elsevier, 2018: 6-17.
2. Alderborn F: Tablets and compaction v Aulton ME: Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 5. izdaja, Churchill Livingstone Elsevier, 2018: 517-563.
3. Formularium Slovenicum 3.0: Slovenski dodatek k evropski farmakopeji. Javna agencija republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Ljubljana, 2011: 699-701.
4. Freire B: Dissolution testing od solid dosage forms v Aulton ME: Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 5. izdaja, Churchill Livingstone Elsevier, 2018: 626-637.
5. Bolhuis GK, de Waard H: Compaction properties of directly compressible materials v Celik M: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, 2. izdaja, Informa Healthcare, London, 2011: 143-204.
6. Formularium Slovenicum 3.0: Slovenski dodatek k evropski farmakopeji. Javna agencija republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Ljubljana, 2011: 156-157.
7. Aulton ME: Powders, granules and granulation v Aulton ME: Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 5. izdaja, Churchill Livingstone Elsevier, 2018: 476-497.
8. Buckton G: Intermolecular bonding forces: Where materials and process come together v Celik M: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, 2. izdaja, Informa Healthcare, London, 2011: 1-8.
9. Narang AS, Rao VM, Guo H, Lu J, Desai DS: Effect of force feeder on tablet strength during compression. International Journal of Pharmaceutics, 2010, 401: 7-15.
10. Fahr A: Voigt's Pharmaceutical Technology, John Wiley & Sons, 2018, 345-376.
11. Peeters E, De Beer T, Vervaet C, Remon JP: Reduction of tablet weight variability by optimizing paddle speed in the forced feeder of a high-speed rotary tablet press. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2015, 41: 530-9.
12. Peeters E, Vanhoorne V, Vervaet C et al.: Lubricant sensitivity in function of paddle movement in the forced feeder of a high-speed tablet press. Drug Development and Industrial Pharmacy, 12, 2016: 2078-2085.
13. 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. Dostopano na povezavi http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/e-knjige/Pomozne_snovi.pdf, dne 17.07.2018.

14. Obreza A, Humar M, Šmid-Korbar J: Farmacevtski terminološki slovar, Ljubljana, Založba ZRC, 2011.
15. Bolhuis GK, Holzer AW: Lubrication issues in direct compaction v Celik M: Pharmaceutical powder compaction technology, 2. izdaja, Informa Healthcare, London, 2011: 205-234.
16. Bajec A, Čop B, Jurančič J, Legiša L, Rigler J, Suhadolnik S: Slovar slovenskega knjižnega jezika: spletna izdaja, Založba ZRC, Ljubljana, 2000. Dostopano na povezavi <http://bos.zrc-sazu.si/sskj.html>, dne 22.05.2018
17. Aulton ME: Powder flow v Aulton ME: Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 5. izdaja, Churchill Livingstone Elsevier, 2018: 205-234.
18. Li J, Wu Y: Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. Lubricants, 2014, 2: 21-43.
19. Allen LV, Luner PE: Magnesium Stearate v Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6. izdaja, Pharmaceutical Press, 2009: 404-407.
20. Magnesium stearate v European Pharmacopoeia 9.0. Council of Europe, Strasbourg, 2016: 2965-2968.
21. Delaney SP, Nethercott MJ, Mays CJ et al.: Characterization of Synthesized and Commercial Forms of Magnesium Stearate Using Differential Scanning Calorimetry, Thermogravimetric Analysis, Powder X-Ray Diffraction, and Solid-State NMR Spectroscopy, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017, 106: 334-347.
22. Wang J, Wen H, Desai D: Lubrication in tablet formulations. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2010, 75: 1-15.
23. Rao KP, Chawla G, Bansal AK: Impact of Solid-State Properties on Lubrication Efficacy of Magnesium Stearate. Pharmaceutical Development and Technology, 2005, 10: 423-37.
24. Shah AC, Mlodozieniec AR: Mechanism of surface lubrication: influence of duration of lubricant-excipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1377-1382.
25. Leinonen UI, Jalonen HU, Vihervaara PA, Laine ESU: Physical and lubrication properties of magnesium stearate. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1992, 81: 1194-1198.
26. Patel S, Kaushal AM, Bansal AK: Lubrication Potential of Magnesium Stearate Studied on Instrumented Rotary. AAPS PharmSciTech, 2007, 8: 57-64.
27. Laiko S, Vajna B, Farkas I et al.: Challenges in Detecting Magnesium Stearate Distribution in Tablets. AAPS PharmSciTech, 2013, 14: 435-444.

28. De Boer AH, Bolhuis GK, Lerk CF: Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate. *Powder Technology*, 1978, 20: 75-82.
29. Paul S, Sun CC: Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 117: 118-127.
30. Levy G, Guntow RH: Effect of certain formulation factors on dissolution rate of active ingredient III. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1963, 52: 1139-1144.
31. Politis S, Colombo P, Colombo G, Rekkas D: Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2017, 43: 889-901.
32. Wells J: *Pharmaceutical preformulation* v Aulton ME: *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*, 5. izdaja, Churchill Livingstone Elsevier, 2018: 339-362.
33. Powder flow (2.9.36.) v *European Pharmacopoeia 9.0*. Council of Europe, Strasbourg, 2016: 362-365.
34. Kwok DY, Neumann AW: Contact angle measurement and contact angle interpretation. *Advances in Colloid Interface Science*. 1999; 81: 167- 249.
35. Flanner H, Moore JW: Mathematical comparison of curves with an emphasis on dissolution profiles. *Pharmaceutical Technology*, 1996, 20(6):64-74.
36. USP 40 NF 35, General Chapter <1181> Scanning Electron Microscopy, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, 2017
37. Vrečer F, Planinšek O, Izbrana poglavja iz načrtovanja lastnosti delcev, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2011.
38. Thermal analysis (2.2.34.) v *European Pharmacopoeia 9.0*. Council of Europe, Strasbourg, 2016: 57-58.
39. Eriksson L, Johansson E, Kettaneh-Wold N, *Design of Experiments: Principles and Applications*, Umetrics Academy, Stockholm, 2000.
40. Izročki iz predavanj Farmacevtska informatika, Grabnar I: http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/spec-Farmakometrika/Grabnar_I_Multipla_regresija.pdf, dostopano: 15. maj 2018.