

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA BAZNIK

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA BAZNIK

**VPLIV SESTAVE NA PRETOČNE LASTNOSTI IN
STISLJIVOST PRAŠKASTIH ZMESI Z MINERALI IN
VITAMINI TER FIZIKALNE LASTNOSTI JEDER IN
FILMSKO OBLOŽENIH TABLET**

**IMPACT OF COMPOSITION ON FLOW PROPERTIES AND
COMPRESSIBILITY OF POWDER MIXTURES AND
PHYSICAL PROPERTIES OF CORES AND FILM COATED
TABLETS WITH VITAMINS AND MINERALS**

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljala v Krki, d. d., Novo mesto in na Fakulteti za farmacijo na Katedri za farmacevtsko tehnologijo. Analize so potekale v Krki, d. d., Novo mesto in na Fakulteti za farmacijo Univerza v Ljubljani.

Najlepše se zahvaljujem Krki, d. d., tovarni zdravil, Novo mesto, ki mi je omogočila podiplomski študij in podprla izvedbo magistrske naloge.

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Odonu Planinšku in delovni mentorici dr. Vesni Krošelj za vse koristne nasvete, usmeritve in pomoč pri izdelavi magistrske naloge. Ravno tako se zahvaljujem dr. Mihi Vrbincu in doc. dr. Iliji Iliću za strokovno pomoč in svetovanje pri pisanju naloge. Članoma komisije doc. dr. Alenki Zvonar Pobirk in izr. prof. dr. Robertu Roškarju se zahvaljujem za strokovni pregled in oceno magistrske naloge. Najlepše se zahvaljujem za pomoč in nasvete tudi mag. Mari Božič in sodelavcem Pilote farmacevtskega razvoja.

Zahvala tudi mojim najbližjim.

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Odonu Planinška, mag. farm.

Maja Baznik

Člani komisije:

Predsednik: izr. prof. dr. Robert Roškar, mag. farm.

Članica: doc. dr. Alenka Zvonar Pobirk, mag. farm.

Član: prof. dr. Odon Planinšek, mag. farm.

VSEBINA

| | |
|---|----|
| POVZETEK..... | 1 |
| KAZALO SLIK..... | 3 |
| SEZNAM OKRAJŠAV..... | 4 |
| 1. UVOD..... | 5 |
| 1.1. PRAŠKI IN NJIHOVE PRETOČNE LASTNOSTI..... | 5 |
| 1.1.1. PRETOČNE LASTNOSTI PRAHOV..... | 6 |
| 1.1.2. GOSTOTA PRAHOV..... | 7 |
| 1.1.3. METODE DOLOČANJA PRETOČNIH LASTNOSTI PRAHOV..... | 9 |
| 1.1.3.1. NASIPNI KOT..... | 9 |
| 1.1.3.2. PRETOČNI ČAS..... | 11 |
| 1.1.3.3. CARROV INDEKS IN HAUSNERJEVO RAZMERJE..... | 12 |
| 1.1.3.4. VRTEČI BOBEN..... | 14 |
| 1.2. TABLETIRANJE IN DEFORMACIJA PRAŠKASTIH ZMESI..... | 16 |
| 1.2.1. PRERAZPOREDITEV DELCEV..... | 20 |
| 1.2.2. ELASTIČNA IN PLASTIČNA DEFORMACIJA TER FRAGMENTACIJA DELCEV..... | 20 |
| 1.3. STISKANJE ZMESI PRAHOV..... | 22 |
| 1.3.1. HECKELOVA ANALIZA..... | 23 |
| 1.3.2. HECKELOV DIAGRAM..... | 23 |
| 1.3.2.1. METODA IZVEN MATRIČNE VDOLBINE..... | 25 |
| 1.3.2.2. METODA V MATRIČNI VDOLBINI..... | 26 |
| 1.3.3. POMEN HECKELOVEGA MODELA..... | 27 |
| 1.3.4. DOLOČANJE VLOŽENEGA DELA OZIROMA DIAGRAM SILA- ODMIK..... | 27 |
| 1.4. TABLETNA JEDRA..... | 29 |
| 1.5. FILMSKO OBLAGANJE..... | 30 |
| 2. NAMEN DELA..... | 34 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DEL..... | 36 |
| 3.1. MATERIALI..... | 36 |
| 3.2. NAPRAVE..... | 38 |
| 3.3. PRIPRAVA VZORCEV..... | 40 |
| 4. REZULTATI IN RAZPRAVA..... | 53 |
| 4.1. IZBOR TEHNOLOŠKEGA POSTOPKA NA OSNOVI FIZIKALNIH LASTNOSTI KLJUČNIH POMOŽNIH SNOVI..... | 53 |
| 4.2. ANALIZA FIZIKALNIH LASTNOSTI ZMESI ZA TABLETIRANJE..... | 56 |
| 4.3. HECKELOVA ANALIZA..... | 61 |
| 4.4. VREDNOSTI ENERGIJ PLASTIČNE IN ELASTIČNE DEFORMACIJE MED TABLETIRANJEM..... | 65 |
| 4.5. FIZIKALNE LASTNOSTI JEDER IN FILMSKO OBLOŽENIH TABLET..... | 67 |
| 4.6. FIZIKALNA STABILNOST JEDER IN FILMSKO OBLOŽENIH TABLET... .. | 67 |
| 5. SKLEP..... | 80 |
| 6. LITERATURA..... | 82 |

POVZETEK

Namen raziskave je bil proučiti vpliv polnila na lastnosti zmesi za tabletiranje, jeder in filmsko obložene tablete na dveh modelnih formulacijah – vitaminsko mineralnih tabletah za moške in ženske. Z zamenjavo običajnega kalcijevega karbonata s posebnim tipom za direktno tabletiranje – Destab Ultra 90S smo v primeru tablet za ženske izboljšali pretočne lastnosti in stisljivost zmesi za tabletiranje tako, da smo lahko izpustili postopek granulacije in uporabili direktno tabletiranje. Izboljšali smo tudi mehanske lastnosti jeder in filmsko obloženih tablet na njihovo stabilnost na stresnih pogojih.

Z menjavo kalcijevega hidrogenfosfata z zmesjo kalcijevega karbonata Destab Ultra 90S in mikrokristalne celuloze Avicela PH 200 na pretočne lastnosti zmesi in stisljivosti nismo vplivali, smo pa močno zmanjšali nabrekanje jeder pod vplivom povišane temperature in vlage, s tem pa izboljšali proces filmskega oblaganja in fizikalno stabilnost filmsko obloženih tablet. V vseh primerih smo lahko stabilnost filmsko obloženih tablet dodatno izboljšali s primernim izborom polimera za filmsko oblaganje; polivinil alkohol se je zaradi svoje elastičnosti v vseh primerih izkazal kot optimalna izbira.

Ključne besede: prahovi, polnila, pretočne lastnosti, stisljivost, nabrekanje jeder, filmsko oblaganje

ABSTRACT

The purpose of our research was to evaluate the impact of diluents on the properties of compression mixtures, cores and film coated tablets of two model formulations – film coated tablets with vitamins and minerals for women and men. The change of regular calcium carbonate with calcium carbonate for direct compression (Destab Ultra 90S[®]) in case of the formulation for women resulted in improved flow properties and compressibility to the extent, wherein direct compression could be used instead of wet granulation. Swelling of the tablet cores and film coated tablets was also reduced under stress conditions.

Exchange of calcium hydrogenphosphate with a mixture of Destab Ultra 90S[®] and microcrystalline cellulose Avicel PH 200[®] did not affect the flowability and compressibility of the compression mixture. On the other hand, it substantially improved swelling of the

cores under stress conditions and thereby improved the film coating process and the stability of film coated tablets.

In all cases, film coating based on polyvinyl alcohol was optimal choice from stability aspect for its elastic properties.

Key words: powders, diluents, flowability, compressibility, core swelling, film coating

KAZALO SLIK

| | | |
|-----------|--|----|
| Slika 1. | Višina (h), polmer (r) in pripadajoči nasipni kot α nasipanega prahu. | 10 |
| Slika 2. | Lij za merjenje pretočnega časa in nasipnega kota (Vir: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo)..... | 11 |
| Slika 3. | Naprava za določanje zbitega volumna (Vir: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo). | 12 |
| Slika 4. | Prikaz vrtečega bobna in merjenja nasipnega kota (Vir: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo)..... | 14 |
| Slika 5. | Možni načini gibanja delcev v vrtečem bobnu. | 16 |
| Slika 6. | Osnovna enota tabletirke: matrična plošča z matrično vdolbino ter zgornji in spodnji pečat z nosilcema. | 18 |
| Slika 7. | Različni koraki pri nastajanju kompakto. | 19 |
| Slika 8. | Potek elastične in plastične deformacije ter fragmentacija delcev. | 21 |
| Slika 9. | Heckelov diagram odvisnosti spreminjanja poroznosti od tlaka stiskanja praška. | 24 |
| Slika 10. | Diagram vložnega dela »Force displacement« diagram in površine pod krivuljo (ABC, ABD in BCD). | 28 |
| Slika 11. | Tabletirki (a) SP 300 IMA-Kilian (Vir: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo) (uporabljena za Hecklovo analizo) in (b) tip IMA Synthesis 500, ki se uporablja v pilotnem merilu. | 38 |
| Slika 12. | a) Shematski prikaz načina delovanja oblagalnika za pripravo filmsko oblaganje in b) tip oblagalnika kot smo ga uporabili v nalogi za pripravo filmsko obloženih tablet (71). | 39 |
| Slika 13. | Naprava za določanje trdnosti tablet (Vir: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo). | 39 |
| Slika 14. | Naprava za merjenje mase, dimenzij tablet in trdnosti. | 40 |
| Slika 15. | Primerjava SEM slik uporabljenih polnil. | 53 |
| Slika 16. | Primerjava pretočnega časa med ekscipienti KK, DESTAB, KHDH in Avicel. | 55 |
| Slika 17. | Primerjava nasipnega kota med ekscipienti KK, DESTAB, KHDH in Avicel. | 55 |
| Slika 18. | Povprečni pretočni časi proučevanih zmesi prahov. | 58 |
| Slika 19. | Povprečni nasipni koti različnih zmesi prahov. | 58 |
| Slika 20. | Dinamični nasipni kot različnih zmesi prahov (primerjava formulacij, pripravljenih z različnim tehnološkim postopkom: VMŽG/VMŽD in različno sestavo: VMMP/VMMK). | 59 |
| Slika 21. | Carrov indeks različnih zmesi prahov. | 60 |
| Slika 22. | Hausnerjevo razmerje različnih zmesi prahov. | 60 |
| Slika 23. | Heckelov diagram za formulacijo VMŽD. | 61 |
| Slika 24. | Heckelov diagram za formulacijo VMŽG. | 62 |
| Slika 25. | Heckelov diagram za formulacijo VMMK. | 62 |
| Slika 26. | Heckelov diagram za formulacijo VMMP. | 62 |
| Slika 27. | Heckelov diagram za kalcijev karbonat (Destab 90 S ultra). | 63 |
| Slika 28. | Heckelov diagram za kalcijev karbonat. | 63 |
| Slika 29. | Sila stiskanja v odvisnosti od odmika zgornjega pečata oz. »force-displacement«. | 66 |
| Slika 30. | Nabrekanje tablet VMŽ. | 75 |
| Slika 31. | Nabrekanje tablet VMM. | 79 |

SEZNAM OKRAJŠAV

CI – Carrov indeks

DESTAB – kalcijev karbonat Destab 90 S Ultra

FD diagram – »force displacement« diagram

HPMC – hidroksipropil metilceluloza

HR – Hausnerjevo razmerje

KHDH – kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

KK – kalcijev karbonat

MCC – mikrokristalna celuloza

Ph. Eur. – evropska farmakopeja

PVA – polivinil alkohol

VMM – vitaminsko mineralne tablete za moške

VMMK – vitaminsko mineralne tablete za moške narejene s kalcijevim karbonatom

VMMP – vitaminsko mineralne tablete za moške narejene s kalcijevim hidrogenfosfatom

VMŽ – vitaminsko mineralne tablete za ženske

VMŽD – vitaminsko mineralne tablete za ženske narejene z direktnim tabletiranjem dihidratom

VMŽG – vitaminsko mineralne tablete za ženske narejene z granulacijo

1. UVOD

1.1. PRAŠKI IN NJIHOVE PRETOČNE LASTNOSTI

Peroralno odmerjanje zdravil je najpogostejša oblika odmerjanja, saj je enako naravni poti vnosa hrane. Izdelava večine farmacevtskih oblik vključuje ravnanje z zmesmi prahov, ki so heterogeni sistemi, sestavljeni iz trdnih delcev in zraka. Zmesi prahov, iz katerih so izdelane trdne farmacevtske oblike, običajno sestavljajo ena ali več zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi. Slednje imajo različne funkcionalne vloge: polnila, veziva, razgrajevala, drsila, itd. Učinkovito vrednotenje lastnosti prahov ima v farmacevtski industriji velik pomen; razumevanje in nadzorovanje obnašanja le-teh ima namreč pomembno vlogo pri razvoju in proizvodnji klinično učinkovitih zdravil, zmogljivosti proizvodnih procesov in nenazadnje omogoča izdelavo ponovljive in kakovostne farmacevtske oblike (1, 2).

Posamezne lastnosti prahov so lahko zelo nepredvidljive in ob njihovem nepoznavanju in nerazumevanju povzročajo težave v proizvodnih procesih. Na videz identične zmesi se lahko obnašajo različno, razlikuje se tudi njihova občutljivost na vlago, svetlobo, spremembe v temperaturi, itd. Problem izvira iz osnovnih lastnosti prahov, ki jih kljub številnim opravljenim študijam in literaturnim podatkom dejansko še vedno slabo razumemo. Prahovi imajo lastnosti trdnih snovi, so stisljivi, kar je sicer značilno za pline in lahko tečejo, kar je značilno za tekočine. Pri prahovih gre torej za kompleksne zmesi trdnih delcev in zraka, ki pogosto vsebujejo različno količino vlage. Delež zraka v vzorcu je zelo pomemben, čeprav ga večinoma sploh ne določamo. Na obnašanje prahov vplivajo še številne spremenljivke in pogoji, katerim so izpostavljeni med shranjevanjem, rokovanjem in obdelavo (3-6).

Prašek je farmacevtska oblika, ki jo lahko sestavlja ena praškasta učinkovina; v tem primeru govorimo o enostavnem prašku. Sestavljene praške sestavljajo ena ali več učinkovin in vsaj ena pomožna snov. Zaradi neželenih lastnosti pri peroralnem jemanju le-teh (neprijeten okus učinkovin, higroskopnost, občutljivost na svetlobo ipd.) praške redko uporabljamo kot samostojne farmacevtske oblike. Danes jih največkrat uporabljamo kot vmesno fazo pri proizvodnji tablet in kapsul (7).

Za napovedovanje obnašanja prahov v posameznih procesih in pri določenih proizvodnih pogojih obravnavamo in vrednotimo številne lastnosti. Poleg osnovnih parametrov (velikost in porazdelitev velikosti delcev, njihova oblika, trdota, površinska energija, površinska hrapavost, poroznost, vsebnost zraka in vlage v snovi) opredeljujemo še tri pomembne tehnološke parametre: pretočne lastnosti, kompresibilnost in kompaktilnost (7- 9):

- pretočnost je sposobnost prahov, da tečejo;
- kompresibilnost je sposobnost prahov, da se deformirajo pod vplivom tlaka;
- kompaktilnost je sposobnost tvorjenja koherentnih in močnih kompakto.

1.1.1. PRETOČNE LASTNOSTI PRAHOV

Pretočnost prahov po poenostavljeni definiciji pomeni sposobnost prahov, da tečejo (10). Tok prahov je kompleksen proces, obnašanje večdimenzionalno in odvisno od številnih lastnosti delcev in okolja. Pretočnost torej ni lastnost, neločljivo povezana s snovjo, ampak je rezultat kombinacije fizikalnih značilnosti prahov in opreme, ki jo uporabljamo za obdelavo snovi, rokovanje in shranjevanje. Pravilnejša definicija bi bila, da je pretočnost sposobnost prahov, da tečejo na želen način v specifičnem delu opreme.

Pretočne lastnosti prahov so predmet obsežnih raziskav v farmacevtski industriji, zlasti na področju razvoja trdnih farmacevtskih oblik. Ustrezne pretočne lastnosti prahov so nujno potrebne pri izdelavi tablet, saj samo primerna pretočnost zmesi za tabletiranje zagotavlja ustrezno polnjenje matrične vdolbine pri tabletiranju. Prav tako pretočne lastnosti snovi v proizvodnem procesu narekujejo kakovost proizvoda v smislu enakomernosti njegove mase in vplivajo na proizvodno učinkovitost. Rezultat neenakomernega pretoka so večje količine zraka med delci, kar pri tabletiranju povzroča nastajanje t.i. kopic in laminacijo, zaradi neenakomerne pretočnosti zmesi za tabletiranje v polnilnem lijaku pa se zaradi zaustavljanja tabletirke poslabša tudi ekonomika proizvodnega procesa (1, 7).

Za natančno določanje pretočnih lastnosti je nujno potrebno razumevanje lastnosti prahov (oblika in velikost delcev, porazdelitev velikosti, površinska morfologija, kohezivnost in druge lastnosti) v povezavi z zunanjimi dejavniki (temperatura, vlaga, hitrost toka, nabojljivost, itd), ki lahko vplivajo na njihovo obnašanje (4-6,11).

Pri majhnih delcih (pod 100 μm) prevladujejo privlačne sile med delci nad gravitacijo, pri večjih (nad 100 μm) pa je ravno obratno: prevladuje vpliv gravitacije nad privlačnimi silami. Zaradi prevlade privlačnih sil med manjšimi delci je pretočnost le-teh običajno slaba. Za »idealne« pretočne lastnosti je namreč potrebno ustrezno ravnovesje med privlačnimi in gravitacijskimi silami (1, 3).

1.1.2. GOSTOTA PRAHOV

Pri proizvodnji farmacevtskih oblik kot so tablete in kapsule je pomembno poznati gostoto prahov. Tako lahko s podatki o gostoti praškastih snovi napovedujemo obnašanje v tehnoloških procesih. Gostota snovi je definirana kot razmerje med maso in volumnom snovi (enačba /1/).

$$\rho = \frac{m}{V} \quad \text{/enačba 1/}$$

| | |
|--------|---------------|
| ρ | gostota snovi |
| m | masa snovi |
| V | volumen snovi |

Pri aglomeriranih snoveh je določanje volumna problematično, ker so med trdnimi delci in v samih delcih prisotni prazni prostori, ki jih zapolnjuje zrak (inter- in intrapartikularni prostori). Tako ločimo več vrst gostot (10):

- Navidezna ali nasipna gostota (angl. bulk density, ρ_b): vključuje inter- in intrapartikularne prostore (enačba /2/). Definirana je kot razmerje med maso nasutega praška in njegovim volumnom. Odvisna je od oblike delcev (bolj so delci sferični, večja je navidezna gostota) in njihove prostorske ureditve.

$$\rho_b = \frac{m}{V_b} \quad \text{/enačba 2/}$$

| | |
|----------|-------------------------|
| ρ_b | navidezna gostota snovi |
| m | masa snovi |
| V_b | navidezni volumen snovi |

- Zbito gostoto (angl. tapped density) dobimo po mehanskem stresanju vzorca z izmerjeno nasipno gostoto. Stresanje je posledica najprej dviga valja oziroma posode z vzorcem ter nato padca le-tega kot posledica lastne mase. Delci se preurejajo in zasedejo manjši volumen, zato dobimo višjo gostoto (nasipna gostota je vedno manjša od zbite gostote). Do razlik med nasipno in zbito gostoto prihaja zaradi interpartikularnih interakcij v prahovih, kar povzroča slabše pretočne lastnosti. Dobre pretočne lastnosti so takrat, ko so interpartikularne interakcije šibke, nasipani delci lažje zdrsijo drug mimo drugega in tako brez stresanja dosežejo zbito stanje. Razlika med zbitim in nasipnim volumnom oz. gostoto je posledično manjša. Naprave, ki omogočajo stresanje, morajo ustrezati farmakopejskim predpisom in ne smejo povzročati segregacije delcev (12, 13).
- Prava gostota (angl. true density, ρ_t) izključuje vse prazne prostore (enačba /3/).

$$\rho_p = \rho_r \times \rho_t \quad \text{/enačba 3/}$$

- Relativna gostota (ρ_r) predstavlja razmerje med pravo in navidezno gostoto (enačba /4/). Med procesom stiskanja narašča in doseže svoj maksimum, ko so odstranjeni vsi prazni prostori.

$$\rho_r = \frac{\rho_b}{\rho_t} \quad \text{/enačba 4/}$$

V povezavi z relativno gostoto je tudi poroznost, ki je razmerje med volumnom por (praznega prostora) in volumnom vzorca. Poroznost (ε) lahko izražamo tudi v odstotkih in je definirana (enačba /5/) (7, 14, 15):

$$\varepsilon = 1 - \rho_r \quad \text{/enačba 5/}$$

Poznavanje gostot je v farmacevtski industriji pomembna, saj nam pomaga pri načrtovanju velikosti tablet, načina tabletiranja, napovedi in izračunu pretočnih lastnosti prahov (2, 3).

1.1.3. METODE DOLOČANJA PRETOČNIH LASTNOSTI PRAHOV

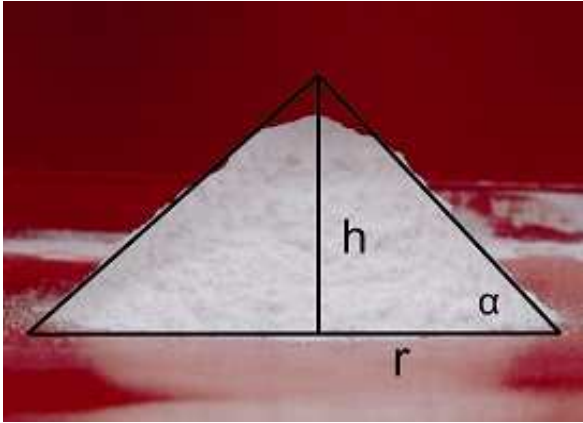
Zelo razširjena uporaba prahov v farmacevtski industriji je razlog za razvoj številnih metod za določanje njihovih pretočnih lastnosti. Ker z nobeno metodo ne moremo zadovoljivo ovrednotiti lastnosti zmesi prahov in granulotov, uporabljamo za določitev pretočnih lastnosti kombinacijo večih metod. V literaturi najpogosteje zasledimo (10, 11, 16, 17):

- pretočni čas,
- nasipni kot,
- Carrov indeks,
- Hausnerjevo razmerje,
- vrteči boben.

Glede na fizikalno naravo merjenja prahov ločimo statične in dinamične metode. Med statične uvrščamo meritve nasipnega kota in izračun Carrovega indeksa ter Hausnerjevo razmerje, dinamični pa sta pretočni čas in metoda vrtečega bobna. Splošne zahteve za metode so: občutljivost, uporabnost rezultatov, ponovljivost, in praktičnost. Seveda pa se moramo zavedati, da nobena metoda ni absolutna in da samo z eno metodo ne moremo v zadostni meri ter popolno ovrednotiti in opisati širokega spektra pretočnih lastnosti, ki se pojavljajo v farmacevtskih procesih.

1.1.3.1. NASIPNI KOT

Merjenje nasipnega kota (angl. angle of repose) uporabljamo v različnih vejah znanosti za opredelitev pretočnih lastnosti trdnih snovi. Velikost nasipnega kota je značilno povezana s trenjem delcev med gibanjem. Za določanje statičnega nasipnega kota (α) izmerimo višino (h) in polmer (r) stožca oziroma trikotnika (s perspektive stranskega risa), ki ga tvorijo delci prahu (slika 1) (13).



Slika 1. Višina (h), polmer (r) in pripadajoči nasipni kot α nasipanega prahu.

Nasipni kot lahko izračunamo po naslednji enačbi /6/:

$$\tan(\alpha) = \frac{h}{r} \quad \text{/enačba 6/}$$

Vzorec, ki ni koheziven in ima dobro pretočnost, se razprostire po večji površini podlage. Stožec, ki nastane, je nižji in izmerjen nasipni kot je manjši v primerjavi s slabo pretočnim materialom, kjer so kohezijske in adhezijske sile med delci močnejše. Večji nasipni kot pomeni slabše pretočne lastnosti (preglednica I) (16). Zaželeno je, da je nasipni kot manjši od 45° (16).

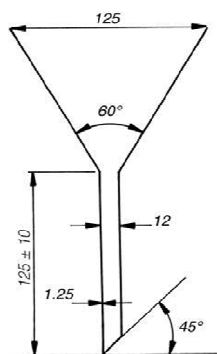
Preglednica I. Ocena pretočnih lastnosti prahov glede na statični nasipni kot.

| Pretočne lastnosti | Nasipni kot [°] |
|--------------------|-------------------|
| Odlične | 25-30 |
| Dobre | 31-35 |
| Zmerne | 36-40 |
| Sprejemljive | 41-45 |
| Slabe | 46-55 |
| Zelo slabe | 56-65 |
| Zelo, zelo slabe | >66 |

Prednost metode je preprostost izvedbe in uporabljene opreme. Ker rezultati dajejo osnovno sliko o pretočnih lastnostih vzorca, je uporabna kot prvi pokazatelj dobre ali slabe pretočnosti (16).

1.1.3.2. PRETOČNI ČAS

Merjenje pretočnega časa (angl. flow through an orifice) je namenjeno določanju sposobnosti prahov, da tečejo vertikalno pri definiranih pogojih. Merimo čas, v katerem določen volumen ali masa prahu steče skozi lij z definirano površino odprtine. Pretočni čas izražamo na 100 g prahu, rezultate pa podajamo v sekundah in desetinkah sekunde. Daljši kot je pretočni čas, slabše so pretočne lastnosti. Odvisen je od lastnosti vzorca in opreme/procesa. Če delci prahu ne stečejo skozi lij, vzorcu pripišemo neskončen pretočni čas (16, 18). Določamo ga s pomočjo lij, kateremu zamašimo spodnjo odprtino z definirano površino in vanj nasujemo vzorec (slika 2) (10). Ko ga odmašimo, začnemo meriti čas, dokler ne izteče celotna količina vzorca. Lij moramo držati v navpični legi s pomočjo ustreznega stojala, celotni sestav pa moramo zaščititi pred vibracijami.



Slika 2. Lij za merjenje pretočnega časa in nasipnega kota (Vir: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo).

1.1.3.3. CARROV INDEKS IN HAUSNERJEVO RAZMERJE

Izračun Carrovega indeksa (angl. Carr index/compressibility index) in Hausnerjevega razmerja (angl. Hausner ratio) sta enostavni, hitri in pogosto uporabljeni metodi za preučevanje pretočnih lastnosti. Na oba parametra vpliva gostota, vsebnost vlage, velikost, oblika, površina in kohezivnost snovi. Gostoto izražamo kot navidezno (nasipno) gostoto (ρ_b), ki predstavlja gostoto vzorca takoj, ko ga natresemo v valj in zbito (stresalno) gostoto (ρ_t), ki je gostota praška po stresanju pri standardnih pogojih oziroma maksimalna gostota vzorca po stresanju brez poškodbe delcev (1). Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje izračunamo s pomočjo podatka nasipnega in zbitega volumna oziroma iz omenjenih gostot. Nasipni volumen (angl. bulk volume) vključuje vse intra- in interpartikularne prazne prostore. Če nasipani prašek v valju stresamo (zbijamo), se delci uredijo tako, da zavzamejo minimalni prostor, vendar je med njimi še vedno nekaj praznega, z zrakom napolnjenega prostora (zbiti volumen, ang. tapped volume) (slika 3). Premer valja, s katerim določamo nasipno in zbito gostoto z napravo za določanje zbite gostote in število udarcev pri zbijanju zmesi prahov morata biti vedno enaka. Ravno tako morajo biti približno enake tudi mase vzorcev (1).



Slika 3. Naprava za določanje zbitega volumna (Vir: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo).

Carrov indeks je povezan s kohezivnimi lastnostmi delcev in posledično kompresibilnostjo, ki predstavlja sposobnost zmanjševanja volumna snovi pod tlakom (enačba /7/) (12).

Podobno je tudi Hausnerjevo razmerje indikator pretočnih lastnosti (enačba /8/). Večje je razmerje med navidezno in pravo gostoto, slabša je pretočnost (12).

$$\text{Carrov indeks} = 100 \times \frac{V_{\text{nasipni}} - V_{\text{zbiti}}}{V_{\text{nasipni}}} = 100 \times \frac{\rho_{\text{zbita}} - \rho_{\text{nasipna}}}{\rho_{\text{zbita}}} \quad \text{/enačba 7/}$$

$$\text{Hausnerjevo razmerje} = \frac{V_{\text{nasipni}}}{V_{\text{zbiti}}} = \frac{\rho_{\text{zbita}}}{\rho_{\text{nasipna}}} \quad \text{/enačba 8/}$$

V_{nasipni} nasipni volumen prahov

ρ_{nasipna} nasipna gostota prahov

V_{zbiti} zbiti volumen prahov

ρ_{zbita} zbita gostota prahov

Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje nista intrinzični lastnosti prahov. Rezultati so odvisni od uporabljene metode, pomembno pa je, da pri ponovnih merjenjih uporabljamo isto opremo in da je postopek vedno enak (16).

V preglednici II so navedene ocene pretočnih lastnosti prahov glede na vrednosti Carrov-ega indeksa in Hausnerjevega razmerja kot jih navaja Ph. Eur. (12).

Preglednica II. Ocena pretočnih lastnosti prahov glede na Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje.

| Carrov indeks (%) | Pretočne lastnosti | Hausnerjevo razmerje |
|-------------------|--------------------|----------------------|
| 1–10 | Odlične | 1,00–1,11 |
| 11–15 | Dobre | 1,12–1,18 |
| 16–20 | Zmerne | 1,19–1,25 |
| 21–25 | Sprejemljive | 1,26–1,34 |
| 26–31 | Slabe | 1,35–1,45 |
| 32–37 | Zelo slabe | 1,46–1,59 |
| > 38 | Zelo, zelo slabe | > 1,60 |

Vrednost Hausnerjevega razmerja in Carrovega indeksa je odvisna od interpartikularnega trenja. Zmesi z nižjim interpartikularnim trenjem (okrogli delci) izkazujejo boljše pretočne lastnosti, ker delci lažje drsijo drug mimo drugega in imajo nižje vrednosti za Hausnerjevo razmerje in Carrov indeks. Razlika med zbitim in nasipnim volumnom zmesi prahov je manjša. Zmesi z visokim interpartikularnim trenjem (manjši kohezivni delci nepravilnih oblik), ki delcem otežuje, da bi drseli drug poleg drugega, pa izkazujejo slabše pretočne lastnosti in imajo višje vrednosti za Hausnerjevo razmerje in Carrov indeks (večja razlika med nasipno in zbito gostoto) (3, 12).

1.1.3.4. VRTEČI BOBEN

Metoda vrtečega bobna (angl. avalanche test, rotating drum) v Ph.Eur. ni podrobno predstavljena, ampak je samo omenjena oz. navaja kota, ki ju lahko merimo: dinamični nasipni kot, ki ga prah ustvari relativno na horizontalno bazno linijo v vrtečem bobnu in notranji kot kinetičnega trenja, ki ga ustvari ravnina med delci, ki drsijo navzdol po površini prahu in delci, ki se vrtijo z bobnom (slika 4).



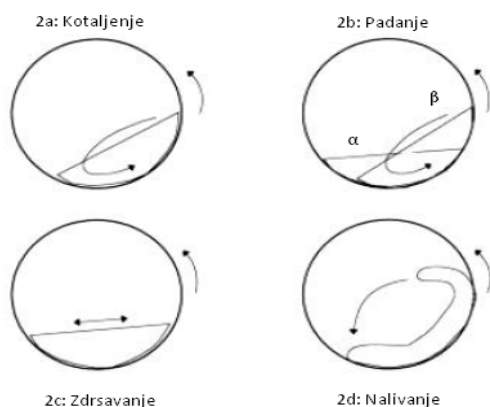
Slika 4. Prikaz vrtečega bobna in merjenja nasipnega kota (Vir: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo).

Metoda omogoča dinamično merjenje pretočnih lastnosti, kjer opazujemo drsenje oziroma plazenje slojev prahov med vrtenjem v bobnu, ki je vsaj z ene strani zaprt s prozorno in gladko stranico (slika 5) (19, 20). Vrtenje valja dviguje prahove ob obodu, dokler ne pride

zaradi prevlade sile teže do proženja plazov. Prahovi so v bobnu izpostavljeni podobnim pogojem kot v proizvodnji tablet in kapsul (16).

Pri tej metodi pretočnost prahov povezujemo s povprečnim časom, da prašek steče oziroma naklonom plasti prahov (t.i. dinamičnim nasipnim kotom), potrebnim, da pri določeni hitrosti vrtenja bobna pride do plazenja ali toka. Krajši kot je ta čas oz. manjši je kot, boljše pretočne lastnosti ima vzorec prahov (21).

Dinamika gibanja delcev zmesi v bobnu je odvisna od kohezijskih in adhezijskih lastnosti delcev, velikosti in oblike ter površinske morfologije delcev, vsebnosti vlage, dimenzij bobna in hitrosti vrtenja bobna. Na sliki 5 so prikazani najpogostejši načini gibanja delcev. Najmanj zapletena oblika gibanja delcev je gibanje v obliki kotaljenja (a), kjer se delci zaradi nastale strmine nepretrgano kotalijo po površini prahov in tvorijo glede na horizontalno bazno linijo dinamični nasipni kot. Če je gibanje prahov v obliki izrazitih plazov (b), je možno meriti zgornji (kot tik pred plazom) in spodnji (kot padlih prahov po plazu) dinamični nasipni kot (11, 19, 22). Ali se bodo delci kotalili ali plazili, je odvisno od hitrosti vrtenja bobna. Pri nižji frekvenci so bolj značilni plazovi, z višanjem frekvence se pojavi kotaljenje. Prehod med oblikama je lahko bolj ali manj izrazit, odvisno od pretočnih lastnosti delcev. Prahovi z boljšimi pretočnimi lastnostmi imajo prehod iz plazov v kotaljenje z večanjem hitrosti vrtenja bolj izrazit, pri kohezivnih prahovih pa je kotaljenje lahko nekontinuirano in bolj spominja na plazenje. Delci z močnimi interpartikularnimi interakcijami z višanjem hitrosti vrtenja bobna nimajo faze kotaljenja in preidejo v naslednji način gibanja, ki ga imenujemo nalivanje (d). Pri tej obliki gibanja delcev je dinamični nasipni kot težje določiti, ker delci ne ustvarjajo ravnih linij. Četrty način gibanja delcev je zdrsanje (c), ki se pojavi pri močno kohezivnih prahovih, ki so hkrati slabo adhezivni s površino bobna. Interpartikularne sile so pri teh delcih zelo močne, zato se delci težko plazijo. Ko se zaradi vrtenja bobna naklon prahu poveča, se zaradi slabe adhezije na njegovo steno delci povrnejo nazaj v vodoravni položaj, tako da zdrsijo ob steni bobna (22, 23).



Slika 5. Možni načini gibanja delcev v vrtečem bobnu.

1.2. TABLETIRANJE IN DEFORMACIJA PRAŠKASTIH ZMESI

Tablete so najpogosteje uporabljena farmacevtska oblika s prednostmi tako za proizvajalca kot za uporabnika. Biti morajo dovolj trdne, da prenesejo obremenitve med različnimi farmacevtsko-tehnološkimi procesi: filmskim oblaganjem, pregledom, pakiranjem, shranjevanjem in rokovanjem (24). Tabletiranje je kompleksen proces, ker le nekateri prahovi posedujejo tiste lastnosti, ki so zaželeno in zahtevane za njihovo enostavno izdelavo in ustrezno kakovost (25, 26, 27). Tablete vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin in pomožne snovi. Na podlagi poznavanja lastnosti zdravilne učinkovine lahko izberemo takšne pomožne snovi, ki bodo izboljšale stisljivost in pripomogle k ustrezni trdnosti tablet. Uspešen proces tabletiranja temelji na poznavanju fizikalno-kemijskih lastnosti prahov, ki narekujejo dogajanje med procesom stiskanja, med katerimi sta najpomembnejši dobra pretočnost in stisljivost zmesi za tabletiranje. Merjenje pretočnih lastnosti smo že opisali, kar se pa tiče stisljivosti, lahko le-to razdelimo na dva pojma, ki predstavljata lastnosti prahov in bistveno vplivata na kakovost izdelanih tablet (7, 24, 28-31):

- kompresibilnost, ki je opredeljena kot sposobnost zmanjševanja volumna prahov oziroma deformacija delcev pod tlakom in predstavlja krivuljo odvisnosti poroznosti od tlaka in
- kompaktilnost, ki je sposobnost tvorbe mehansko trdnih kompakto s tvorbo vezi med delci in predstavlja krivuljo odvisnosti trdnosti tablete od poroznosti. Izražamo jo kot odvisnost natezne trdnosti od uporabljene sile stiskanja.

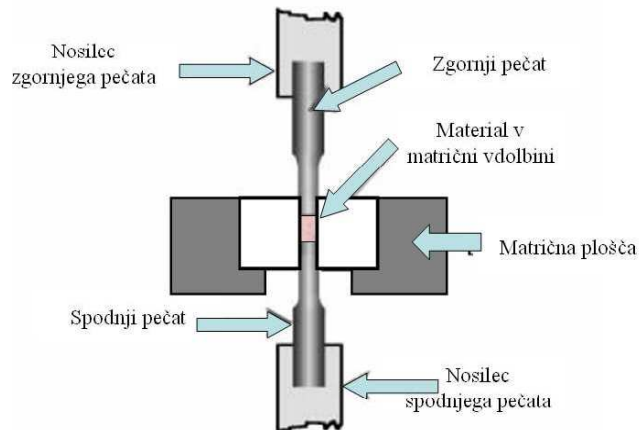
Tabletiranje je faza tehnološkega procesa, v kateri iz določenega volumna zmesi prahov ali granulata s pomočjo tabletirke stisnemo tableto.

Zmesi za tabletiranje lahko pripravimo z različnimi farmacevtsko-tehnološkimi postopki: z direktnimi zmesmi in granuliranjem. Slednje je proces združevanja osnovnih delcev v večje skupke - aglomerate (zrnca oziroma granulati), ki imajo večjo poroznost, boljšo pretočnost, kompresibilnost in kompaktilnost ter posledično trdnost tablet (32). Granuliranje je lahko (33):

- vlažno (granulirno tekočino razpršujemo na zmes prahov z granuliranjem v zvrtničenih plasteh ali v hitrovrtečih mešalnikih),
- suho (do aglomeriranja delcev pride z uporabo visokega tlaka stiskanja-valjčno granuliranje/kompaktiranje, briketiranje) ali
- s talinami (do aglomeriranja delcev pride z uporabo taline, ki deluje kot vezivo-termoplastično granuliranje).

Kadar ima zmes prahov ustrezne pretočne lastnosti in stisljivost, predhodno granuliranje za doseganje ustreznih fizikalnih lastnosti prahov ni potrebno. Direktno tabletiranje je danes najbolj želena metoda izdelave tablet, saj ima mnoge prednosti (krajši čas izdelave, manjša poraba energije, manjša problematika surovin občutljivih na povišano temperaturo in vlago, itd.). Direktno tabletiranje lahko uporabljamo v omejenem obsegu, saj naj bi bil delež učinkovine v direktnih zmesih do 25%, prah tako pa potrebujemo zelo konstantne fizikalne lastnosti tako učinkovine kot pomožnih snovi; slednje so praviloma zaradi dodatnih zahtev bistveno dražje (34).

Osnovna enota tabletirke je sestavljena iz matrične vdolbine v matrični plošči ter zgornjega in spodnjega pečata z nosilcema (slika 6) (15).



Slika 6. Osnovna enota tabletirke: matrična plošča z matrično vdolbino ter zgornji in spodnji pečat z nosilcema.

Tablete izdelujemo s procesom stiskanja. Na zmes prahov v matrični vdolbini delujeta sili zgornjega in spodnjega pečata, kar vodi do deformacije delcev in medsebojnega trenja delcev, poveča pa se tudi sila na steno matrične vdolbine in trenje delcev ob steno. Volumen praška in poroznost se zmanjšata, gostota pa povečuje (35). Oblika vdolbine v matrični plošči in na pečatih narekuje obliko, razdalja med koncema pečatov pri maksimalnem stisku pa debelino tablete.

Po načinu stiskanja ločimo (15):

- tabletirko na udarec ali tabletirko na ekscenter, ki ima samo eno osnovno enoto za tabletiranje (en par pečatov). Spodnji pečat med procesom stiskanja zmesi za tabletiranje miruje, saj z njim uravnavamo volumen polnjenja in s tem maso tablete. Izdelava tablet poteka v več stopnjah: najprej se iz polnilnega lijaka preko polnilnega čolnička vsuje zmes za tabletiranje v matrico. V tej fazi spodnji pečat miruje v začetnem položaju, zgornji pa se pomika navzdol in stiska zmes za tabletiranje. Zaradi statične funkcije spodnjega pečata ima spodnji del tablete večjo trdnost. Ko zgornji pečat doseže najnižjo točko, se začne pomikati nazaj navzgor, hkrati pa se začne dvigati tudi spodnji pečat s tableto do nivoja matrične plošče. Ko doseže nivo matrične plošče, se polnilni čolniček premakne in odrine tableto, istočasno pa ponovno napolni matrično vdolbino in cikel se ponovi.

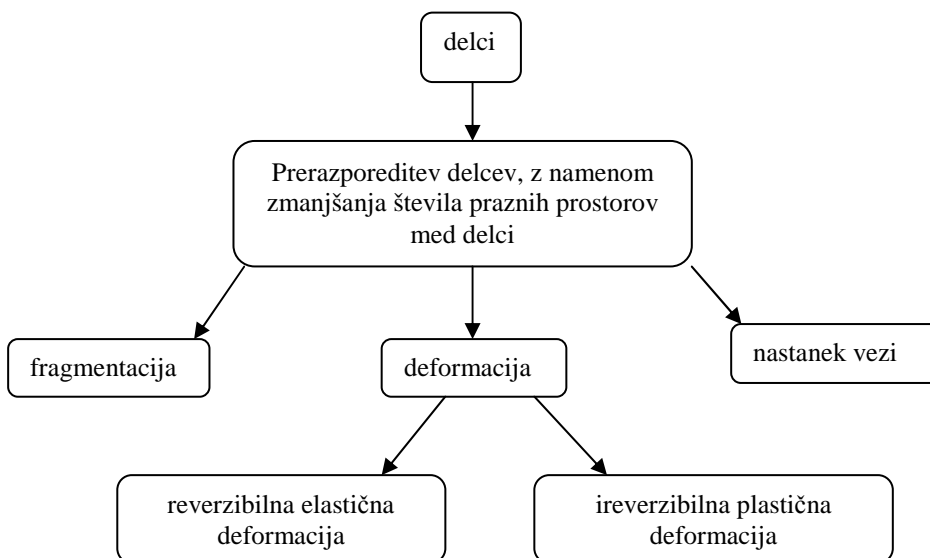
- tabletirko - rotirko, ki ima večje število osnovnih enot za tabletiranje. Tukaj polnilna naprava miruje, medtem ko se matrična plošča z matričnimi vdolbinami vrti v krogu. Vsaka matrica ima svoj par zgornjih in spodnjih pečatov, zmes za tabletiranje pa priteka skozi polnilni lijak. Oba pečata stiskata zmes z enako silo, kar vpliva na enakomerno trdnost tablete.

Neodvisno od tipa tabletirke je proces tabletiranja razdeljen v stopnje (36):

- polnjenje matrične vdolbine,
- kompresija – stiskanje tablete,
- dekompresija,
- izmet iz matrične vdolbine in odstranitev stisnjene tablete.

Za ustrezno razumevanje pomena stisljivosti moramo dobro poznati obnašanje delcev pri pogojih stiskanja oziroma stopnje stiskanja tablete (slika 7) (30, 37, 38):

1. Prerazporeditev delcev
2. Elastična deformacija delcev
3. Plastična deformacija delcev
4. Lom delcev ali fragmetacija



Slika 7. Različni koraki pri nastajanju kompakto.

1.2.1. PRERAZPOREDITEV DELCEV

Po vsutju zmesi za tabletiranje v matrično vdolbino pride do začasne prerazporeditve delcev. Manjši delci zapolnijo prazne prostore med večjimi delci, kar povečuje gostoto zmesi v matrični vdolbini. Oblika in površinske lastnosti ter porazdelitev velikosti delcev vpliva na način in intenziteto prerazporejanja delcev v začetni fazi. Način preurejanja delcev je pomemben, ker vpliva na kasnejše število stičnih točk med površinami delcev in jakost vzpostavljenih vezi, ki posledično vplivajo na trdnost tablet (39).

Prerazporejanje delcev v matrični vdolbini med stiskanjem je intenzivnejše v primeru delcev nepravilnih oblik, saj se sferično oblikovani delci ugodno prerazporedijo že med samim vsutjem v matrično vdolbino brez delovanja sile. Delci nepravilnih oblik med stiskanjem v svoji okolici tvorijo prazne prostore, v katere se ujame zrak, ki kasneje lahko povzroča nižjo trdnost tablet, laminacijo tablet in nastajanje kapic. Za tabletiranje je torej energijsko bolj ugodno, če so delci bolj okrogli, kar najlažje dosežemo s procesom vlažnega granuliranja (15).

1.2.2. ELASTIČNA IN PLASTIČNA DEFORMACIJA TER FRAGMENTACIJA DELCEV

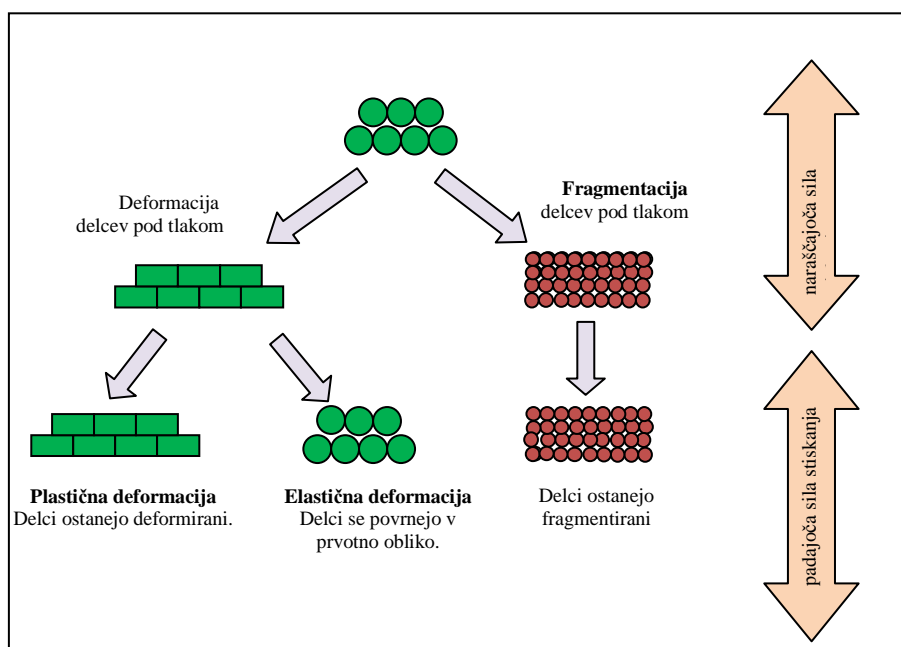
Ko zgornji pečat deluje z večjo silo in prerazporejanje delcev v matrični vdolbini ni več možno, pride do deformacije delcev na stičnih točkah; zmanjšanje volumna je posledica deformacije. Število stičnih točk, ki so potencialna mesta za nastanek vezi med delci, je odvisno od velikosti delcev, porazdelitve velikosti delcev, gostote, površinskih lastnosti, vlage, pretočnosti in številnih drugih lastnosti (30). Da bi se delci prilagodili naraščajoči obremenitvi, se najprej deformirajo prožno oziroma elastično. Elastična deformacija je reverzibilna, kar pomeni, da se delci po prenehanju delovanja sile vrnejo v prvotno obliko. Ko naraščajoča sila postane močnejša od intermolekularnih sil v delcu, pride do zmanjšanja volumna praškaste zmesi v obliki ireverzibilne plastične deformacije. Pri tej deformaciji se po prenehanju delovanja sile delci več ne vrnejo v prvotno obliko. Če sila narašča še naprej, se pojavi lom delcev oziroma fragmentacija, ki je razdelitev večjih delcev na manjše nepravilnih oblik. Na nivoju delca procesi potekajo zaporedno, torej

najprej elastična deformacija, ki ji sledi plastična in na koncu fragmentacija (slika 8) (9, 15). V primeru zmesi prahov lahko ti procesi potekajo tudi sočasno (15, 40).

Stopnja zmanjševanja volumna vzorca je odvisna od mehanskih lastnosti praška in načina njegovega zmanjševanja, npr. zmanjševanje velikosti delcev vpliva na zmanjšano tendenco do fragmentacije delcev. Nekateri materiali imajo kritično velikost delcev, pri kateri se pojavi prehod iz krhkega v duktilno obnašanje, če zmanjšujemo velikost delcev (41).

Krhki materiali so podvrženi intenzivni fragmentaciji, delci se lomijo, manjši delci zapolnjujejo prostore med večjimi, pri čemer se povečuje gostota zmesi. Posledica so tablete z visoko poroznostjo zaradi nastanka velikega števila mest za vezavo (stičnih točk), kar prepreči nadaljnje zmanjševanje volumna. Ne-krhki materiali so podvrženi intenzivni plastični deformaciji, ki preprečuje delcem, da se zblížajo, in posledično nastanejo tablete z nizko poroznostjo.

Pri pravilno oblikovanih delcih poteka razporejanje delcev lažje kot pri delcih nepravilnih oblik (30). Kristalne snovi, ki se v večini deformirajo plastično, imajo v primerjavi z amorfniimi snovmi bolj izraženo elastično deformacijo (42).



Slika 8. Potek elastične in plastične deformacije ter fragmentacija delcev.

Pri mehanizmu zmanjševanja volumna snovi večinoma organskega izvora, si procesi sledijo drug za drugim, odvisno od kompleksnosti strukture snovi. Pri mnogih se pojavi fragmentacija že pri nizki sili stiskanja, ob zvišanju sile pa lahko pride do plastične/elastične deformacije (39).

Pri krhkih snoveh lahko najprej pride do fragmentacije delcev (38). Nato sledi plastična in/ali elastična deformacija. Plastična deformacija ugodno prispeva k večji trdnosti tablete, saj pride zaradi deformacije do večjega števila stičnih površin med delci, ki so v neposredni bližini in s tem možnosti nastanka vezi med njimi. Nasprotno je elastična deformacija nezaželena. Po prenehanju delovanja sil namreč le-ta teži k vzpostavitvi prvotnega stanja in s tem pride do pretrganja vezi, ki so nastale v fazi stiskanja. To povzroča zmanjšanje trdnosti tablet, posledično pa tudi laminacijo in nastajanje kapic med tabletiranjem (43).

1.3. STISKANJE ZMESI PRAHOV

Proces stiskanja prahov je zahteven in ireverzibilen dinamičen proces ter pomemben segment v procesu proizvodnje tablet, saj vpliva na končno kakovost oz. lastnosti (enakomernost vsebnosti zdravilne učinkovine, krušljivost, trdnost, itd) le-teh. Problematika stisljivosti kompleksnih zmesi je velik izziv in zanimivo področje za raziskovanje (44). Pomembno je poznavanje različnih procesnih parametrov tabletiranja, fizikalnih lastnosti delcev in mehanizmov zmanjševanja volumna med stiskanjem. Mehanično gre za proces, ki predstavlja stopnjujoč tlak na zmes prahov, tako da jo oblikuje v določen končni volumen z določeno poroznostjo (45). Po določenem času sila pečata in matrice na prašek prenehata delovati in izdelani komprimat se lahko prične relaksirati. Relaksacija je posledica elastične deformacije snovi, ko se material delno povrne v prvotno obliko. Na začetku poteka relaksacija v največji meri v aksialni smeri, po izmetu komprimata iz matrične vdolbine pa še v radialni smeri (46). Raziskovalci so vložili veliko truda, da so razvili metode in naprave za vrednotenje teh procesov in podatkov. Tako lahko danes na instrumentiranih tabletirkah s pomočjo ustreznih senzorjev ter ustreznih matematičnih platform grafično in numerično spremljamo proces stiskanja. Ta vsebuje vrsto faz, zato je razumljivo, da ne moremo celotnega postopka opisati z eno in relativno

enostavno enačbo. V literaturi je navedenih več metod določanja mehanizma zmanjševanja volumna snovi. Najbolj razširjena metoda je Heckelova analiza, tj. metoda določanja mehanizma zmanjševanja poroznosti pod vplivom naraščajočega tlaka oziroma sile stiskanja (7, 47-49). Razmerje med tlakom in poroznostjo nam daje osnovne informacije o kompresibilnih lastnostih preiskovane snovi, omogoča primerjavo kompresibilnosti različnih snovi in nenazadnje lahko napove, kakšne tlake moramo uporabiti med tabletiranjem, da dosežemo željeno poroznost in s tem trdnost tablet (50).

1.3.1. HECKELOVA ANALIZA

Najpogostejši opis procesa stiskanja je Heckelova enačba (enačba /9/), ki v določenem intervalu tlakov podaja linearen odnos med relativno poroznostjo prahov in uporabljenim tlakom. Zmanjševanje poroznosti tablet določimo posredno s spremljanjem zmanjševanja volumna tablete v odvisnosti od sile stiskanja ob poznavanju prave gostote praškaste snovi. Heckel je izpeljal enačbo, v kateri je predvidel, da proces stiskanja prahov sledi kinetiki 1. reda, pri čemer ima poroznost vlogo reaktanta, povečanje gostote pa vlogo produkta (15, 31).

$$-\ln \varepsilon = \ln \left[\frac{1}{(1-D)} \right] = k \cdot P + A \quad \text{/enačba 9/}$$

ε poroznost $1/(1-D)$

k konstanta naklona premice v diagramu

A konstanta iz presečišča ekstarpoliranega dela premice z osjo y

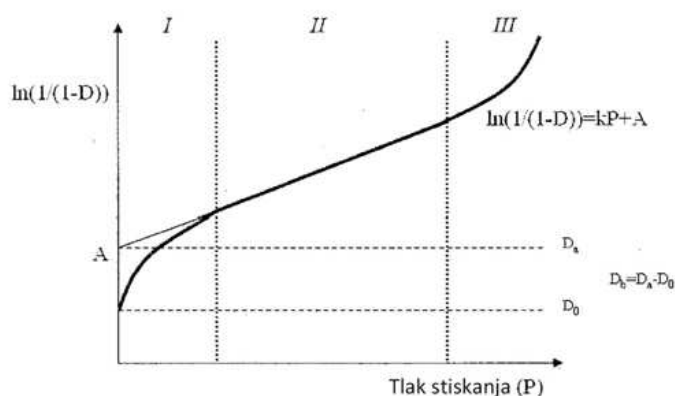
D relativna gostota (razmerje med navidezno in pravo gostoto pri določenem tlaku P)

P sila stiskanja

1.3.2. HECKELOV DIAGRAM

Pri Heckelovi analizi prikažemo pridobljene podatke kot diagram odvisnosti poroznosti od sile stiskanja. Diagram je v začetku ukrivljen, kar je pri nizkih silah stiskanja posledica prerazporejanja delcev brez vzpostavitve medsebojnih povezav, sledi mu linearni del, kar

predstavlja plastično deformacijo sistema. Pri visokih tlakih se lahko zadnji del krivulje zasuka navzgor zaradi vpliva elastične komponente delcev oziroma elastične deformacije pečatov (slika 9) (38). Heckelov diagram ima značilno obliko, ki je tipična za posamezno snov ali formulacijo. Snovi, ki so podvržene plastični deformaciji, imajo drugačno tipično krivuljo kot snovi, ki so podvržene fragmentaciji. Krivulja v prvem delu z visoko stopnjo ukrivljenosti, predstavlja intenziven proces prerazporejanja delcev, linearen del pa plastično obnašanje snovi. Elastična deformacija je v linearnem predelu zanemarljiva (38, 51, 52).



Slika 9. Heckelov diagram odvisnosti spreminjanja poroznosti od tlaka stiskanja praška.

Naklon premice k , dobljen z linearno regresijo, je Heckelova konstanta in je od zmesi prahov odvisen parameter. Je obratno sorazmeren s povprečnim mejnim tlakom, ki je potreben, da pride do deformacije materiala med stiskanjem. Heckelova konstanta sicer ni enoznačen parameter, saj je poleg narave snovi odvisna tudi od dinamike stiskanja. Visoka vrednost konstante in strma krivulja oziroma nizka vrednost P_y je značilna za mehkejša snovi, kar kaže na dovzetnost materiala za plastično deformacijo pri nizkih tlakih stiskanja. Poznavanje vrednosti konstante nam lahko olajša izbiro primerne veziva za določeno formulacijo tablet. Recipročna vrednost konstante k je mejni tlak plastične deformacij (P_y) ali kritični tlak tabletiranja, ki je definiran kot minimalni tlak, pri katerem lahko pride do plastične deformacije snovi med stiskanjem (enačba /10/). Visoka vrednost P_y je značilna za trdne, krhke snovi z izrazito fragmentacijo, kjer je vrednost konstante nižja (38, 45).

$$P_y = \frac{1}{k} \quad \text{/enačba 10/}$$

k konstanta naklona premice

P_y mejni tlak plastične deformacije

Presečišče premice z ordinato A (enačba /11/) je merilo za stopnjo zgoščenosti zmesi prahov kot posledica preureditve medsebojne lege in drobljenja osnovnih delcev. D_0 je relativna gostota zmesi prahov v matrični vdolbini pred delovanjem sile, kar predstavlja navidezno gostoto po začetnem preurejanju delcev po vsutju v matrično vdolbino. Vrednost je enaka razmerju med nasipno gostoto zmesi prahov pred stiskanjem in njihovo pravo gostoto. Nizka vrednost D_0 pomeni rahlo povezavo med delci v matrični vdolbini pred stiskanjem. D_a je relativna gostota v začetni fazi stiskanja in jo lahko izračunamo iz vrednosti odseka na ordinati A (enačba /12/). D_b je relativna gostota v začetni fazi stiskanja in opisuje obseg prerazporeditve delcev v zgodnji fazi stiskanja. Predvsem je odvisna od začetne gostote in kasnejše preureditve delcev (enačba /13/) (15, 38, 53).

$$A = \ln\left(\frac{1}{1-D}\right) \quad \text{/enačba 11/}$$

$$D_a = 1 - e^{-A} \quad \text{/enačba 12/}$$

$$D_b = D_a - D_0 \quad \text{/enačba 13/}$$

Heckelova analiza se lahko praktično izvaja po dveh metodah: po metodi izven matrične vdolbine in metodi v matrični vdolbini.

1.3.2.1. METODA IZVEN MATRIČNE VDOLBINE

Pri metodi izven matrične vdolbine (angl. out-die) pridobivamo podatke o tableti po njenem izmetu iz matrične vdolbine. Merimo dimenzije tablet (debelino in premer) izdelanih pri različnih silah stiskanja pri tabletiranju. Iz dobljenih podatkov izračunamo

relativno gostoto tablete (D) in poroznost. Skupni volumen tablete V_a izračunamo iz dimenzij, navidezno gostoto ρ_a pa iz volumna in mase tablete. Relativno gostoto (ρ_r) izračunamo po enačbi /14/.

$$D = \frac{\rho_a}{\rho_t} = \frac{V_t}{V_a} \quad \text{/enačba 14/}$$

| | |
|----------|--|
| ρ_a | navidezna gostota, ki vključuje vse pore |
| ρ_t | prava gostota, ki izključuje vse pore |
| V_a | skupni volumen, ki vključuje vse pore |
| V_t | pravi volumen, ki izključuje vse pore in je karakteristika posamezne snovi |

Relativna gostota D je trdni del tablete in predstavlja razmerje volumna, ki ga zapolnjuje trdni del tablete in skupnega volumna in je povezana z volumskim deležem por oziroma poroznostjo (enačba /15/):

$$\varepsilon = \frac{V_a - V_t}{V_a} = 1 - \frac{V_t}{V_a} = 1 - D \quad \text{/enačba 15/}$$

Metoda je dolgotrajna, saj je potrebno izdelati veliko število tablet pri različnih tlakih stiskanja ter zagotoviti ustrezno ponovljivost meritev pri posameznih nastavitvah.

1.3.2.2. METODA V MATRIČNI VDOLBINI

Pri metodi v matrični vdolbini (angl. in-die) pridobivamo podatke med samo izdelavo tablete. S pomočjo senzorjev na tabletirki spremljamo višino praškastega stolpca v matrični vdolbini v odvisnosti od tlaka stiskanja v zelo kratkih časovnih intervalih (milisekunde). Celoten profil stiskanja lahko dobimo iz ene tablete. Metoda je bistveno hitrejša in enostavnejša, poraba vzorca je manjša, vendar pa ima pomanjkljivost, ker ne upošteva elastične relaksacije po izmetu tablete oziroma ne razlikuje med plastičnim in elastičnim delom deformacije. Zaradi enostavnosti se metoda v praksi pogosto uporablja, saj daje ob upoštevanju elastičnega dela (relaksacija, deformacija tabletirke in pečatov) zadovoljive

rezultate (54). Za točnost rezultatov moramo pri visokih tlakih upoštevati deformacijo pečatov in delov tabletirke (38, 52, 53).

1.3.3. POMEN HECKELOVEGA MODELA

S Heckelovim modelom je možno napovedovati prevladujoče deformacije delcev med stiskanjem in tako razlikovati med snovmi, ki se plastično deformirajo oziroma fragmentirajo kot tudi primerjati snovi, ki se plastično deformirajo.

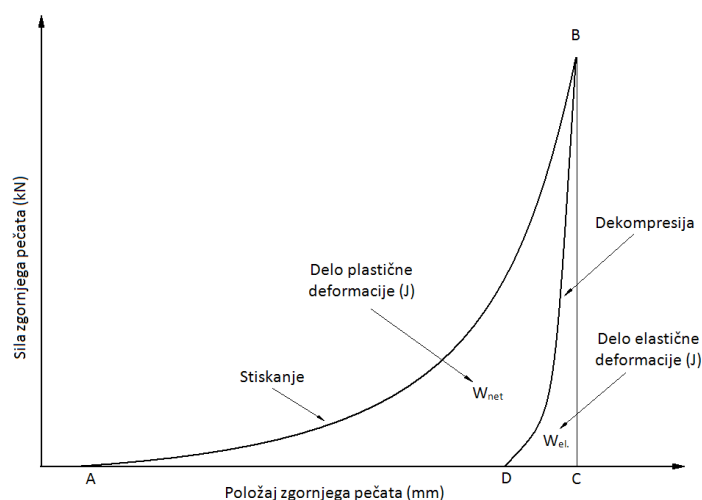
Heckelova analiza se uporablja za preučevanje mehanizmov deformacije posameznih snovi, zmesi pri tabletiranju s predhodnim granuliranjem in direktnem tabletiranjem ter za primerjalne študije med kristalnimi in amorfnimi oblikami snovi (15, 48, 55). Pri predhodno granuliranih snoveh je proces stiskanja bolj kompleksen, ker deformacija aglomeratov oziroma skupkov predstavlja dodaten mehanizem deformacije zmesi za tabletiranje (55, 56, 57). Heckelova analiza se praviloma uporablja za preučevanje enokomponentnih sistemov kot tudi zmesi, kjer lastnosti zmesi izkazujejo kombinacijo lastnosti posameznih snovi (58).

1.3.4. DOLOČANJE VLOŽENEGA DELA OZIROMA DIAGRAM SILA-ODMIK

Glede na to, da lahko s Heckelovo metodo določamo le obseg plastične deformacije, lahko elastično deformacijo določamo preko diagrama odvisnosti sile na zgornjem pečatu od položaja pečata oziroma preko diagrama sila v odvisnosti od odmika oz. »force-displacement« (FD) diagrama. Tipični FD diagram je prikazan na sliki 10 (59). Metoda temelji na merjenju vložnega dela, ki je potrebno pri stiskanju zmesi prahov za nastanek trdne tablete. Površina pod krivuljo ABC definira vloženo delo, ki je odvisno od kompaktibilnosti zmesi prahov in je potrebna energija stiskanja, ki se porabi za prerazporejanje delcev, fragmentacijo in/ali deformacijo in vzpostavitev vezi (53, 60, 61).

Za izvajanje meritev je potrebna tabletirka, ki omogoča natančno merjenje zahtevanih parametrov in je ustrezno kalibrirana. Pri meritvah moramo upoštevati elastično

deformacijo pečatov in delov tabletirke v fazi stiskanja in fazi dekompresije, drugače lahko pride do večjih napak pri izračunavanju vložnega dela.



Slika 10. Diagram vložnega dela »Force displacement« diagram in površine pod krivuljo (ABC, ABD in BCD).

Bruto delo (W_{BRUTO}) zgornjega pečata, ki je vloženo v stiskanje in zajema plastično (ireverzibilno) deformacijo, elastično (reverzibilno) deformacijo in fragmentacijo, je površina pod krivuljo ABC (slika 10).

Del vložnega dela se porabi za premagovanje trenja na stenah matrične vdolbine in med delci (W_1), del pa se ga vrne na zgornji pečat v fazi dekompresije ($W_{el.}$). To delo, površina pod krivuljo BCD, je posledica relaksacije tablete po prenehanju delovanja sile in elastične deformacije. Delo, ki se porabi za tvorbo tablete oziroma nastanek vezi, se imenuje neto delo oziroma delo $W_2 = W_{NET}$, površina pod krivuljo ABD, torej le ireverzibilno delo brez reverzibilnega dela elastične deformacije, zato je primerno za preučevanje deformacijskih lastnosti (enačba /16/) (53, 60).

$$W_{NET} = W_{BRUTO} - (W_1 - W_{el.}) \quad \text{enačba /16/}$$

Ko je vloženo delo v stiskanje idealne elastične snovi in se ta v fazi dekompresije vrne v prvotno obliko, je neto vloženo delo enako 0. Ker pa večina farmacevtskih surovin izkazuje elastične in plastične lastnosti, se tu delo porabi za ireverzibilno plastično

deformacijo s fragmentacijo ali brez nje. Visoka vrednost W_{NET} oziroma razmerje med neto in bruto delom nakazuje sposobnost, da se snov deformira plastično in s tem tvori tablete z visoko mehansko odpornostjo (trdnostjo) (60). Pri merjenju W_{NET} je potrebno upoštevati elastično deformacijo pečatov in nosilcev pečatov, ker so v nasprotnem primeru vrednosti vložnega dela previsoke (61).

Med stiskanjem prihaja do nastajanja inter- in intrapartikularnih vezi, njihovih prekinitev in nastajanja novih oz. do sprememb v površinski energiji kljub temu, da je mehanizem deformacije ostal enak. To direktno vpliva na W_{NET} , zato metoda ni najbolj ustrezna za določanje primarnega mehanizma zmanjševanja volumna snovi, ampak bolj za ugotavljanje razlik v kompaktilnosti iste snovi med različnimi serijami. Bolj primerna metoda za določanje primarnega mehanizma zmanjševanja volumna oziroma deformacije je določanje kritičnega tlaka tabletiranja P_y (angl. yield pressure) (60).

1.4. TABLETNA JEDRA

Tablete so trdne farmacevtske oblike, ki vsebujejo enkratni odmerek ali več zdravilnih učinkovin. Običajno jih izdelamo tako, da določeno prostornino delcev stisnemo v tableto. Uporabljamo jih peroralno. Sestavljene so iz ene ali več zdravilnih učinkovin s pomožnimi snovmi ali brez. Običajno so tablete trdni valji, od katerih je spodnja in zgornja površina ravna ali izbočena, robova sta lahko prirezana. Razlikujemo več vrst tablet za peroralno uporabo (62):

- gastrorezistentne tablete,
- neobložene tablete,
- obložene tablete,
- orodisperzilne tablete,
- šumeče tablete,
- tablete s prirejenim sproščanjem,
- tablete za peroralne raztopine,
- tablete za peroralne suspenzije,
- tablete za uporabo v ustih.

Običajno izdelujemo tablete s stiskanjem določene prostornine delcev ali agregatov delcev, pripravljenih z granuliranjem. Tablete morajo biti primerno mehansko odporne proti drobljenju in lomljenju, ker to zahteva nadaljnje rokovanje z njimi, bodisi gre za pakiranje ali iztiskanje iz pretisnih omotov, lahko pa tudi za vmesne tehnološke operacije kot je npr. filmsko oblaganje. Shranjujemo jih v dobro zaprtih vsebnikih, ki ščitijo pred drobljenjem in mehanskimi poškodbami (62).

Vrednotenje tablet (63):

- krušljivost neobloženih tablet,
- trdnost tablet,
- razpadnost tablet,
- enakomernost vsebnosti,
- preskus raztapljanja.

1.5. FILMSKO OBLAGANJE

Oblaganje je tehnološki postopek, kjer na trdno farmacevtsko obliko nanese oblogo z namenom prekrivanja neprijetnega okusa, vonja ali barve, zaščite zdravilne učinkovine pred svetlobo, vlago, olajšanja požiranje, povečamo trdnost tablet, itd. (41, 43). Filmsko oblaganje je najpogostejši način oblaganja jeder, pri katerem obloga najmanj vpliva na maso in velikost tablete, po oblaganju lahko uporabimo razdelilno črto, logotipe, dosežemo ciljano sproščanje zdravilne učinkovine v določenih delih gastrointestinalnega trakta in prirejeno sproščanje itd. (42).

Proces oblaganja razdelimo v tri glavne faze (43):

- temperiranje, kjer se jedra segrejejo na dovolj visoko temperaturo, da se v naslednji fazi razpršena tekočina za oblaganje razprostre in posuši na površini jedra,
- oblaganje, kjer polimer in ostale sestavine obloge raztopimo v vodi oziroma organskem topilu in razpršimo (atomiziramo) z zrakom v majhne kapljice, ki se ob stiku z jedrom razprostrejo po njegovi površini. Proces mora biti dovolj počasen, da vsaka naslednja plast filma raztopi del predhodne plasti in tako zagotovi ustrezno kohezijo med posameznimi plastmi obloge,

- sušenje, kjer z dovajanjem toplote odstranimo preostanek topila iz novonastale obloge.

Filmska obloga nastane med procesom oblaganja, ko izhlapi topilo ali disperzija za oblaganje, katere glavne sestavine so (41 - 43):

- polimer - lahko je naravnega, sintetičnega ali polysintetičnega izvora, vodotopen, netopen v vodi ali topen v odvisnosti od pH vrednosti vodnega medija,
- mehčalo - izboljša mehanske lastnosti polimernih snovi, tako da se njegova molekula vrine med polimerne molekule in zmanjša delež interakcij med polimeri (šibke vezi) ter zniža temperaturo steklastega prehoda (T_g), pri kateri polimer preide iz trdnega v mehkejšo stanje. V vlogi mehčala se uporabljajo polioli, organski estri in olja/gliceridi.
- sredstva proti lepljenju, površinsko aktivne snovi, protipenilci.
- pigment - uporablja se za obarvanje, kar uporabniku omogoča npr. razločevanje med različnimi jakostmi enakega zdravila. Ločimo anorganske in organske pigmente. Titanov dioksid npr. izboljša stabilnost izdelka, ker preprečuje razpad na svetlobo občutljive zdravilne učinkovine, saj deluje kot UV-filter,
- disperzni medij ali topilo - kot disperzni medij se uporabljajo voda ali organska topila iz skupine alkoholov, estrov, ketonov in kloriranih ogljikovodikov. Zaradi varnosti, manjših stroškov in varovanja okolja se vse bolj uporablja oblaganje z vodnimi disperzijami, kar zahteva tudi prilagojeno strojno opremo za oblaganje in prilagojene procesne parametre. Kljub temu pa specifičnost določenih izdelkov zahteva oblaganje z organskimi topili in sicer zaradi nagnjenosti zdravilnih učinkovine k hidrolizi ali fizikalne oziroma mehanske nestabilnosti pomožnih snovi (nabrekanje razgrajeval).

Ko je oblaganje končano, moramo obložena jedra vzdrževati pri temperaturi nad T_g polimera, da dosežemo dokončno tvorbo polimernega filma ustrezne kakovosti in enakomerno porazdelitev mehčala.

Najpogostejše težave pri oblaganju so (64):

- pojavljanje dvojčkov (angl. tablet twinning),
- »trganje« obloge (angl. tablet core erosion),
- lomljenje tablet (angl. tablet breakage),
- poškodovani robovi (angl. edge chipping),
- prekrivanje/«zalivanje» gravur (angl. logo bridging),
- pokanje oblog (angl. film cracking),
- hrapavost površin (angl. rough coatings),
- podaljšano/zakasnjeno sproščanje,
- »lupljenje« obloge (angl. peeling),
- krušljivost/ raztrošnost (angl. friability),
- zlepljanje in trganje obloge (angl. sticking and ripping off coating),
- pojavljanje sivih lis (angl. scuffing),
- pojavljanje kopic-pokanje obloge (angl. capping),
- neenakomerna obarvanost in variranje obarvanosti (angl. colour variations).

Pri oblaganju z vodnimi mediji je potrebno posebno pozornost posvetiti vplivu vlage na fizikalne lastnosti tablet, saj med procesom vlaga prodre v jedro in lahko povzroči signifikantne spremembe. Poleg tega, da lahko vpliva na stabilnost učinkovin, občutljivih na vlago, predvsem v primeru jeder, ki vsebujejo hidrofilne pomožne snovi in razgrajevala, vlaga povzroči mehčanje in nabrekanje jeder. Na obseg in kinetiko nabrekanja med procesom seveda lahko močno vplivamo s procesnimi parametri oblaganja, vendar pa se dimenzijske spremembe tablet pojavijo tudi po končanem procesu oblaganja in med shranjevanjem končnega izdelka (65, 66). Te dimenzijske spremembe povzročajo močne sile na filmsko oblogo in posledično vplivajo na pokanje in lupljenje obloge (67).

Tako je potrebno poleg kemijske stabilnosti, razpadnosti, profilov raztapljanja, krušljivosti in trdnosti, ki so sicer glavni atributi, ki jih proučujemo tekom stabilnostnega testiranja tablet in filmsko obloženih tablet, dobro proučiti tudi fizikalno oz. mehansko stabilnost izdelka v različnih pogojih (68,69).

Slednje je predvsem pomembno s stališča uporabnika v primeru, če končno obliko pakiramo v plastične vsebnike in so tako tablete izpostavljene zunanjim pogojem po odprtju ter v primeru, ko uporabnik pretisne omote, ki so deloma propustni za vlago (npr. PVC pretisni omoti), izpostavlja visoki vlagi in temperaturi (čeprav je to v nasprotju z navodili o shranjevanju izdelka).

2. NAMEN DELA

Z nalogo želimo preveriti vpliv sestave zmesi in tehnološkega postopka priprave na lastnosti zmesi za tabletiranje, izdelanih jeder in filmsko obloženih tablet. Z zamenjavo polnila bomo poskusili optimizirati dve izhodiščni formulaciji z vitamini in minerali za ženske in moške, pri katerih smo opazili večje težave med procesom oblaganja. Glavne slabosti obeh formulacij so bile nizka trdnost, velika krušljivost in kvaliteta obloge. Slaba kvaliteta obloge se je izkazovala v pokanju obloge, ki se je pojavljalo tako med procesom filmskega oblaganja kot tudi med stanjem filmsko obloženih tablet v roku uporabnosti. V primeru vitaminsko-mineralnih tablet za ženske bomo preverili vpliv zamenjave tehnološkega postopka vlažnega granuliranja z direktnim tabletiranjem z namenom optimizacije/skrajšanja proizvodnih časov. Poleg optimizacije priprave samih jeder bomo na formulacijah za ženske in moške preverili vpliv uporabljenega polimera v filmski oblogi na fizikalno stabilnost filmsko obloženih tablet, pri čemer bomo uporabili kot polimera uporabili hipromelozo (HPMC) in polivinil alkohol (PVA).

V prvem delu naloge bomo s preučevanjem pretočnih lastnosti zmesi za tabletiranje in s preučevanjem stisljivosti zmesi prahov ovrednotili vpliv spremenjene sestave formulacije (zamenjava polnila) oz. spremenjene sestave s sočasno spremembo tehnološkega procesa (vlažnega granuliranja z direktnim tabletiranjem) na proces tabletiranja in fizikalne lastnosti tabletnih jeder. Pretočne lastnosti bomo merili z uporabo različnih metod: nasipni kot, pretočni čas, vrteči boben, Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje. Iz štirih zmesi za tabletiranje bomo izdelali filmsko obložene tablete s postopkom direktnega stiskanja. Poleg analize stisljivosti materiala z vpeljavo Heckel-ove analize z instrumentirano tabletirko Kilian SP300 bomo vrednotili tudi elastično relaksacijo ter energije elastične in plastične deformacije. Prahove bomo stiskali pri različnih tlakih in konstantni hitrosti tabletiranja.

V drugem delu naloge bomo izdelana tabletna jedra obložili z dvema tipoma filmske obloge (nosilna polimera: HPMC in PVA) in filmsko obložene tablete izpostavili stresnim pogojem. Na ta način bomo ovrednotili vpliv sestave tabletnih jeder in filmske obloge na videz oz. fizikalno stabilnost filmsko obloženih tablet. Slednje je predvsem pomembno z

vidika uporabnika v primeru, ko filmsko obložene tablete polnimo v primarno ovojnino, ki so plastične vsebnike, kjer so filmsko obložene tablete izpostavljene zunanjim pogojem po večkratnem odpiranju ter v tudi primeru, ko uporabnik filmsko obložene tablete v pretisnih oмотih, ki so deloma prepustni za vlago, izpostavlja visoki vlagi in temperaturi.

3. EKSPERIMENTALNI DEL

3.1. MATERIALI

Preglednica III. Uporabljeni materiali in proizvajalci.

| Material | Proizvajalec | Država |
|---|---|---------------------|
| VITAMINSKA PREDPRIPRAVLJENA ZMES 1 | DSM NUTR. PRODUCTS FRANCE SAS | Francija |
| VITAMINSKA PREDPRIPRAVLJENA ZMES 2 | DSM NUTR. PRODUCTS FRANCE SAS | Francija |
| MINERALNA PREDPRIPRAVLJENA ZMES 1 | DSM NUTR. PRODUCTS FRANCE SAS | Francija |
| MINERALNA PREDPRIPRAVLJENA ZMES 2 | DSM NUTR. PRODUCTS FRANCE SAS | Francija |
| KALCIJEV KARBONAT DESTAB 90S ULTRA | PD PHARMATECH, LLC (PDP) | ZDA |
| KALCIJEV KARBONAT | CALCIT, PROIZVODNJA KALCITNIH POLNIL | Slovenija |
| KALCIJEV HIDROGENFOSFAT DIHIDRAT | CHEMISCHE FABRIK BUDENHEIM KG | Nemčija |
| CELULOZA, MIKROKRISTALNA TIP 200 (AVICEL PH200) | FMC INTERNATIONAL | Irska |
| CELULOZA UPRAŠENA (ARBOCEL M80) | MICROCELLULOSE WEISSENBORN | Nemčija |
| HPMC 6CP /PHARMACOAT 606 | SHIN-ETSU CHEMICAL CO. LTD | Japonska |
| MAGNEZIJEV STEARAT | FACI CORPORATE S.P.A. | Italija |
| STEARINSKA KISLINA | MERCK KGAA | Nemčija |
| MAGNEZIJEV OKSID | KYOWA CHEMICAL INDUSTRY CO., L | Japonska |
| POLIVINILPIROLIDON CL-F/ KOLLIDON CL-F | BASF SE | Nemčija |
| POLIVINILPIROLIDON CL / KOLLIDON CL | BASF SE | Nemčija |
| POVIDON K 30 | BASF SE | Nemčija |
| SMUKEC | IMERYS TALC ITALIA S.P.A. | Italija |
| PROPILENGLIKOL/ KOLLISOLV@ PG | BASF SE | Nemčija |
| BARVA TITANOV DIOKSID | TIOXIDE EUROPE S.R.L | Italija |
| OPADRY II HP WHITE | COLORCON LIMITED | Velika Britanija |

Največji masni delež v formulaciji, poleg vitaminske in mineralne predpripravljene zmesi, predstavljajo polnila: kalcijev karbonat, granuliran kalcijev karbonat Destab 90S Ultra (granuliran s škrobom), kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (vsi predstavljajo tudi vir kalcija v prehranskem dopolnilu) ter mikrokristalna celuloza.

Kalcijev karbonat se najpogosteje uporablja v trdnih farmacevtskih oblikah kot polnilo. Dodatno lahko deluje tudi kot pufer in kot sredstvo za modificiranje sproščanja v disperzibilnih tabletah (70).

Granuliran kalcijev karbonat poleg kalcijevega karbonata vsebuje škrob, kar poleg izboljšane pretočnosti in kompresibilnosti ekscipienta omogoča tudi vpliv na skrajšano razpadnosti in posledično vpliva na izboljšano raztapljanje končne formulacije (70).

Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat se uporablja kot polnilo, je pa tudi vir kalcija in fosforja. Ima dobro kompaktilnost in pretočnost, kar omogoča njegovo ustrezno uporabnost pri tabletiranju. Mleti kalcijev hidrogenfosfat dihidrat uporabljamo za vlažno ali suho granularanje, medtem ko je nemlet ekscipient običajno namenjen za direktno tabletiranje (70).

Mikrokristalna celuloza se primarno uporablja kot polnilo in suho vezivo v trdnih farmacevtskih oblikah, odvisno od tipa, ki je definiran s fizikalnimi lastnostmi (velikostjo delcev, vlago in nasipno gostoto). Primerna je za direktno tabletiranje, pa tudi vlažno ali suho granulacijo. Najpogosteje jo uporabljamo kot polnilo in vezivo, v nekaterih primerih pa kot mazivo zmanjša trenje v matrični vdolbini med tabletiranjem. Lahko deluje tudi kot razgrajevalo. Mikrokristalna celuloza tip Avicel PH200, ki smo jo uporabili v formulacijah, (povprečna velikost delcev 180 μm , vlaga 2.0-5.0%, nasipna gostota 0.29-0.36 g/mL) je namenjena za direktno tabletiranje (70).

3.2. NAPRAVE

Za pripravo zmesi za tabletiranje smo uporabili naslednje naprave:

- hitri mešalnik GEA Collette 10 (Bioengineering AG, Wald, Švica),
- hitri mešalnik Bioengineering Inversina (Bioengineering AG, Wald, Švica),
- vrtinčnoslojni granulator/sušilnik GPGC-3 (Glatt, Nemčija),
- hitri mešalnik Collette Ultima Gral TM75 (Collette, Wommelgem, Belgija),
- vrtinčnoslojni granulator Aeromatic TSG2 (GEA Aeromatic, Bubendorf, Švica),
- vrtinčnoslojni granulator Mini Glatt (Glatt, Nemčija),
- kontejner 150 L (Iskra Pio, Šentjernej, Slovenija),
- sito z odprtini 0.8 mm (Krka d.d., Novo mesto, Slovenija),
- tehtnica Mettler Toledo PG5001-S (Mettler Toledo, Greifensee, Švica).

Za tabletiranje in filmsko oblaganje smo uporabili:

- tabletirko na udarec Kilian SP 300 (IMA), Cologne, Nemčija (slika 11a)
- rotirajočo tabletirko IMA Synthesis 500 (slika 11b)
- oblagalnik s perforiranim bobnom za oblaganje (slika 12).

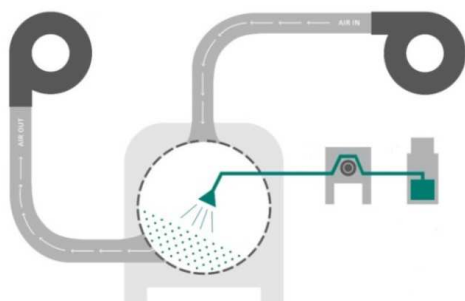


a)

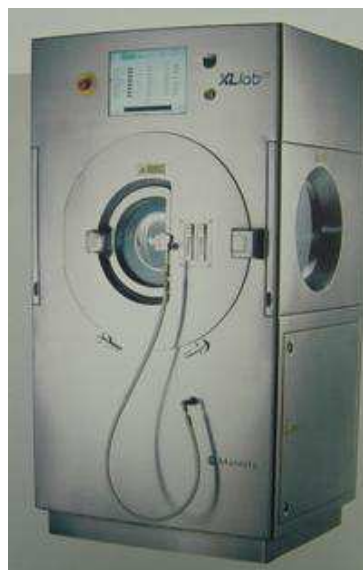


(b)

Slika 11. Tabletirki (a) SP 300 IMA-Kilian (Vir: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo) (uporabljena za Hecklovo analizo) in (b) tip IMA Synthesis 500, ki se uporablja v pilotnem merilu.



a)



b)

Slika 12. a) Shematski prikaz načina delovanja oblagalnika za pripravo filmsko oblaganje in b) tip oblagalnika kot smo ga uporabili v nalogi za pripravo filmsko obloženih tablet (71).

Pri eksperimentalnem delu smo za vrednotenje podatkov uporabljali naslednje naprave:

- stekleni lij za določanje pretočnega časa in nasipnega kota,
- analitska tehtnica BP 310 S (Sartorius AG, Nemčija),
- helijev piknometar AccuPyc 1330 Micromeritics, Norcross, GA, ZDA,
- napravo za določanje vrteči boben-Dynamic Angle Tester, Pharmaceutical Technology by Gravo & PRB10, Slovenija (slika 4),
- naprava za določanje trdnosti tablet VK200, Varian, ZDA (slika 13),



Slika 13. Naprava za določanje trdnosti tablet (Vir: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo).

- naprava za določanje mase, dimenzij in trdnosti Erweka Multicheck, Nemčija (slika 14)



Slika 14. Naprava za merjenje mase, dimenzij tablet in trdnosti.

- stereomikroskop Olympus SZX 16,
- vrstični elektronski mikroskop (SEM) Carl ZEISS ULTRA plus, Nemčija,
- mehanski stresalnik Tap Density tester, VanKel, ZDA,
- kljunasto merilo MIB Messzeuge GmbH, Spangenberg, Nemčija.

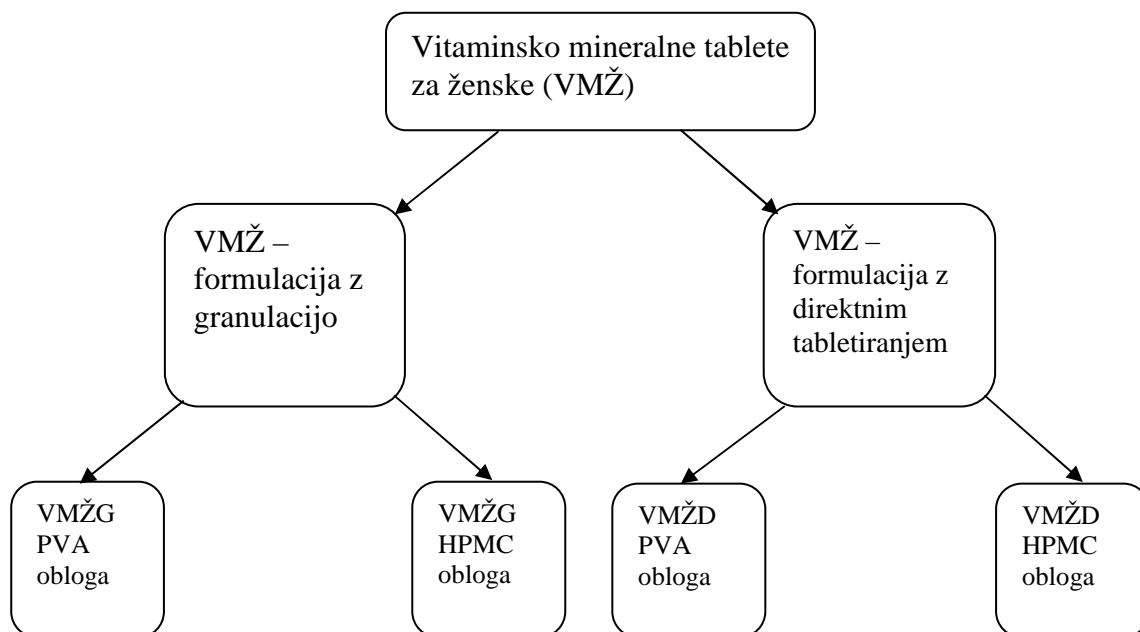
3.3. PRIPRAVA VZORCEV

Formulacije smo pripravili po spodnjih shemah, kjer so označene ključne spremembe:

- vitaminsko mineralne tablete za ženske:
 - o spremembe v tehnološkem postopku (vlažno granuliranje in direktno tabletiranje),
 - o spremembe v filmski oblogi (osnovni polimer HPMC – hipromeloza in PVA – polivinil alkohol),
- vitaminsko mineralne tablete za moške:
 - o spremembe v sestavi (kalcijev fosfat in mikrokristalna celuloza tip Avicel PH200),
 - o spremembe v filmski oblogi (osnovni polimer HPMC – hipromeloza in PVA – polivinil alkohol),

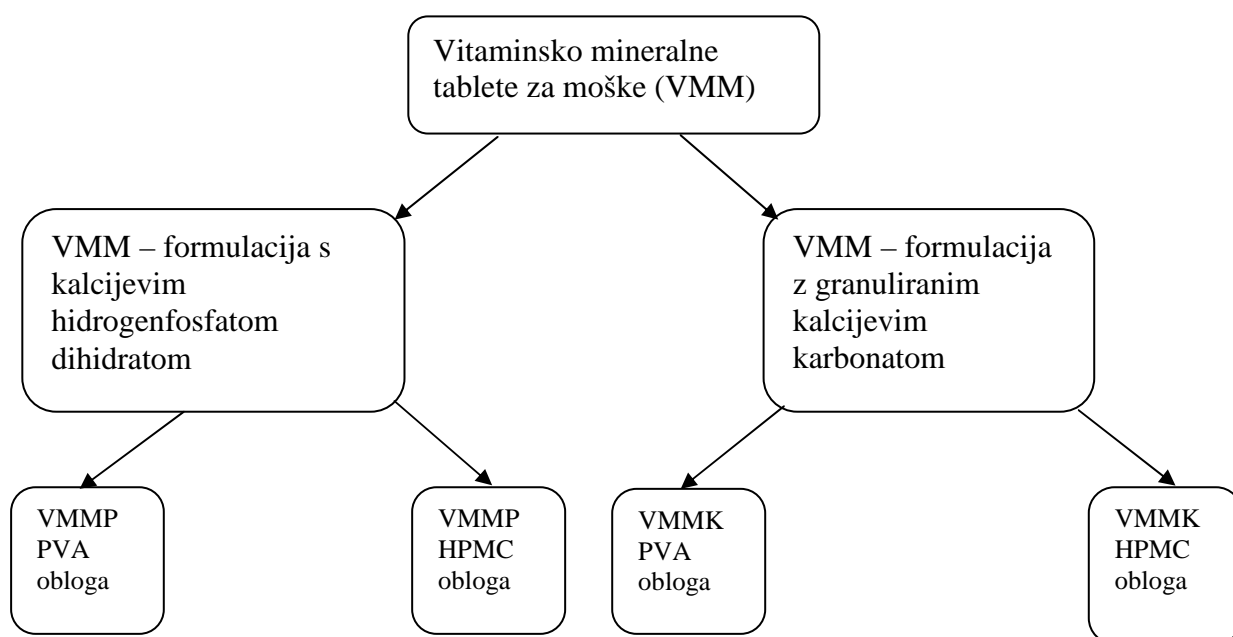
Pregled pripravljenih formulacij in oznake prikazujeta shemi 1 in 2.

Shema 1 prikazuje pripravo ključne razlike med obema formulacijama, ki smo jih vključili v študijo: spremembe v tehnološkem postopku (granuliranje in direktno tabletiranje) in sestavi filmske obloge (obloga s HPMC in obloga s PVA). Natančen opis priprave posameznih formulacij (VMŽG in VMŽD) smo predstavili v nadaljevanju (shemi 3 in 4).



Shema 1. Pregled in oznake formulacij vitaminsko mineralnih tablet za ženske.

Shema 2 prikazuje pripravo ključne razlike med obema formulacijama, ki smo jih vključili v študijo: spremembe v sestavi (kalcijev hidrogenfosfat dihidrat in mikrokristalna celuloza) in sestavi filmske obloge (obloga s HPMC in obloga s PVA). Obe formulaciji smo pripravili po enaki shemi kot formulacijo VMŽD, ki je v nadaljevanju predstavljena na shemi 4.



Shema 2. Pregled in oznake formulacij vitaminsko mineralnih tablet za moške.

Sestave posameznih formulacij so predstavljene v spodnjih preglednicah (preglednica IV in V).

Preglednica IV. Sestava zmesi za tabletiranje in delež filmske obloge (%) v vitaminsko mineralnih tabletah za ženske, izdelanih z vlažnim granuliranjem (VMŽG) ali direktnim tabletiranjem (VMŽD).

| | VMŽG (%) | VMŽD (%) |
|--|----------|----------|
| Vitaminska predpripravljena zmes 1 | 10 | 10 |
| Mineralna predpripravljena zmes 1 | 4 | 4 |
| Kalcijev karbonat | 75 | / |
| Kalcijev karbonat Destab 90 S ultra | / | 75 |
| Magnezijev oksid | 5 | 5 |
| Krospovidon | 2 | 2 |
| Povidon | 2 | 2 |
| Magnezijev stearat in stearinska kislina | 1 | 1 |
| Masa jeder | 1800 mg | 1800 mg |
| Filmska obloga* | 3 | 3 |

* Kvalitativna sestava obloge na osnovi HPMC: HPMC, titanov dioksid, smukeyc, propilenglikol.

Kvalitativna sestava obloge na osnovi PVA: polivinil alkohol – delno hidroliziran, makrogol 3350, titanov dioksid, smukec.

Preglednica V. Sestava zmesi za tabletiranje in delež filmske obloge (%) v vitaminsko mineralnih tabletah za moške, ki vsebujejo kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (VMMP) in kalcijev karbonat Destab 90 S ultra (VMMK).

| | VMMP (%) | VMMK (%) |
|--|----------|----------|
| Vitaminska predpripravljena zmes 2 | 28 | 28 |
| Mineralna predpripravljena zmes 2 | 10 | 10 |
| Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat | 25 | / |
| Kalcijev karbonat Destab 90 S ultra | / | 10 |
| Magnezijev oksid | 17 | 17 |
| Krosповidon | 3 | 3 |
| Magnezijev stearat in stearinska kislina | 2 | 2 |
| Avicel PH 200 | 15 | 30 |
| Masa jeder | 1000 mg | 1000 mg |
| Filmska obloga * | 3 | 3 |

* Kvalitativna sestava obloge na osnovi HPMC: HPMC, titanov dioksid, smukec, propilenglikol.

Kvalitativna sestava obloge na osnovi PVA: polivinil alkohol – delno hidroliziran, makrogol 3350, titanov dioksid, smukec.

Končna količina filmske obloge je 3 % glede na maso jeder; preverili smo tudi lastnosti filmsko obloženih tablet po nanosu 1% filmske obloge.

Zmesi za tabletiranje smo pripravili z vlažnim granuliranjem (VMŽG) (shema 3), ostale (VMŽD, VMMP, VMMK) pa z direktnim tabletiranjem (shema 4). Shemi sta prikazani na spodnjih slikah (za direktno tabletiranje smo navedli ilustrativno shemo za VMŽD; v VMMP in VMMK so vse sestavine za jedro vključene v direktno zmes za tabletiranje).

Z vlažnim granuliranjem smo granulato pripravili tako, da smo pripravili suho zmes vitaminske predpripravljene zmesi 1 in mineralne predpripravljene zmesi 1 ter jima dodali kalcijev karbonat in povidon. V hitrem mešalniku smo z razprševanjem pri hitrosti 0,8-1,2 kg/min dodali granulirno tekočino (prečiščeno vodo) med mešanjem (2 min) pri hitrosti mešala 200 obr/min ter z gnetenjem pripravili vlažen granulato. Količina granulirne

tekočine je odvisna od velikosti poskusa in predstavlja 20-40% mase glede na količino sestavin suhe snovi. Gnetenje poteka 2 min pri hkrati vključenem mešalu (hitrost 300 obr/min) in nožu (hitrost 3000 obr/min). Celoten postopek priprave vlažnega granulata je potekal pri sobni temperaturi. Tako pripravljen vlažen granulata smo prenesli v vrtničoslojni sušilnik in ga sušili pri temperaturi vhodnega zraka 50°C do predpisane izgube pri sušenju (izguba pri sušenju predstavlja izgubo mase vzorca, s čimer določimo končno točko sušenja, da smo s sušenjem odstranili ustrezno količino topila iz granulirne tekočine, s čimer potrdimo, da je granulata posušen in primeren za vgrajevanje v zmes za tabletiranje). Granulata smo presejali skozi sito 0.8 mm.

Granulatu smo dodali preostale pomožne snovi (magnezijev oksid, krospovidon, magnezijev stearat, stearinska kislina) in v kontejnerskem mešalniku pripravili zmes za tabletiranje pri hitrosti mešanja 17-20 obr/min in času 10-15 min. S tabletiranjem smo pripravili tabletna jedra s predpisano maso (preglednica IV).

Jedra smo oblagali v perforiranem bobnu z uporabo peristaltične črpalke pri naslednjih nastavitvenih parametrih ob razprševanju suspenzije za oblaganje:

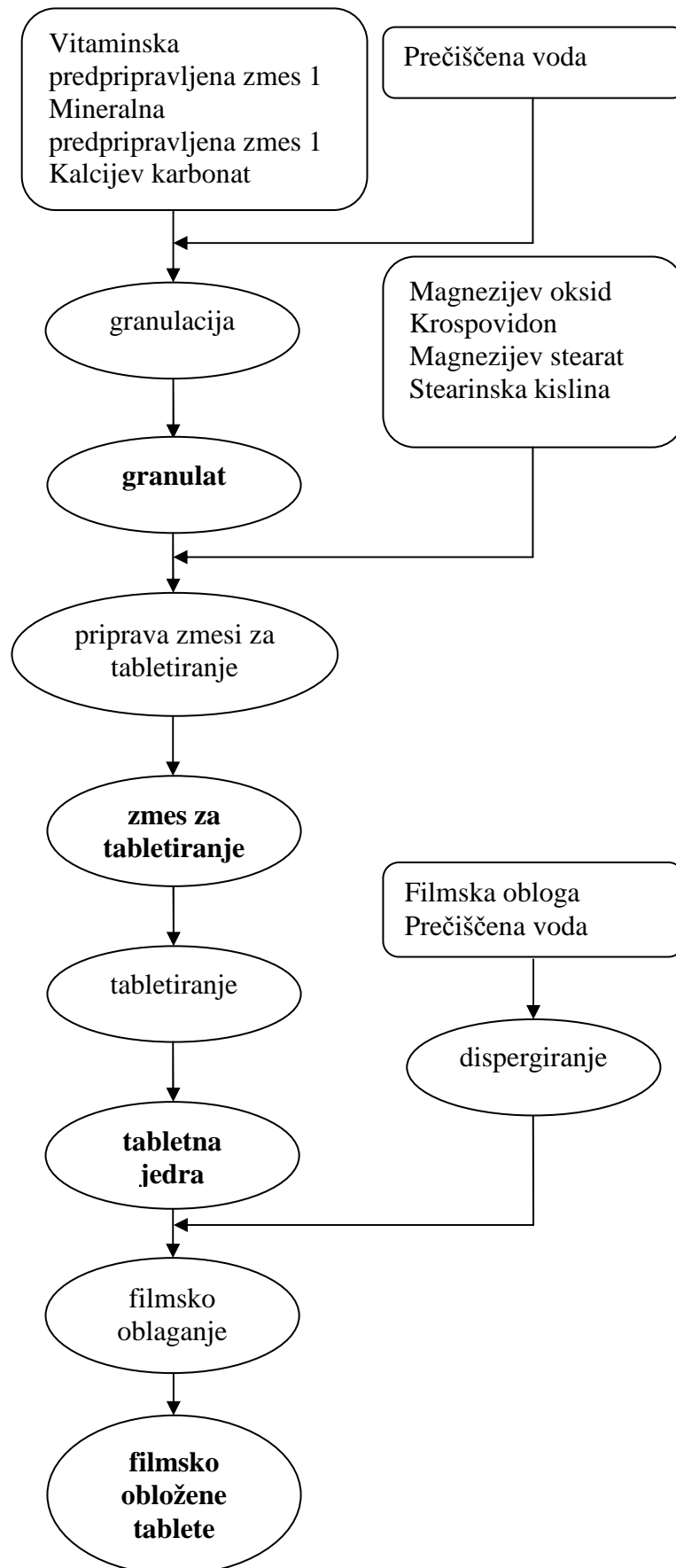
- temperatura vhodnega zraka: 50-60°C,
- število obratov kotla: 12-16 obr/min,
- temperatura izhodnega zraka: 35-45°C,
- tlak na šobo za razprševanje: 1,7-2,0 bar,
- hitrost razprševanja suspenzije za oblaganje: 25-45 g/min.

Po koncu filmskega oblaganja smo filmsko obložene tablete ohladili pri temperaturi vhodnega zraka 25°C, da je temperatura filmsko obloženih tablet dosegla končno temperaturo pod 30°C.

Določili smo fizikalne lastnosti granulata in zmesi za tabletiranje (videz, izguba pri sušenju), lastnosti tabletnih jeder (videz, masa, trdnost, raztrošnost/ krušljivost, razpadnost) ter filmsko obloženih tablet (videz, povprečna masa, debelina). Medprocesne kontrole z nekaterim splošnimi zahtevami so navedene v spodnji tabeli (preglednica VI).

Preglednica VI. Medprocesne kontrole za pripravo VMŽG in VMŽD.

| Faza | Medprocesna kontrola |
|--------------------------------|--|
| Granulat (samo v primeru VMŽG) | Videz: sivo rumene barve, drobno zrnat in sipek |
| | Izguba pri sušenju |
| Zmes za tabletiranje | Videz: sivo rumene barve, s posameznimi belimi in temnorjavimi pikami, drobno zrnata in sipka |
| | Izguba pri sušenju |
| Jedra | Videz: ovalna, izbokla, pikasta, sivo rumene barve |
| | Masa: 1,800 mg |
| | Trdnost |
| | Raztrošnost (Erweka, mali bobni z loputami, 40 obr/min, 10 min, 20 jeder): do 1%, okrušenih robov in nakazanih kapic na jedrih ne sme biti |
| | Razpadnost (prečiščena voda, 37°C): do 15 min |
| Filmsko obložene tablete | Videz: ovalne, izbokle bele filmsko obložene tablete |
| | Povprečna masa (n=10): 1,854 g |
| | Debelina |



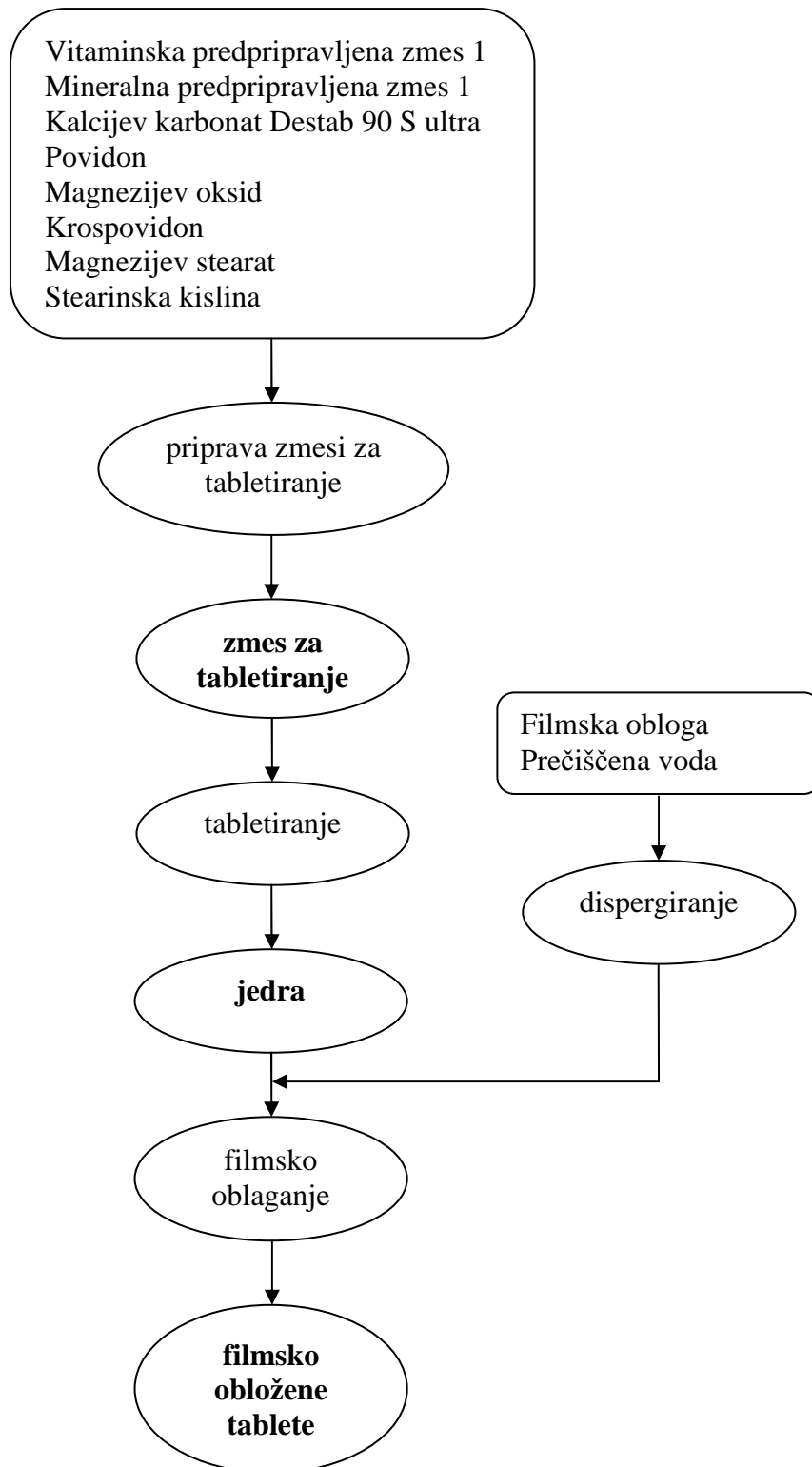
Shema 3. Priprave formulacije z vlažnim granuliranjem za VMŽG.

Z direktnim tabletiranjem smo za formulacijo VMŽD pripravili zmes vitaminske predpripravljene zmesi 1 in mineralne predpripravljene zmesi 1 z vsemi pomožnimi snovmi v kontejnerskem mešalniku pri hitrosti mešanja 17-20 obr/min in času 10-15 min. S tabletiranjem tako pripravljene zmesi za tabletiranje smo pripravili jedra s predpisano maso (glej Preglednica IV). Jedra smo oblagali v perforiranem bobnu za oblaganje. Filmsko oblaganje smo izvedli na isti opremi in enakih nastavitvenih parametrih kot smo jih uporabili pri pripravi VMŽG (na enak način smo pripravili tudi formulaciji VMMP in VMMK).

Z medprocesno kontrolo smo določili fizikalne zmesi za tabletiranje (videz, izguba pri sušenju), jedra (videz, masa, trdnost, raztrošnost/krušljivost, razpadnost) ter filmsko obloženih tablet (videz, povprečna masa, debelina) (preglednica VII).

Preglednica VII. Medprocesne kontrole za pripravo VMMP in VMMK.

| Faza | Zahteva |
|--------------------------|---|
| Zmes za tabletiranje | Videz: zmes je svetlo rjave barve, s posameznimi belimi in temnorjavimi pikami, drobno zrnata in sipka |
| | Izguba pri sušenju |
| Jedra | Videz: ovalna, izbokla, pikasta jedra, sivo rumene barve |
| | Masa: 1,000 mg |
| | Trdnost po diagonali |
| | Raztrošnost (Erweka, mali bobni z loputami, 40 obr/min, 10 minut, 20 jeder): do 1%, okrušenih robov in nakazanih kopic na jedrih ne sme biti. |
| | Razpadnost (prečiščena voda, 37°C): do 15 min |
| Filmsko obložene tablete | Videz: ovalne, izbokle, bele filmsko obložene tablete |
| | Povprečna masa (n=10): 1,030 g |
| | Debelina |



Shema 4. Priprave formulacij z direktnim tabletiranjem za VMŽD.

Tabletiranje

Tablete za namen proučevanja procesa tabletiranja smo izdelali s tabletirko na ekscenter SP 300 IMA-Kilian, Nemčija na Univerzi v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo. Tabletirka je opremljena z merilniki obremenitve in linearnim induktivnim pretvornikom položaja pečata, ki omogoča spremljanje sile stiskanja na zgornjem in spodnjem pečatu, sile izmeta tablete ter zasledovanje trenutnega odmika zgornjega pečata. Rezultati meritev teh senzorjev omogočajo merjenje spreminjanja sile v ciklu tabletiranja v odvisnosti od časa ali položaja (odmika) zgornjega pečata. V drugem delu naloge, kjer smo proučevali še mehansko stabilnost jeder in filmsko obloženih tablet, smo tablete izdelali na tabletirki Kilian Pressima.

Polnjenje matrične vdolbine je potekalo z uporabo polnilnega čolnička, kjer se zmes za tabletiranje vsuje zaradi težnosti. Za izdelavo tablet VMŽ formulacij (VMŽG in VMŽD) smo uporabili ovalne pečate širine 10 mm in dolžine 20 mm. Za izdelavo VMM formulacij (VMMP in VMMK) smo uporabili ovalne pečate širine 9 mm in dolžine 18 mm. Obliko in dimenzijo pečatov smo izbrali glede na relativno veliko maso jeder, saj je velike ovalne tablete lažje zaužiti kot okrogle tablete iste mase. Ciljna masa tablet je bila predpisana za VMŽG in VMŽD 1800 mg, za VMMP in VMMK pa 1000 mg. Vzorce jeder smo shranili v neprodušne vsebnike in jih tako hranili do analiz.

Ker za izračun Heckelove konstante in deformacij ne moremo uporabiti konveksnih tablet, smo za izdelavo jeder vseh štirih zmesi in obeh kalcijevih karbonatov uporabili okrogle pečate premera 12 mm z ravnimi površinami. Ciljna masa tablet vseh zmesi je bila v tem primeru 1000 mg. Enotno obliko in maso za vse vrednotene formulacije smo uporabili zaradi lažjega medsebojnega primerjanja rezultatov.

Filmsko oblaganje smo izvedli na oblagalniku s perforiranim bobnom za oblaganje pri pretoku suspenzije za oblaganje do 25 g/min pri temperaturi vhodnega zraka 50°C do predpisane povprečne mase filmsko obloženih tablet.

Določanje pretočnih lastnosti zmesi za tabletiranje

Določanje pretočnega časa

Pretočni čas smo določali skladno s Ph.Eur. – poglavje 2.9.16. Flowability (določanje pretočnega časa) (12). Za test smo uporabili stekleni lij kot je opisan v farmakopeji (slika 2). Odtočno cev na liju smo zaprli s plastično kartico in vanj natresli stehtan vzorec. Ob začetku merjenja časa smo kartico umaknili in merili čas, ki je potreben, da skozi lij steče ves prašek. Meritve smo ponovili trikrat in med vsako meritvijo lij očistili in posušili, da je bila meritev ponovljiva. Zaradi možne segregacije delcev smo zmesi pred določanjem ročno zmešali v pateni s plastično kartico. Dobljene rezultate meritev smo preračunali na čas v sekundah, ki je potreben, da skozi lij steče 100 gramov vzorca.

Določanje nasipnega kota

Statični nasipni kot smo določali z vzporedno z metodo določanje pretočnega časa. Vzorec je stekel skozi lij na ravno površino. Izmerili smo višino in polmer stožca oziroma trikotnika in po enačbi izračunali nasipni kot. Meritev smo ponovili petkrat.

Določanje dinamičnega nasipnega kota

Dinamični nasipni kot smo določali z napravo Dynamic Angle Tester, Pharmaceutical Technology by Gravo & PRB10, Slovenija (slika 4) skladno s Ph.Eur., poglavje 2.9.36. Powder Flow – Dynamic Angle of Repose (določanje dinamičnega nasipnega kota z vrtečim bobnom) (11). Hitrost vrtenja bobna smo nastavili na 2 obrata na minuto. Boben smo napolnili z vzorcem do polovice. Ker je boben na obeh straneh prozoren, za bobnom pa je postavljen kotomer, smo kot lahko izmerili. Kotomer smo vrteli tako, da se je ravnina na površini praška, ki smo jo opazovali, poravnala z eno od vodoravnih črt, da smo lahko odčitali dinamični nasipni kot. Dinamični nasipni kot smo določili kot povprečje dveh vrednosti kotov, ki jih lahko določimo pri merjenju dinamičnega nasipnega kota in sicer dinamični nasipni kot β , ki je kot med vodoravnico in ravnino zgornje plasti praška v vrtečem bobnu in notranji kot kinetičnega trenja α , ki je definiran z ravnino, ki ločuje tiste delce, ki drsijo z zgornje plasti praška in tistimi delci, ki se vrtijo z bobnom. Za vse zmesi smo uporabili enake pogoje. Pred vsako meritvijo smo boben očistili.

Določanje nasipnega in zbitega volumna

Nasipni (navidezni) in zbiti (stresalni) volumen smo merili v 100 ml plastičnem merilnem valju s premerom 35 mm. Vanj smo počasi vsuli vzorec skozi papirnat lij. Zapisali smo maso in odčitali nasipni volumen vzorca (V_{nasipni}). Merilni valj z vzorcem smo vstavili na mehanski stresalnik (slika 3) in stresali s 1250 udarci. Odčitali smo zbiti volumen (V_{zbiti}). Med posameznimi testiranjimi smo valj očistili. Dobljene podatke smo uporabili za izračun Carrovega indeksa (CI) in Hausnerjevega razmerja (HR), kar je skladno s Ph.Eur. - poglavje 2.9.36. Powder Flow – Compressibility Index and Hausner Ratio (določanje Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja) (11).

Vrednotenje tablet, izdelanih iz zmesi za tabletiranje

Konveksna jedra smo vrednotili naslednji dan po njihovi izdelavi. Maso tablet smo določali na analitski tehtnici BP 310 S (Sartorius AG, Nemčija). Debelino in premer jeder smo določali s kljunastim merilom.

Trdnost jeder smo določali z merilnikom trdnosti Vanderkamp VK200, ZDA skladno s Ph.Eur., poglavje 2.9.8. Resistance to Crushing of Tablets (določanje sile, pri kateri zdrobimo tableto - trdnosti). Čeljusti merilnika stisneta tableto (valj na osnovni ploskvi) s strani in merilnik zapiše silo, pri kateri je prišlo do loma ali drobljenja tablete. Zabeležena sila predstavlja trdnost tablete.

Okroglim ravnim jedrom smo določali maso, debelino in premer na enak način kot konveksnim jedrom.

Heckelova analiza

Štiri zmesi in oba kalcijeva karbonata smo tabletirali pri različnih silah stiskanja. Za vsak vzorec smo izvedli približno 40 meritev. S položajem spodnjega pečata smo nastavili maso tablete na približno 1000 mg, zgornji položaj zgornjega pečata pa smo spreminjali po korakih. Tabletam smo določali dejansko silo stiskanja na zgornjem pečatu (kN), silo izmeta (N) in trdnost (N), po 24 urah pa merili debelino (mm), premer (mm) in maso (g).

Analiza fizikalnih lastnosti jeder in filmsko obloženih tablet ter meritve dimenzij vzorcev, izpostavljenim stresnim pogojem

Dimenzije, mase in trdnosti jeder in filmsko obloženih tablet smo določali z Ewreko Multicheck, ki omogoča meritve dimenzij, mase in trdnosti v enem koraku. Izmerili smo po 20 jeder za vse štiri zmesi za tabletiranje

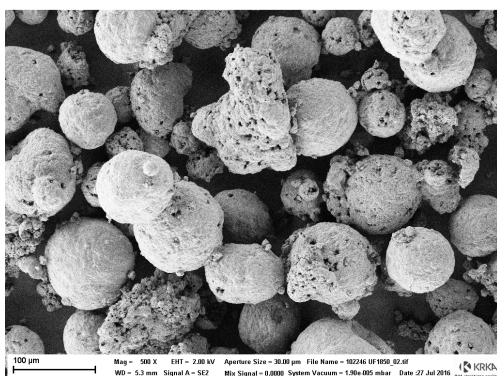
Od vsake izdelane formulacije vitaminsko mineralnih tablet smo po 10 jedrom in filmsko obloženim tabletam izmerili dimenzije tudi s pomočjo stereomikroskopa Olympus SZX 16. Izpostavili smo jih stresnim pogojem 40°C/75% RV in jim ponovno izmerili dimenzije po 1 dnevu, 3 dneh in 7 dneh. V določenih primerih meritev nismo mogli izvesti, ker so v vmesnem času tablete razpadle.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

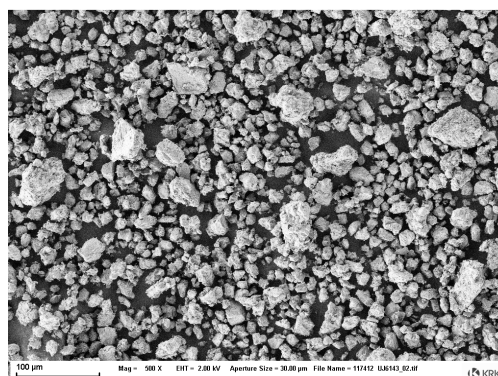
4.1. IZBOR TEHNOLOŠKEGA POSTOPKA NA OSNOVI FIZIKALNIH LASTNOSTI KLJUČNIH POMOŽNIH SNOVI

Ključne pomožne snovi v primeru pripravljenih formulacij predstavljajo pomožne snovi, katerih delež v formulaciji je največji (glej preglednici IV in V). Pomožne snovi smo izbrali na osnovi njihovih dobro raziskanih fizikalnih lastnosti, opisanega namena uporabe in lastnih izkušenj.

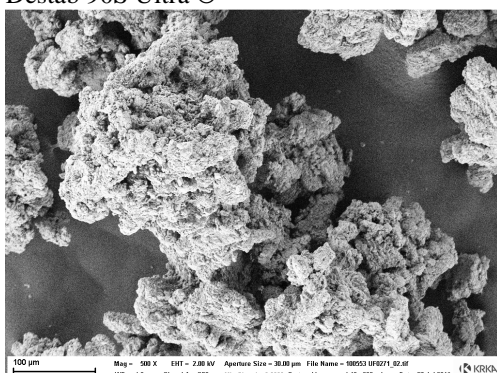
Slika 15 prikazuje tipične SEM slike posameznih pomožnih snovi. Že iz velikosti in oblike delcev lahko sklepamo na primernost določenih polnil za direktno tabletiranje. Tako vidimo, da si delci kalcijevega karbonata Destab 90S Ultra pravilnejših oblik in enakomernejše velikosti kot običajen kalcijeve karbonat, kar se odraža tudi v pretočnosti. Podobno velja tudi za kalcijev hidrogenfosfat in mikrokrystalno celulozo.



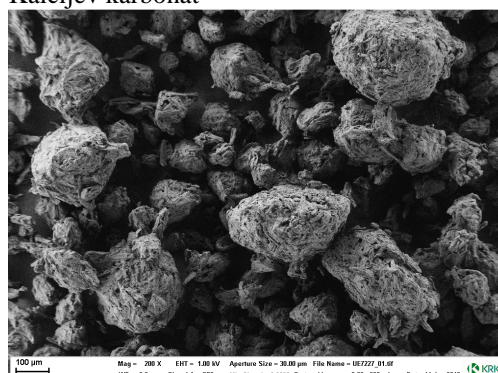
Destab 90S Ultra ®



Kalcijev karbonat



Kalcijev hidrogenfosfat



Mikrokrystalna celuloza Avicel PH 200

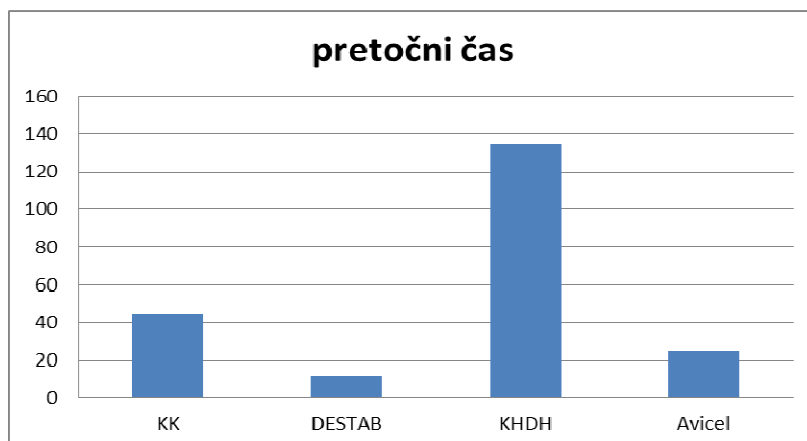
Slika 15. Primerjava SEM slik uporabljenih polnil.

Ključnim polnilom - kalcijevemu karbonatu (KK), kalcijevemu karbonatu (Destab 90S ultra) (DESTAB), kalcijevemu hidrogenfosfatu dihidratu (KHDH) in mikrokristalni celulozi Avicel PH 200 (MCC) – smo izmerili fizikalne lastnosti; rezultati so zbrani v preglednici VIII. S posameznimi fizikalnimi lastnostmi, zlasti pretočnega časa, nasipnega kota, Hausnerjevega razmerja in sejalne analize je definiran primarni namen njihove uporabe, tj. za granuliranje, pripravo direktnih zmesi za tabletiranje ali kot dodatek granulatu pri pripravi zmesi za tabletiranje.

Preglednica VIII. Rezultati meritev fizikalnih lastnosti kalcijevega karbonata, kalcijevega karbonata (Destab 90S ultra), kalcijevega hidrogenfosfata dihidrata in mikrokristalni celulozi Avicel PH 200.

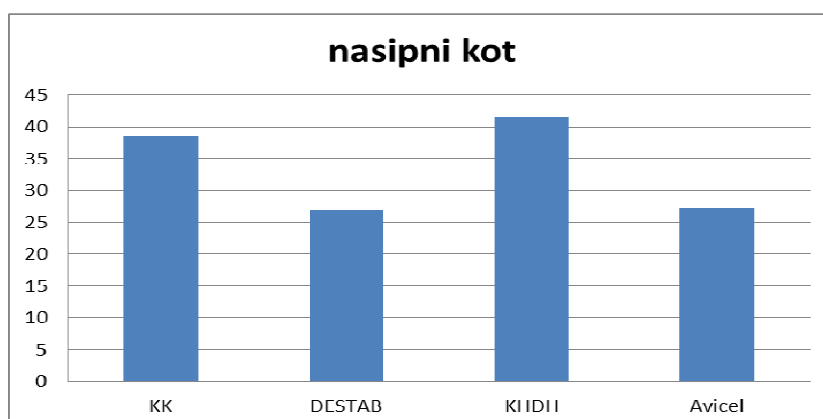
| Analiza | KK | DESTAB | KHDH | MCC |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Izguba pri sušenju (85°C, 20 min) | 0,04 % | 0,72 % | 8,70 % | 2,27 % |
| Izguba pri sušenju (105°C, 5 min) | 0,05 % | 0,80 % | 8,64 % | 2,16 % |
| Pretočni čas | 44,9 s | 11,6 s | 134,3 s | 24,9 s |
| Nasipni kot | 38,5° | 26,9° | 41,4° | 27,2° |
| Nasipni volumen | 0,9 ml/g | 1,86 ml/g | 1,40 ml/g | 2,69 ml/g |
| Zbiti volumen | 0,66 ml/g | 1,50 ml/g | 0,98 ml/g | 2,24 ml/g |
| Hausnerjevo razmerje | 1,36 | 1,24 | 1,43 | 1,20 |
| Carrov indeks | 26,7 | 19,4 | 30,0 | 16,7 |
| Sejalna analiza – delci manjši od: | | | | |
| <71 µm | 100,0 | 4,0 | 5,5 | 5,0 |
| <125 µm | | 24,5 | 24,5 | 16,5 |
| <250 µm | | 71,5 | 88,5 | 70,0 |
| <500 µm | | 98,5 | 100,0 | 100,0 |
| <710 µm | | 100,0 | | |

Iz preglednice VIII je razvidno, da ima najboljše pretočne lastnosti kalcijev karbonat (Destab 90 S Ultra), sledita mikrokristalna celuloza in kalcijev hidrogenfosfat dihidrat. Najslabše pretočne lastnosti ima navaden kalcijev karbonat (KK) in je kot tak najmanj primeren za direktno tabletiranje (Slika 16).



Slika 16. Primerjava pretočnega časa med ekscipienti KK, DESTAB, KHDH in Avicel.

Razlike med polnili so manj očitne, če primerjamo nasipni kot (Slika 17). Nasipna kota pri kalcijevem karbonatu (Destab 90S ultra) in Avicelu PH 200 kažeta na odlične pretočne lastnosti, nasipni kot kalcijevega hidrogenfosfata dihidrata na sprejemljive pretočne lastnosti, nasipni kot kalcijevega karbonata pa na zmerne pretočne lastnosti (ocena pretočnih lastnosti prahov glede na statični nasipni kot in nasipni kot je definirana v preglednicah I in II).



Slika 17. Primerjava nasipnega kota med ekscipienti KK, DESTAB, KHDH in Avicel.

4.2. ANALIZA FIZIKALNIH LASTNOSTI ZMESI ZA TABLETIRANJE

V formulaciji VMŽG smo preverili fizikalne lastnosti zmesi prahov pred granuliranjem, s čimer smo potrdili, da je le-ta neustrezna za direktno tabletiranje (preglednica IX). Pretočne lastnosti zmes smo zato morali izboljšati z vlažnim granuliranjem.

Preglednica IX. Fizikalne lastnosti zmesi prahov pred granuliranjem formulacije VMŽG (pred G).

| Analiza | VMŽG zmes prahov pred granuliranjem |
|----------------------|-------------------------------------|
| Pretočni čas | 60,6 s |
| Nasipni kot | 38,0° |
| Nasipni volumen | 1,14 ml/g |
| Zbiti volumen | 0,84 ml/g |
| Hausnerjevo razmerje | 1,36 |
| Carrov indeks | 26,32 |

Hausnerjevo razmerje 1,36 in Carrov indeks 26,32, ki smo ju izračunali za zmes prahov pred granuliranjem formulacije VMŽG, je glede na definicijo (preglednica II) izkazuje »slabe« pretočne lastnosti. Slaba pretočnost je posledica vgrajevanja kalcijevega karbonata, ki predstavlja 75% delež v formulaciji (preglednica IV) in ima primerljivi vrednosti tako za Carrov indeks (26,7) kot Hausnerjevo razmerje (1,36) kot zmes prahov VMŽG pred granuliranjem.

Ker formulacija VMŽG brez granuliranja ni bila procesibilna (neustrezna pretočnost, preglednica IX), smo s procesom granuliranja njene lastnosti izboljšali do te mere, da je bila primerna za pripravo zmesi za tabletiranje. Dodatno predstavlja delež granulata v zmesi za tabletiranje več kot 90% sestave, zato so fizikalne lastnosti zmesi za tabletiranje neposredno povezane s fizikalnimi lastnostmi granulata. Zmesi za tabletiranje za vse ostale formulacije (VMŽD, VMMP in VMMK) smo pripravili kot direktne zmesi brez predhodne stopnje granulacije, zato smo medsebojno lahko primerjali le zmesi za tabletiranje vseh formulacij, ki smo jih vključili v študijo.

V nadaljevanju so predstavljeni primerjalni rezultati za posamezne meritve fizikalnih lastnosti zmesi za tabletiranje (preglednica X).

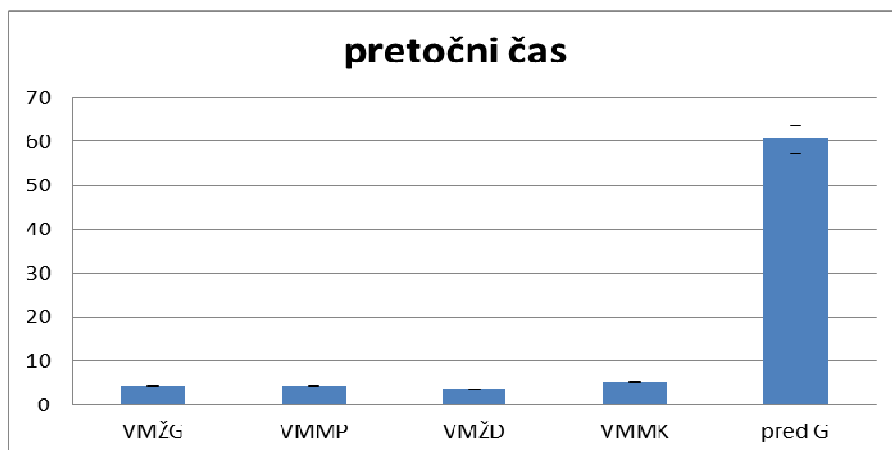
Preglednica X. Fizikalne lastnosti zmesi za tabletiranje.

| Test | VMŽG | VMŽD | VMMP | VMMK |
|----------------------|------|------|------|------|
| Pretočni čas (s) | 4,3 | 3,5 | 4,2 | 5,2 |
| Nasipni kot (°) | 19,2 | 20,1 | 19,4 | 21,9 |
| Dinamični kot (°) | 37,5 | 37,5 | 41,0 | 42,0 |
| Carrov indeks | 23,6 | 25,9 | 21,2 | 24,9 |
| Hausnerjevo razmerje | 1,31 | 1,27 | 1,27 | 1,28 |

Merjenje pretočnega časa

Z merjenjem pretočnega časa smo določili vrednosti (3,5-5,2 s), ki kažejo na zelo dobro pretočnost. Časi se med seboj sicer nekoliko razlikujejo, kar je posledica različne sestave, oblike in velikosti delcev prahov, poleg tega je VMŽG izdelana z metodo vlažne granulacije. Prav pri slednji smo dokazali, da smo s postopkom granuliranja signifikantno skrajšali pretočni čas (4,3) glede na vgrajeno ključno pomožno snov (kalcijev karbonat: 44,9 s; preglednica VIII) in zmes prahov pred granuliranjem (60,6 s; preglednica IX). Neposredno smo rezultate lahko primerjali, saj kalcijev karbonat predstavlja 75% celotne mase zmesi za tabletiranje, granulata pa več kot 90% v zmesi za tabletiranje (preglednica IV). Dodatno tudi Hausnerjevo razmerje in Carrov indeks kažeta na »sprejemljivo« pretočnost (preglednica II), s čimer smo izboljšali »slabo« pretočnost glede na sam kalcijev karbonat in zmes prahov pred granuliranjem (preglednici VIII in IX).

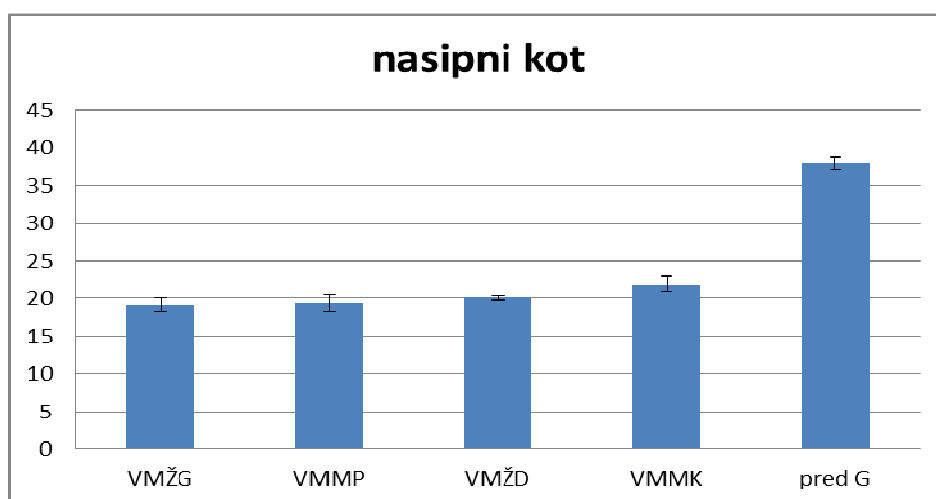
S spremembo formulacije (kalcijev karbonat smo zamenjali s kalcijevim karbonatom za direktno tabletiranje) smo izboljšali pretočne lastnosti zmesi, brez da bi bilo potrebno le-to najprej izpostaviti vlažnemu granuliranju. V primeru formulacije VMM z zamenjavo kalcijevega hidrogenfosfata dihidrata s kalcijevim karbonatom za direktno tabletiranje in mikrokristalno celulozo pretočnosti nismo izboljšali. Glede na pretočni čas izkazuje najboljše pretočne lastnosti VMŽD, ki ji sledijo VMMP > VMŽG > VMMK (slika 18; za primerjavo slika 16).



Slika 18. Povprečni pretočni časi proučevanih zmesi prahov.

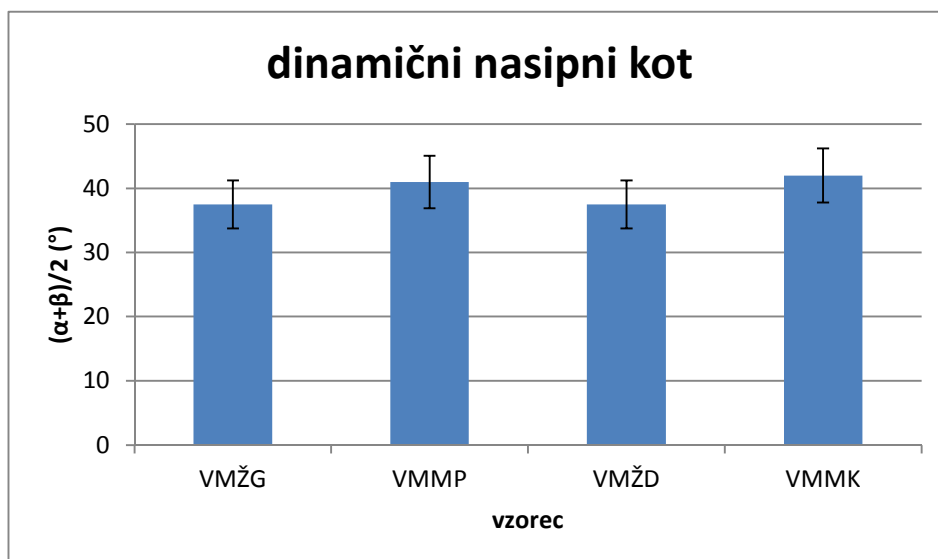
Določanje statičnega in dinamičnega nasipnega kota

Statični nasipni kot smo izračunali na osnovi podatkov stožcev prahov, ki so se tvorili ob izvedbi metode pretočnega časa. Tudi glede na rezultate kotov v preglednici XI so pretočne lastnosti vseh zmesi za tabletiranje (razen zmesi VMŽG brez granulacije) odlične. Razlike med njimi so posledica sestave in velikosti delcev zmesi (slika 19, za primerjavo glej tudi sliko 17). Slabše pretočne lastnosti imajo zmesi kjer so kohezijske in adhezijske sile med delci močnejše, npr. v primeru manjših delcev, kjer te prevladujejo nad gravitacijsko silo.



Slika 19. Povprečni nasipni koti različnih zmesi prahov.

Z merjenjem dinamičnega nasipnega kota smo opazovali pretočnost praška v vrtečem bobnu. Pri zmesih smo merili dinamični nasipni kot α in β in nato izračunali $(\alpha+\beta)/2$ (slika 20).



Slika 20. Dinamični nasipni kot različnih zmesi prahov (primerjava formulacij, pripravljenih z različnim tehnološkim postopkom: VMŽG/VMŽD in različno sestavo: VMMP/VMMK).

Na splošno so razlike v dinamičnem nasipnem kotu majhne, VMŽG in VMŽK imata enako velik kot. Na podlagi rezultatov dinamičnega nasipnega kota težko ocenjujemo, katere praškaste zmesi so imele najboljšo pretočnost.

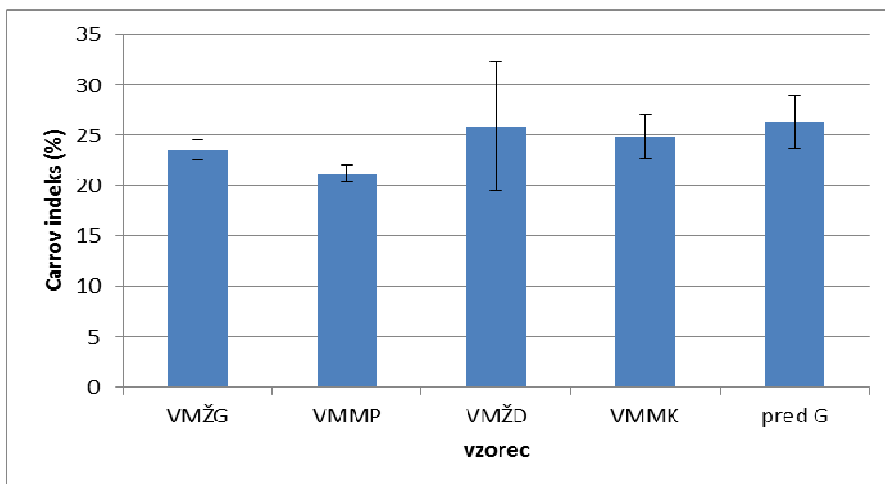
Velikost statičnega nasipnega kota ima enak pomen kot pri dinamičnem nasipnem kotu (večje vrednosti pomenijo slabše pretočne lastnosti), torej imata glede na to metodo VMŽG in VMMP boljšo pretočnost kot VMŽD in VMMK.

Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje

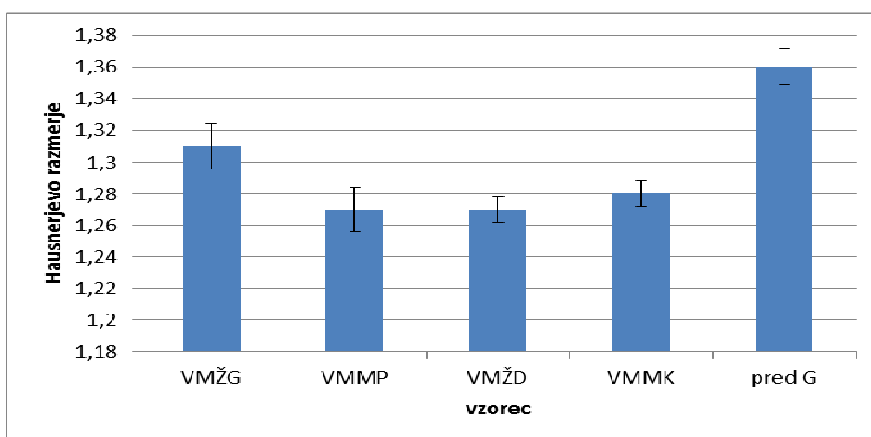
Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje izračunamo iz podatkov o nasipnem in zbitem volumnu oziroma nasipni in zbiti gostoti vzorcev. Razlika med gostotama ali volumnoma oziroma primerjava razlik različnih vzorcev nam lahko služi za oceno pretočnih lastnosti. Za snovi z dobrimi pretočnimi lastnostmi je značilna manjša razlika v gostotah/volumnih kot pri snoveh s slabšo pretočnostjo.

Glede na podatke v preglednici II višje vrednosti obeh parametrov pomenijo »slabe« pretočne lastnosti. Po Ph.Eur. klasifikaciji lahko glede na Carrov indeks in Hausnerjevo

razmerje vse štiri formulacije uvrščamo med prahove s sprejemljivimi pretočnimi lastnostmi (preglednica II), razlike med vrednostmi niso velike, zato sklepamo, da ni bistvenih razlik med pretočnimi lastnostmi formulacij (sliki 21 in 22).



Slika 21. Carrov indeks različnih zmesi prahov.



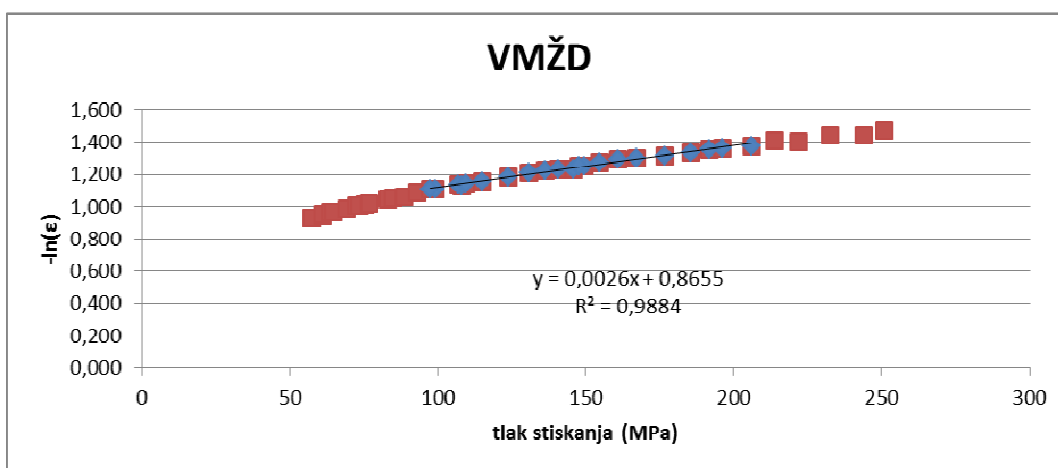
Slika 22. Hausnerjevo razmerje različnih zmesi prahov.

Glede na vse rezultate testiranj fizikalnih lastnosti zmesi za tabletiranje lahko zaključimo, da so vse zmesi, ne glede na uporabljeno polnilo, s stališča pretočnosti primerne za tabletiranje. V primeru VMŽG smo morali za izboljšanje fizikalnih lastnosti zmes granulirati, s čimer smo potrdili, da lahko ustrezne fizikalne lastnosti zmesi zagotovimo tudi s spremembo tehnološkega postopka brez spremembe sestave.

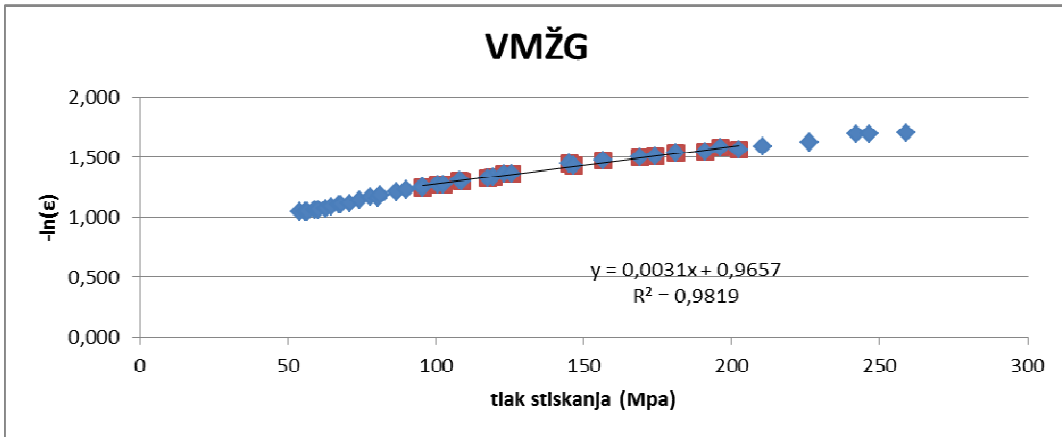
4.3. HECKELOVA ANALIZA

Heckelovo analizo smo izvedli z metodo izven matrične vdolbine oziroma »out-die« metodo na štirih zmesih za tabletiranje in na dveh kalcijevih karbonatih (granuliran in za direktno tabletiranje). Z zamenjavo pomožne snovi kalcijevega karbonata z granuliranim kalcijevim karbonatom (Destab) v primeru prve in kalcijevega fosfata s kalcijevim karbonatom in mikrokrystalno celulozo v primeru druge formulacije, smo spremljali vpliv le-tega na obnašanje zmesi za tabletiranje (signifikanten vpliv ključnih pomožnih snovi je posledica njihovega deleža v formulacijah, glej preglednici IV in V). Z linearno regresijo smo izračunali enačbo premice za linearni del grafa in tako določili Heckelovo konstanto snovi, ki predstavlja merilo kompresibilnosti oziroma plastičnosti. Večja vrednost Heckelove konstante pomeni bolj plastično snov in obratno. Poroznosti tablet smo izračunali iz navideznih in pravih gostot.

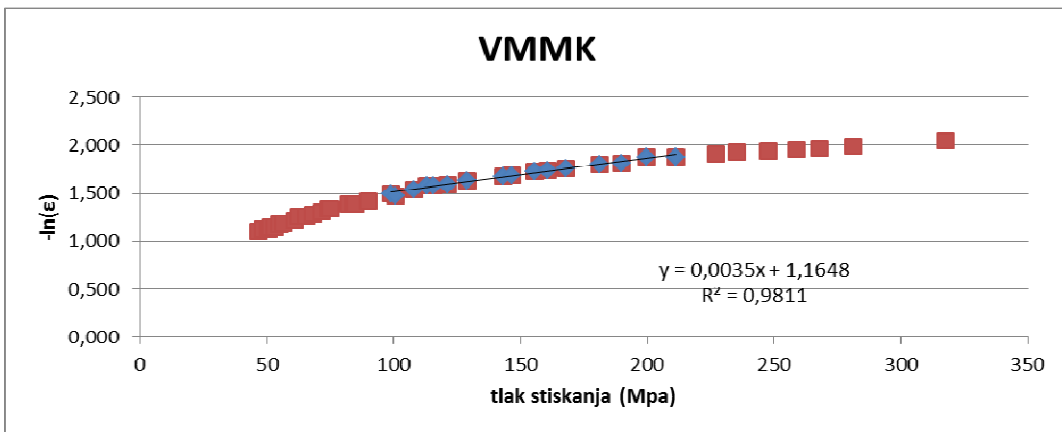
Narisali smo Heckelove diagrame za vse vzorce in se z linearno regresijo omejili na tlak stiskanja v območju ca. 100-200 MPa, ker je v tem delu grafičnega prikaza Heckelovega diagrama opaziti najboljšo linearnost. Rdeči kvadratici prikazujejo vse točke Heckelovega profila (ena tableta=ena točka), modri samo tiste, ki smo jih upoštevali za izračun naklona (omejitev tlaka 100-200 MPa) (slike 23-28).



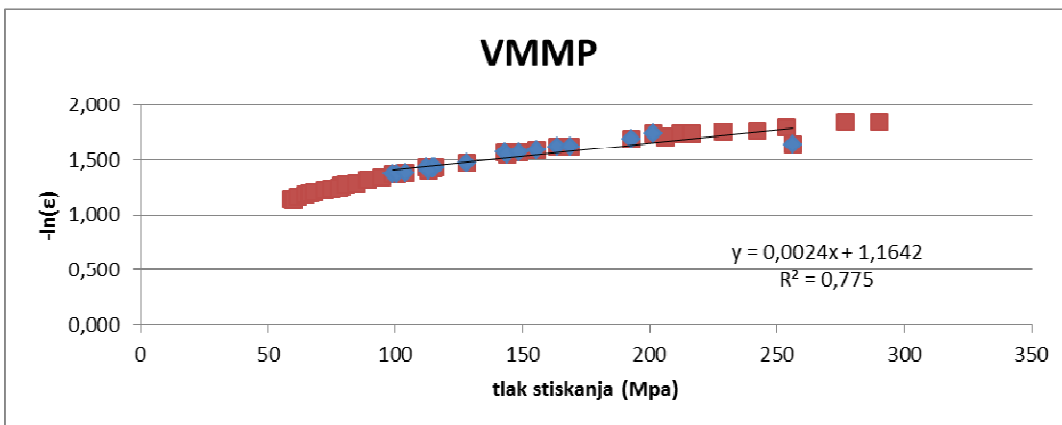
Slika 23. Heckelov diagram za formulacijo VMŽD.



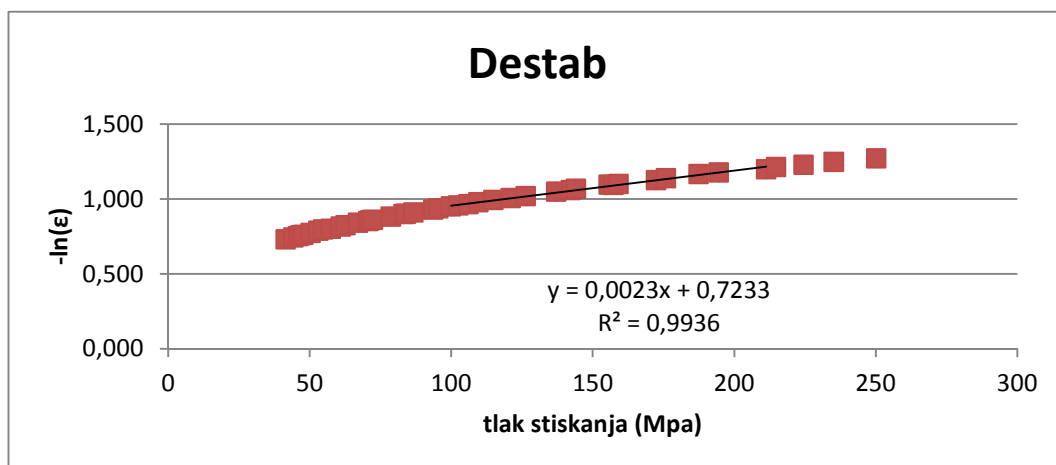
Slika 24. Heckelov diagram za formulaciju VMŽG.



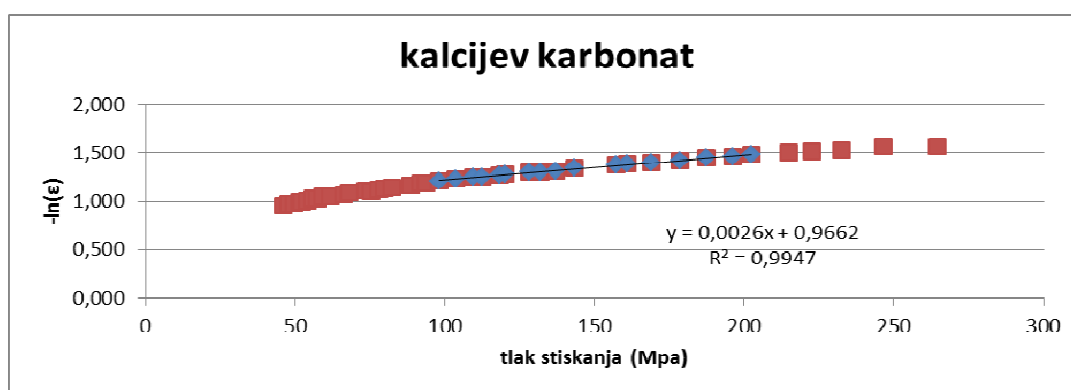
Slika 25. Heckelov diagram za formulaciju VMMK.



Slika 26. Heckelov diagram za formulaciju VMMP.



Slika 27. Heckelov diagram za kalcijev karbonat (Destab 90 S ultra).



Slika 28. Heckelov diagram za kalcijev karbonat.

V preglednici XI so prikazane vrednosti Heckelovih konstant in kritičnega oz. mejnega tlaka plastične deformacije. Manjša kot je vrednost tega tlaka, bolj je snov plastična ali večji kot je naklon premice, bolj je snov plastična.

Preglednica XI. Izračun Heckelove analize.

| | enačba linearne regresije (interval 100-200 MPa) | K_{Heckel} (1/MPa) | A | kritični tlak tabletiranja ali mejni tlak plastične deformacije (P_{yield}) (MPa) | Pearsonov koeficient |
|-------------------|--|-----------------------------|--------|--|----------------------|
| VMŽD | $y = 0,0026x + 0,8655$ | 0,0026 | 0,8655 | 385 | $R^2 = 0,9884$ |
| VMŽG | $y = 0,0031x + 0,9657$ | 0,0031 | 0,9657 | 323 | $R^2 = 0,9819$ |
| VMMK | $y = 0,0035x + 1,1648$ | 0,0035 | 1,1648 | 286 | $R^2 = 0,9811$ |
| VMMP | $y = 0,0036x + 1,0143$ | 0,0036 | 1,0143 | 278 | $R^2 = 0,9834$ |
| Destab | $y = 0,0023x + 0,7233$ | 0,0023 | 0,7233 | 435 | $R^2 = 0,9936$ |
| CaCO ₃ | $y = 0,0026x + 0,9662$ | 0,0026 | 0,9662 | 385 | $R^2 = 0,9947$ |

Rezultati Pearsonovega koeficienta ($R^2 > 0,981$) kažejo ustrezno ujemanje podatkov s Heckelovim modelom in primerno linearnost. Glede na rezultate Heckelovih koeficientov lahko proučevane zmesi oz. materiali po kompresibilnosti razvrstimo po naslednjem vrstnem redu (od najmanj do najbolj stisljive zmesi): Destab < CaCO₃ = VMŽD < VMŽG < VMMK = VMMP. Kalcijev karbonat Destab 90 S ultra (predhodno granuliran, z izboljšano stisljivostjo) smo uporabili v formulaciji VMŽD in VMMK, medtem ko smo uporabili kalcijev karbonat v formulaciji VMŽG. V formulaciji VMMP smo uporabili kalcijev hidrogenfosfat dihidrat. Med P_{yield} vrednostjo kalcijevega karbonata Destab 90 S Ultra in kalcijevega karbonata ni signifikantne razlike, nakazuje pa, da je kalcijev karbonat nekoliko bolj plastičen kot kalcijev karbonat Destab 90 S Ultra. Glede na podatke v literaturi sta kalcijev karbonat in kalcijev hidrogenfosfat dihidrat krhka in se pri stiskanju predvsem lomita oz. fragmentirata (70). Zato je tudi vrednost P_{yield} pri njima najvišja. Vrednost P_{yield} je pri formulaciji VMMP najnižja, torej je ta formulacija najbolj kompresibilna oz. plastična. Formulacija VMMK je druga po plastičnosti, a ima Heckelov koeficient zelo blizu zmesi VMMP, zato lahko rečemo, da je kompresibilnost obeh zmesi praktično enaka. Rezultat je zanimiv, saj se je zmes VMMK dobro stiskala in to kljub uporabi slabo stisljivega in fragmentirajočega kalcijevega karbonata Destab 90 S Ultra. Pri tej zmesi namreč pride do kompenzacije slabe stisljivosti z veliko količina MCC, ki jo zmes vsebuje in se pri stiskanju deformira zelo plastično, torej v zmesi njene lastnosti prevladajo. Formulacija VMŽD je najmanj plastična izmed formulacij in se po kompresibilnosti lahko primerja s kalcijevim karbonatom.

Faze prerazporejanja delcev se najprej zaključijo pri kalcijevem karbonatu Destab 90 S Ultra in nato v formulaciji VMŽD, v kateri je ta karbonat prisoten v veliki količini. Stopnja preurejanja v granularnem sistemu je manjša, ker so delci že urejeni v granulah, kar vidimo iz visoke konstante A in D_b ali obsega razporejanja delcev.

4.4. VREDNOSTI ENERGIJ PLASTIČNE IN ELASTIČNE DEFORMACIJE MED TABLETIRANJEM

V nadaljevanju raziskave smo določili tudi vrednosti energij plastične in elastične deformacije med tabletiranjem.

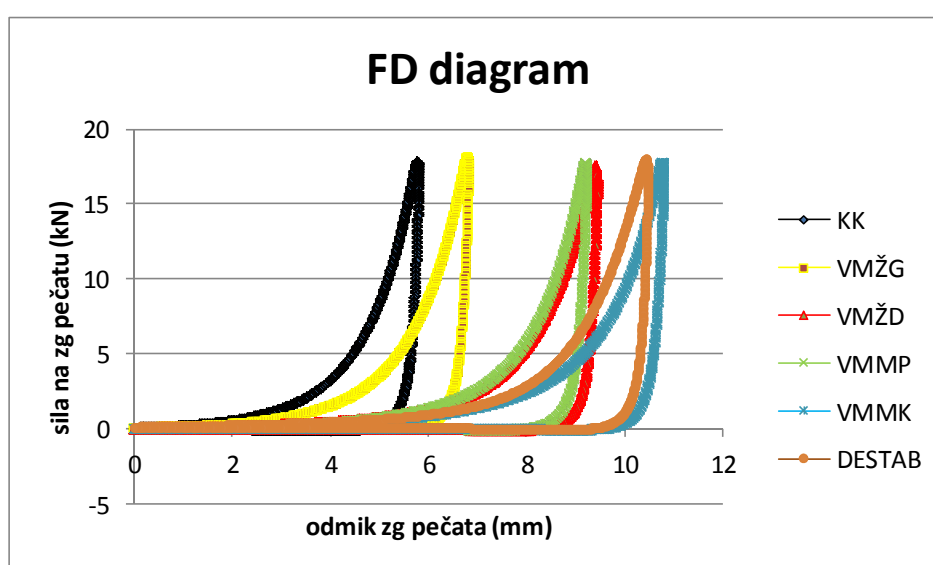
Glede na rezultate v preglednici XII lahko rečemo, da je celokupna energija stiskanja, ki je vložena v plastično deformacijo oziroma fragmentacijo, največja pri kalcijevem karbonatu Destab 90 S Ultra, kateremu sledi formulacija VMMK s praktično enako energijo stiskanja. Nekoliko manjšo energijo stiskanja je izkazovala zmes VMŽD, katere del formulacije je karbonat. Najmanjšo energijo stiskanja je imel kalcijev karbonat. Pri kalcijevem karbonatu je energija plastične deformacije manjša in primerljiva s tema dvema zmesema, najmanjša pa je pri formulacijah VMMP in VMŽG, kar nakazuje na najmanjšo plastičnost teh dveh zmesi za tabletiranje.

Preglednica XII. Energije in deleži elastične in plastične deformacije med tabletiranjem.

| vzorec | Energija elastične deformacije | Energija plastične deformacije | Celotna energija stiskanja | Delež elastičnosti | Delež plastičnosti |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|
| VMŽG | 2,625 | 17,735 | 20,360 | 12,89 | 87,11 |
| VMŽD | 2,355 | 20,750 | 23,105 | 10,20 | 89,80 |
| VMMP | 2,635 | 18,505 | 21,140 | 12,45 | 87,55 |
| VMMK | 2,780 | 21,945 | 25,725 | 11,26 | 88,74 |
| Kal.karbonat | 2,205 | 16,975 | 19,180 | 11,48 | 88,52 |
| Destab | 1,825 | 23,930 | 25,755 | 7,10 | 92,87 |

Pri primerjavi deležev elastičnosti (preglednica XII) vidimo, da ima kalcijev karbonat Destab 90 S ultra najmanjšo elastično deformacijo, posledično imata nizke vrednosti tudi formulaciji VMMK in VMŽD, v kateri je prisoten karbonat, kalcijev karbonat pa večjo elastično deformacijo. Največji delež elastičnosti izkazuje formulacija VMŽG, v kateri največji delež sestave predstavlja kalcijev karbonat (75%, glej preglednica IV).

Slika 29 predstavlja graf odvisnosti sile na zgornjem pečatu od položaja zgornjega pečata oziroma t.i. »force-displacement« diagram. Za vsak vzorec smo izdelali dve tableti in zajemali podatke s pomočjo računalnika.



Slika 29. Sila stiskanja v odvisnosti od odmika zgornjega pečata oz. »force-displacement«.

Najbolj plastična glede na rezultate Heckelove analize je VMMP nato VMMK sledijo VMŽG in VMŽD.

Energija plastične deformacije pa kažejo drugačno sliko in sicer v naslednjem padajočem vrstnem redu: VMMK > VMŽD > VMMP > VMŽG. Deleži plastične deformacije pa padajo v naslednjem vrstnem redu: VMŽD > VMMK > VMMP > VMŽG.

Energija elastične deformacije je največja pri VMMK, nato VMMP in VMŽG VMŽD, kar ni po pričakovanjih, da naj bi imeli bolj plastični materiali višjo elastičnost (vsaj pri VMM ne).

Heckelove konstante in delež plastične deformacije sta merilo plastičnosti zmesi za tabletiranje in vsaj v teoriji naj bi bili deleži energije plastične deformacije višji pri zmesih z višjo Heckelovo konstanto k . Naši rezultati kažejo naslednje zaporedje padanja Heckelovih konstant: VMMP>VMMK>VMŽG>VMŽD, medtem ko deleži plastičnosti ne sledijo istemu vrstnem redu in sicer: VMŽD>VMMK>VMMP>VMŽG. Pri karbonatih ima kalcijev karbonat višjo konstanto, delež plastičnosti pa je višji pri Destab.

Pri tem je potrebno poudariti naslednje. Pod krivuljo kompresije, ki meri energijo plastične deformacije v »force-displacement« diagramu se skrivajo tudi vsi drugi procesi, ki lahko ireverzibilno porabljajo energijo med stiskanjem. Med slednje uvrščamo predvsem dvoje: trenje med delci, ki se kaže v oddajanju energije s segrevanjem med izdelavo tablet in lomljenjem delcev oz. fragmentacijo. Proučevane zmesi imajo zelo različne fizikalno-kemijske lastnosti – predvsem velikost, obliko in morfologijo delcev, lahko pripisujemo rezultatom »force-displacement« diagramov nekoliko večjo nezanesljivost, kar posledično vodi v slabo ujemanje z rezultatom kompresibilnosti in plastičnosti določene s Heckelovim modelom.

4.5. FIZIKALNE LASTNOSTI JEDER IN FILMSKO OBLOŽENIH TABLET

Debelino in premer tabletnih jader smo določali z Ewreko Multicheck, ki omogoča meritve dimenzij, mase in trdnosti v enem koraku s kljunastim merilom, maso na analitski tehtnici in trdnost z merilnikom trdnosti.

Rezultati meritev dimenzij, mas in trdnosti jader vseh poskusov so zbrani v preglednici XIII.

Preglednica XIII. Rezultati meritev izdelanih jeder za tabletiranje; oznaka n se nanaša na število analiziranih jeder.

| | VMŽG | VMŽD | VMMP | VMMK |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Dolžina (n=20) | | | | |
| Min | 20,19mm | 20,16mm | 18,19mm | 18,16mm |
| Max | 20,35mm | 20,23mm | 18,25mm | 18,21mm |
| Povprečje | 20,22mm | 20,20mm | 18,22mm | 18,18mm |
| Debelina (n=20) | | | | |
| Min | 6,65 mm | 6,67 mm | 5,52 mm | 5,48 mm |
| Max | 6,70 mm | 6,72 mm | 5,62 mm | 5,63 mm |
| Povprečje | 6,67 mm | 6,70 mm | 5,58 mm | 5,57 mm |
| Masa (n=20) | | | | |
| Min | 1783,3 mg | 1781,0 mg | 990,4 mg | 996,8 mg |
| Max | 1800,5 mg | 1812,3 mg | 1002,7 mg | 1009,4 mg |
| Povprečje | 1791,0 mg | 1794,3 mg | 997,6 mg | 1002,9 mg |
| Trdnost (n=20) | | | | |
| Min | 258 N | 264 N | 207 N | 199 N |
| Max | 275 N | 320 N | 221 N | 218 N |
| Povprečje | 266 N | 299 N | 217 N | 206 N |
| Raztošnost | 0,12 % | 0,10 % | 0,10 % | 0,11 % |
| Razpadnost (smo to merili) (n=6) | 10 min | 13 min | 12 min | 10 min |

Rezultati meritev kažejo na ustrezen proces tabletiranja z ustrežno trdnostjo in enakomernostjo mase tablet (v vseh primerih so bile mase izdelanih jeder znotraj predpisanega intervala $x \pm 3\%$; dejanske vrednosti celo znotraj intervala $x \pm 1\%$, zato podatkov o standardni deviaciji nismo posebej navajali). Tudi razpadnosti so bile ustrezne (Ph.Eur. zahteva do 15 min) in podobne ne glede na spremembe v formulacijah (66).

Jedra smo nato obložili z dvema oblogama – na osnovi HPMC in PVA, ki se po literaturni podatkih razlikujeta v elastičnosti in zaščiti pred vlago (PVA obloge so namenjene za zaščito na vodo/vlago občutljivih formulacij) (34) (preglednice XIV-XVII).

Preglednica XIV. Rezultati meritev obloženih tablet formulacije VMŽD.

| | VMŽD | | | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | PVA 1% | PVA 3% | HPMC 1% | HPMC 3% |
| Dolžina (n=20) | | | | |
| Min | 20,17 mm | 20,18 mm | 20,14 mm | 20,16 mm |
| Max | 20,26 mm | 20,27 mm | 20,20 mm | 20,22 mm |
| Povprečje | 20,22 mm | 20,23 mm | 20,17 mm | 20,19 mm |
| Debelina (n=20) | | | | |
| Min | 6,64 mm | 6,67 mm | 6,68 mm | 6,70 mm |
| Max | 6,73 mm | 6,76 mm | 6,75 mm | 6,81 mm |
| Povprečje | 6,68 mm | 6,72 mm | 6,72 mm | 6,76 mm |
| Masa (n=20) | | | | |
| Min | 1802,3 mg | 1842,3 mg | 1808,3 mg | 1848,9 mg |
| Max | 1828,8 mg | 1860,2 mg | 1823,1 mg | 1862,2 mg |
| Povprečje | 1817,2 mg | 1853,8 mg | 1818,3 mg | 1855,1 mg |
| Trdnost (n=20) | | | | |
| Min | 313 N | 316 N | 297 N | 310 N |
| Max | 339 N | 354 N | 340 N | 361 N |
| Povprečje | 326 N | 338 N | 323 N | 342 N |

Preglednica XV. Rezultati meritev obloženih tablet formulacije VMŽG.

| | VMŽG | | | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | PVA1% | PVA 3% | HPMC 1% | HPMC 3% |
| Dolžina (n=20) | | | | |
| Min | 20,32 mm | 20,37 mm | 20,23 mm | 20,26 mm |
| Max | 20,39 mm | 20,43 mm | 20,31 mm | 20,33 mm |
| Povprečje | 20,36 mm | 20,40 mm | 20,28 mm | 20,30 mm |
| Debelina (n=20) | | | | |
| Min | 6,70 mm | 6,78 mm | 6,68 mm | 6,72 mm |
| Max | 6,82 mm | 6,88 mm | 6,75 mm | 6,79 mm |
| Povprečje | 6,78 mm | 6,85 mm | 6,73 mm | 6,77 mm |
| Masa (n=20) | | | | |
| Min | 1809,1 mg | 1849,8 mg | 1803,8 mg | 1850,1 mg |
| Max | 1822,3 mg | 1863,0 mg | 1821,7 mg | 1864,2 mg |
| Povprečje | 1817,1 mg | 1854,3 mg | 1814,2 mg | 1855,2 mg |
| Trdnost (n=20) | | | | |
| Min | 221 N | 236 N | 268 N | 288 N |
| Max | 256 N | 284 N | 302 N | 325 N |
| Povprečje | 249 N | 266 N | 283 N | 301 N |

Preglednica XVI. Rezultati meritev obloženih tablet formulacije VMMK.

| | VMMK | | | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | PVA1% | PVA 3% | HPMC 1% | HPMC 3% |
| Dolžina (n=20) | | | | |
| Min | 18,23 mm | 18,25 mm | 18,18 mm | 18,20 mm |
| Max | 18,30 mm | 18,34 mm | 18,24 mm | 18,25 mm |
| Povprečje | 18,27 mm | 18,29 mm | 18,21 mm | 18,22 mm |
| Debelina (n=20) | | | | |
| Min | 5,63 mm | 5,70 mm | 5,58 mm | 5,63 mm |
| Max | 5,79 mm | 5,86 mm | 5,67 mm | 5,73 mm |
| Povprečje | 5,73 mm | 5,79 mm | 5,61 mm | 5,68 mm |
| Masa (n=20) | | | | |
| Min | 1008,1 mg | 1019,0 mg | 1007,1 mg | 1022,1 mg |
| Max | 1017,0 mg | 1039,8 mg | 1014,7 mg | 1035,7 mg |
| Povprečje | 1010,6 mg | 1030,6 mg | 1009,7 mg | 1029,8 mg |
| Trdnost (n=20) | | | | |
| Min | 227N | 238N | 206N | 209 N |
| Max | 255N | 264N | 242N | 249 N |
| Povprečje | 248N | 254N | 221N | 230 N |

Preglednica XVII. Rezultati meritev obloženih tablet formulacije VMMP.



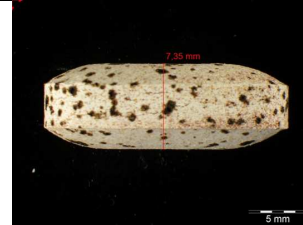
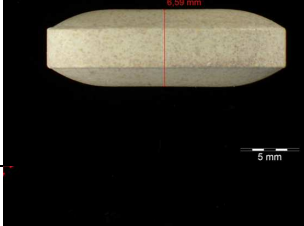


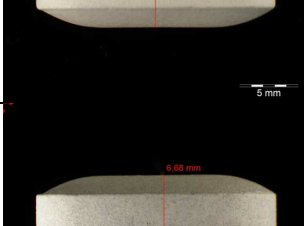
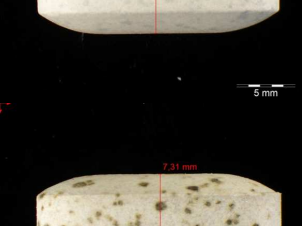
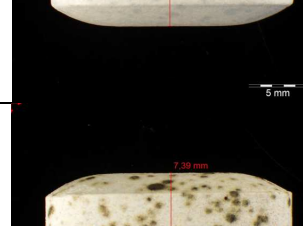
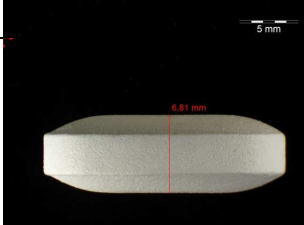
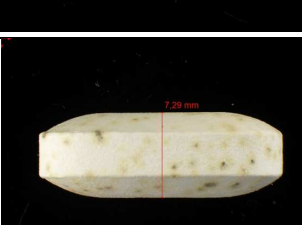
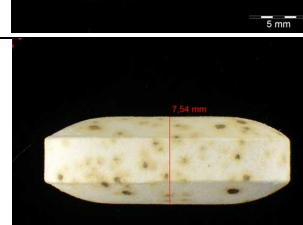
| | VMMP | | | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | PVA1% | PVA 3% | HPMC 1% | HPMC 3% |
| Dolžina (n=20) | | | | |
| Min | 18,22 mm | 18,27 mm | 18,26 mm | 18,27 mm |
| Max | 18,31 mm | 18,39 mm | 18,32 mm | 18,34 mm |
| Povprečje | 18,28 mm | 18,32 mm | 18,30 mm | 18,31 mm |
| Debelina (n=20) | | | | |
| Min | 5,60 mm | 5,67 mm | 5,59 mm | 5,67 mm |
| Max | 5,66 mm | 5,74 mm | 5,68 mm | 5,74 mm |
| Povprečje | 5,64 mm | 5,71 mm | 5,65 mm | 5,71 mm |
| Masa (n=20) | | | | |
| Min | 1007,9 mg | 1024,6 mg | 1005,2 mg | 1027,1 mg |
| Max | 1013,4 mg | 1034,8 mg | 1012,3 mg | 1039,5 mg |
| Povprečje | 1010,4 mg | 1028,0 mg | 1009,5 mg | 1031,5 mg |
| Trdnost (n=20) | | | | |
| Min | 199N | 204N | 237 N | 249 N |
| Max | 221N | 234N | 256 N | 282 N |
| Povprečje | 213N | 220N | 243 N | 268 N |

Rezultati medprocesne kontrole filmsko obloženih tablet kažejo, da z naraščajočim deležem obloge narašča tudi trdnost filmsko obloženih tablet, prav tako tudi debelina filmsko obloženih tablet. Debelina filmsko obloženih tablet v ozkem območju skupaj s končno maso filmsko obloženih tablet z majhno razliko med minimalno in maksimalno maso (<2%) potrjuje enakomernost nanosa filmske obloge. Videz in končna povprečna masa filmsko obloženih tablet ustrezata predpisanim specifikacijam (preglednici VI in VII). Vse izmerjene fizikalne lastnosti zmesi za tabletiranje, jeder in filmsko obloženih tablet so ustrezale predpisanim zahtevam (preglednica VII).

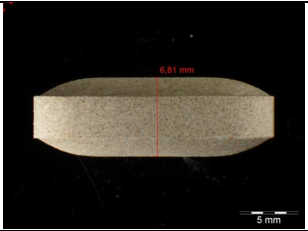
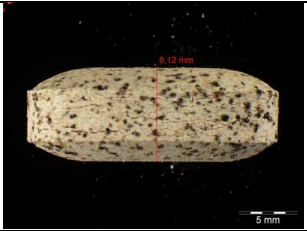
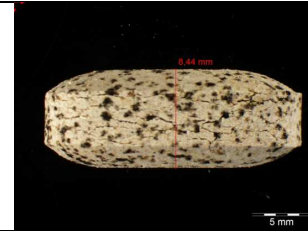
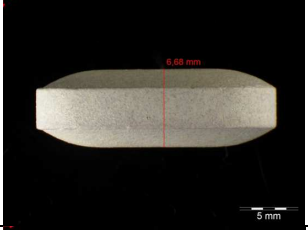




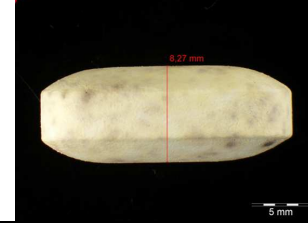
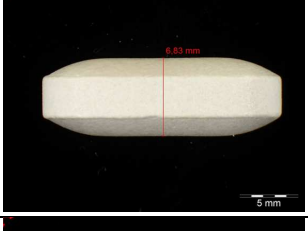

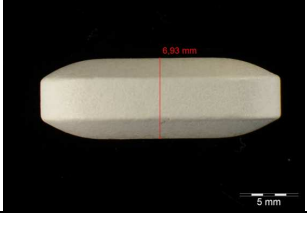

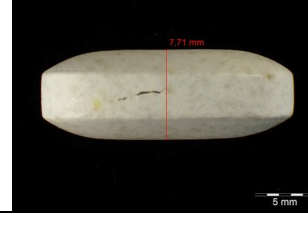
4.6. FIZIKALNA STABILNOST IZDELANIH JEDER IN FILMSKO OBLOŽENIH TABLET

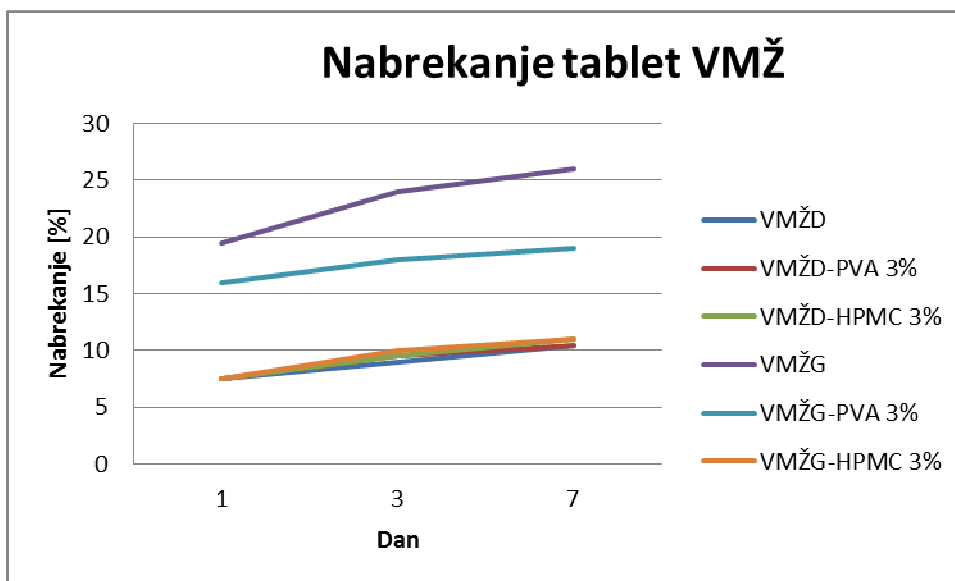
Izdelana jedra in filmsko obložene tablete vseh formulacij smo v nadaljevanju naloge postavili na stresne pogoje – 40°C/75% RV za 7 dni ter po 1 dnevu, 3 dneh in 7 dneh vrednotili dimenzije in videz. Videz formulacij, pripravljenih z različnim tehnološkim postopkom (granuliranje in direktno tabletiranje), je prikazan v preglednicah XVIII in XVIII, nabrekanje filmsko obloženih tablet pa na sliki 30.

Preglednica XVIII. Videz in dimenzije formulacije VMŽD po izpostavljenosti stresnim pogojem. (40°C/75%).

| Vzorec | t=0 | t=1 dan | t=7 dni |
|----------------|---|--|---|
| VMŽD - jedra |  |  |  |
| VMŽD – 1% HPMC |  |  |  |
| VMŽD – 3% HPMC |  |  |  |
| VMŽD – 1% PVA |  |  |  |
| VMŽD – 3% PVA | | | |

Preglednica XIX. Videz in dimenzije formulacije VMŽG po izpostavljenosti stresnim pogojem (40°C/75%).

| Vzorec | t=0 | t=1 dan | t=7 dni |
|----------------|---|--|---|
| VMŽG - jedra |  |  |  |
| VMŽG - 1% PVA |  |  |  |
| VMŽG - 3% PVA |  |  |  |
| VMŽG - 1% HPMC |  |  | |
| VMŽG - 3% HPMC |  |  |  |



Slika 30. Nabrekanje tablet VMŽ.

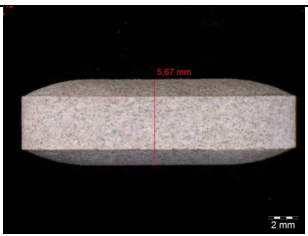
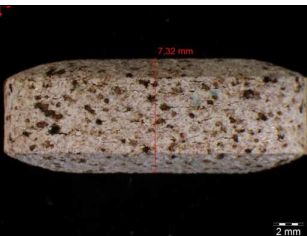
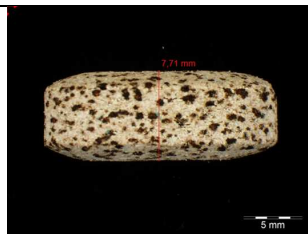
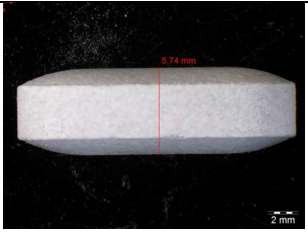
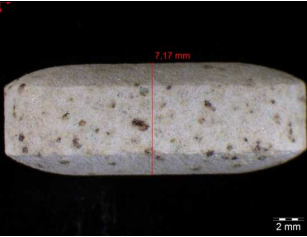
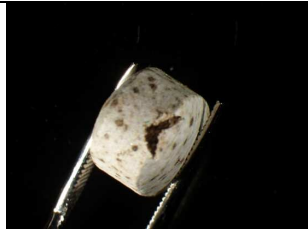

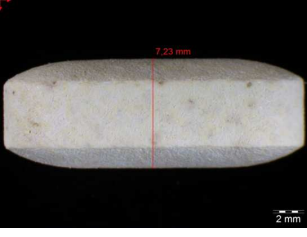
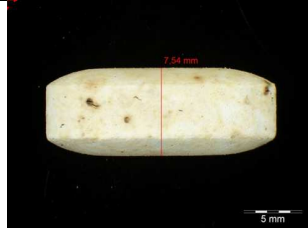
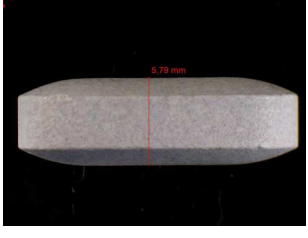



Iz slike 30 in preglednic XVIII in XIX je razvidno, da obe formulaciji na pogojih 40°C/75% RV nabrekata, vendar jedra formulacije, izdelane z direktnim tabletiranjem, nabrekajo manj. Tako po 1 dnevu jedra VMŽG nabreknejo za 19%, jedra VMŽD pa le za 7%. Ocenjujemo, da s tehnološkim postopkom (granuliranjem) lahko pripravimo fizikalno nestabilen sistem (pojem »nestabilen sistem« se nanaša na neravnotežje pri obremenitvi s temperaturo in vlago), ki je bolj higroskopen v primerjavi z direktnim tabletiranjem, kjer smo uporabili pomožne snovi, ki so manj higroskopne. Da gre v primeru granuliranja (VMŽG) za fizikalno nestabilen sistem, kaže večja krušljivost v primerjavi s formulacijo, pripravljeno z direktnim tabletiranjem (VMŽD) (preglednici XVIII in XIX) (pojem »krušljivost« se nanaša na vidne poškodbe filmsko obloženih tablet po obremenitvi s temperaturo in vlago). Na vseh desetih jedrih VMŽG, kolikor smo jih izpostavili stresnim pogojem, namreč že po 1 dnevu opazimo razpoke na površini.

Pri obeh formulacijah po 1 dnevu stresnih pogojev opazimo tudi obarvanost jeder, ki je očitna tudi v primeru 1% nanosa obloge (neodvisno od tipa obloge), opazi pa se tudi pri 3% nanosu, vendar je manj vidna. Obarvanost je posledica kemijskega razpada določenih komponent predpripravljenih zmesi vitaminov in mineralov. Kemijske stabilnosti formulacij zaradi proučevanja fizikalne stabilnosti nismo vključili v raziskovalno delo.

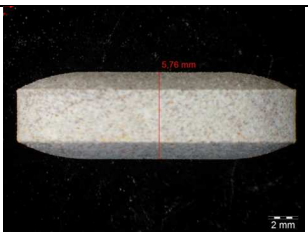

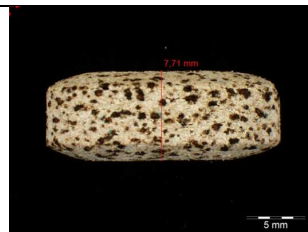
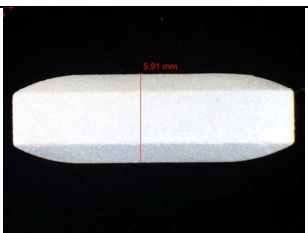


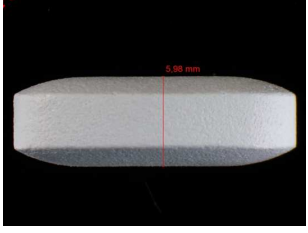
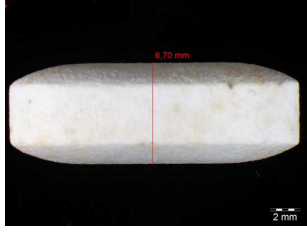
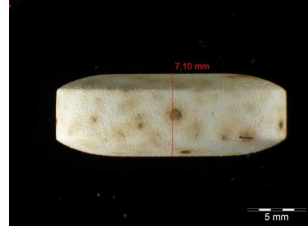
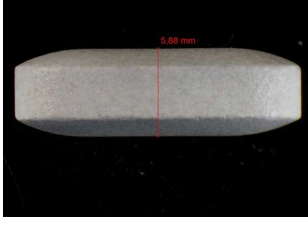

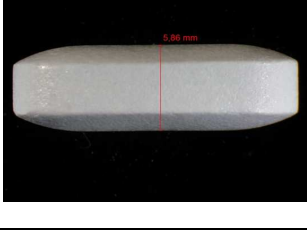

V primeru formulacije VMŽG, ki bolj nabreka, se kaže prednost uporabe obloge s PVA, saj v primeru 3% nanosa HPMC obloge opazimo razpoke po 7 dneh, v primeru nanosa 1% pa so tablete okrušene že po 1 dnevu. V primeru PVA obloge tega ne opazimo, ravno tako tega ne opazimo pri tabletah VMŽD, kjer smo na enak način kot pri VMŽG primerjali obe oblogi (s HPMC in PVA) v različnih količinah (1% in 3%). PVA obloga izkazuje očitno prednost pred HPMC oblogo, kar povezujemo z večjo elastičnostjo PVA obloge. Potrebno je poudariti, da smo za testiranje uporabili pogoje (neposredna izpostavitve temperaturi 40°C in relativna vlaga 75%), ki ne predstavljajo pogojev v proizvodnji (temperatura 15-25°C in relativna vlaga <60%, filmsko obložene tablete so do primarnega pakiranja neprodušno zaprte v vrečah ali kontejnerjih). Namen uporabljenih pogojev je bila hitra ocena vpliva različnih oblog in različne količine le-teh na fizikalno stabilnost.

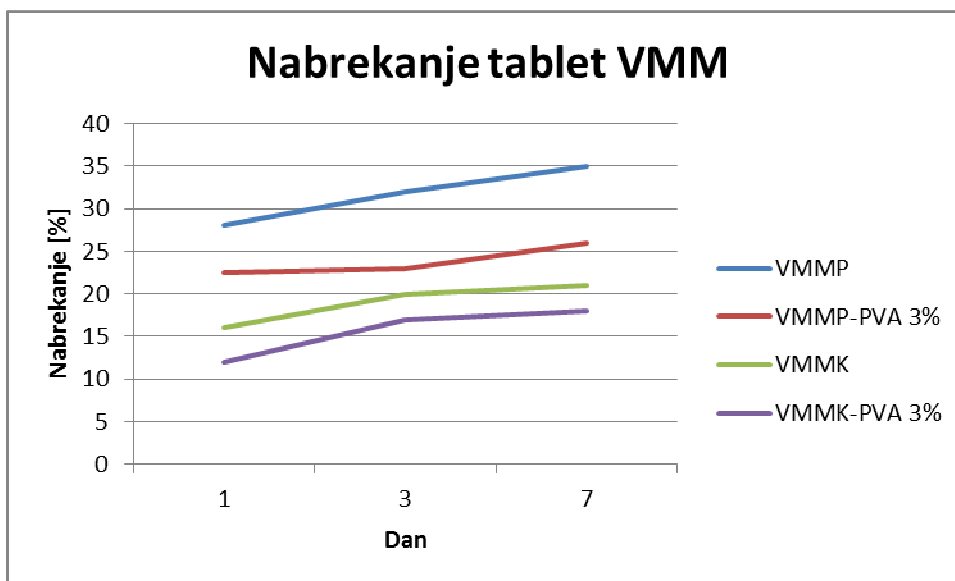
Videz formulacij, pripravljenih z različno sestavo in enakim tehnološkim postopkom (direktno tabletiranje), je prikazan v preglednicah XX in XXI, nabrekanje filmsko obloženih tablet pa na sliki 31.

Preglednica XX. Videz in dimenzije formulacije VMMP po izpostavljenosti stresnim pogojem (40°C/75%).

| | t = 0 | t = 1 dan | t = 7 dni |
|-----------------|---|--|--|
| VMMP-jedra |  |  |  |
| VMMP – 1 % PVA |  |  |  |
| VMMP – 3 % PVA |  |  |  |
| VMMP – 1% HPMC |  |  | |
| VMMP – 3 % HPMC |  |  | |

Preglednica XXI. Videz in dimenzije formulacije VMMK po izpostavljenosti stresnim pogojem (40°C/75%).

| | t = 0 | t = 1 dan | t = 7 dni |
|-----------------|---|--|--|
| VMMK-jedra |  |  |  |
| VMMK – 1 % PVA |  |  |  |
| VMMK – 3 % PVA |  |  |  |
| VMMK – 1% HPMC |  |  | |
| VMMK – 3 % HPMC |  |  | |



Slika 31. Nabrekanje tablet VMM.

Iz slike 31 in preglednic XX in XXI je razvidno, da vsa jedra pri povišani relativni vlažnosti zraka nabrekajo, vendar je nabrekanje pri formulaciji VMMP bolj izrazito (v 1 dnevu približno 30%), medtem ko formulacija VMMK v istem času nabrekne le za približno 15%. S filmskim oblaganjem smo zmanjšali nabrekanje jeder, saj filmska obloga predstavlja mehansko oviro, ki preprečuje neposreden stik zunanje vlage z jedrom.

Filmsko obložene tablete, ki so obložene s 3% PVA obloge, po 1 dnevu na 40°C/75% RV sicer nabreknejo, vendar obloga ne počí ne glede na sestavo jeder. Filmsko obložene tablete, ki so obložene s 3% HPMC obloge, po 1 dnevu na 40°C /75%RV počíjo, kar je bolj očitno v primeru VMMP v primerjavi z VMMK, kar posredno potrjuje pozitiven vpliv zamenjave ključnih pomožnih snovi na fizikalno stabilnost filmsko obloženih tablet (kalcijevega hidrogenfosfata dihidrata s kalcijevim karbonatom za direktno tabletiranje in povečano količino mikrokristalne celuloze za direktno tabletiranje, preglednica V). Vgrajena kalcijev karbonat in mikrokristalna celuloza za direktno tabletiranje (VMMK) sta manj higroskopska kot kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (vgrajen v VMMP).

5. SKLEP

Namen magistrske naloge je bil na dveh formulacijah z vitamini in minerali proučiti vpliv sestave na lastnosti zmesi za tabletiranje, jeder in filmsko obložene tablete.

V primeru vitaminsko mineralnih tablet za ženske smo z zamenjavo kalcijevega karbonata s kalcijevim karbonatom Destab Ultra 90S dosegli, da smo lahko opustili postopek vlažne granulacije in jedra izdelali z direktnim tabletiranjem. Rezultati merjenja pretočnega časa, nasipnega kota, dinamičnega nasipnega kota, Hausnerjevo razmerje in Carrov indeks so potrdili, da je pretočnost zmesi za tabletiranje VMŽG brez granulacije zelo slaba in zmes kot taka ni bila primerna za tabletiranje. Zamenjava polnila (VMŽD) je izboljšala pretočnost do te mere, da je bila ta primerljiva z zmesjo, ki jo pridobimo s postopkom granulacije.

Meritve Heckelovih konstant in deleža plastične deformacije, ki sta merili plastičnosti zmesi, so dale nekoliko nasprotujoče rezultate. Medtem ko je bila Hecklova konstanta v primeru VMŽG nižja od VMŽD, je bil delež plastičnosti višji v primeru zmesi, izdelane z vlažno granulacijo. Glede na to, da se naše zmesi zaradi različnih tehnološki postopkov razlikujejo v velikosti in morfologiji delcev, ocenjujemo, da so meritve »force displacement« manj zanesljive. Kljub temu, da je Heckelov model kazal na to, da je zmes VMŽD manj stisljiva od zmesi VMŽG, pa je proces tabletiranja v obeh primerih potekal brez težav.

Zamenjava tipa kalcijevega karbonata in tehnološkega postopka pa je ugodno vplivala na nabrekanje jeder, saj se je ta na stresnih pogojih zmanjšala na približno polovico (v enem dnevu izpostavljenosti na 40°C/75% RV). Slednje po eni strani močno omili težave pri postopku filmskega oblaganja, zelo ugodno pa vpliva na stabilnost filmsko obloženih tablet. Ta je sicer boljše tudi v primeru, ko formulaciji VMŽG in VMŽD obložimo z oblogo na osnovi PVA, ki je bolj elastičen od običajno uporabljenih oblog na osnovi HPMC.

V primeru vitaminsko mineralnih tablet za moške VMMP in VMMK z zamenjavo kalcijevega fosfata s kombinacijo kalcijevega karbonata Destab Ultra 90S in mikrokristalne celuloze na pretočnost nismo vplivali v taki meri kot pri tabletah za ženske.

Rezultati Heckelove analize so pokazali primerljive vrednosti Heckelovega koeficienta obeh zmesi in posledično primerljivo kompresibilnost. Obe zmesi sta bili dobro pretočni in stisljivi za ustrezen proces tabletiranja, kar kažejo tudi analize izdelanih jeder.

Prednost menjave polnila se je pokazala pri testu nabrekanja, saj je formulacija VMMK, pri kateri smo zamenjali kalcijev fosfat z zmesjo Destab in mikrokristalne celuloze, pod stresnimi pogoji mnogo manj nabrekala. Če smo v primeru formulacije VMMP opazili po 1 dnevu povečanje dimenzij za 30 %, pa je bilo to v primeru VMMK za polovico nižje. Na ta način smo odpravili težave pri filmskem oblaganju in močno izboljšali videz tablet pri izpostavitvi (sicer ekstremnim) stresnim pogojem. Dodatno smo dokazali, da lahko težavo nabrekanja in pokanja tablet preprečimo tudi s pravilnim izborom filmske obloge, saj je v primeru tablet za moške obloga na osnovi HPMC počila v vseh primerih že po 1 dnevu izpostavljenosti stresnim pogojem. Kombinacija obloge s polivinil alkoholom in jedra, ki manj nabreka (VMMK), je bila edina, pri kateri so tablete ostale cele tudi po večdnevni stresni obremenitvi.

6. LITERATURA

1. Amidon EG, Secreast JP Mudie D. Particle, Powder, and Compact Characterization, In eveloping Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory in Practice, Chapter 8, Elsevier Inc., 2009: 163-186.
2. Augsburger LL, Zellhofer MJ. Tablet formulation. In: Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical technology, vol. 6, Informa Healthcare USA, Inc., 2007; 3641–3651.
3. Howard SA: Solids: Flow properties. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare USA, 2007: 3275–3296.
4. Freeman T: The importance of powder characterisation. Pharmaceutical Technology Europe 2010; 22: 6.
5. Freeman R: The Flowability of Wet and Dry Powders. 20th Pharmaceutical Technology Conference, april 2001.
6. Freeman R: The Flowability of Powders – an empirical approach. International Conference on Powder and Bulk Solids Handling, London, 2000.
7. O.A.Odeku: The compaction of pharmaceutical powders, {HYPERLINK »<http://pharmainfo.net/reviews/compaction-pharmacevutical-powders>«}
8. Rios M: Developments in Powder Flow Testing. Pharmaceutical Techonology, 2006.
9. Sorensen AH, Sonnergaard JM, Hovgard L. Bulk characterisation of pharmaceutical powders by low-pressure compression II: Effect of method settings and particle size. Pharm Dev Technol 2006; 11: 235–241.
10. 2.9.16. Flowability 01/2008:20916. In: European Pharmacopeia 8th Edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 307 – 308.
11. Nalluri V, Kuentz M: Flowability characterization of drug-excipient blends using a novel powder avalanching method. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2010; 74: 388-396.
12. 2.9.34 Bulk density and tapped density of powders 07/2015:20934. In: European Pharmacopeia 8th Edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 4901-4904.

13. Rabzelj J.: Preučevanje pretočnih lastnosti zmesi praškov z različnimi velikostnimi razredi, Diplomaska naloga, Fakulteta za farmacijo. Univerza v Ljubljani, 2011.
14. Staniforth, J. N. Powder flow. In : *Pharmaceutics: The science of dosage form design*. Aulton, M. E. (Ed.) ELBS. 1st Edition (1988), Longman grp. Ltd., U. K. pp. 600-615.
15. Zupančič Božič D. Optimizacija tabletiranja na osnovi študija plastičnih in elastičnih lastnosti delcev. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo 2008.
16. 2.9.36. Powder Flow 01/2010:20936. In: *European Pharmacopeia 8th Edition*. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 346-349.
17. Prescott J, Barnum R: On Powder Flowability. *Pharmaceutical Technology*, 2000; 60-84.
18. Khanam J, Nanda A. Flow of granules through cylindrical hopper. *Powder Technol*, 2005; 150: 30-35.
19. Lee YS, Poynter R, Podczek F et al. Development of a dual approach to assess powder flow from avalanching behavior. *American Association of Pharmaceutical Scientists* 2000;1 (3): art. 21.
20. Hancock BC et al. Development of robust procedure for assessing powder flow using a commercial avalance testing instrument. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2004; 35: 979-990.
21. Krantz M, Zhang H, Zhu J: Characterisation of powder flow: Static and dynamic testing. *Powder Technology*, 2009; 194: 239-245.
22. Mellmann I. The transverse motion of solids in rotating cylinders-forms of motion and transition behavior. *Powder Technology* 2001; 118: 251-270.
23. Liu XY, Specht E, Mellmann J. Experimental study of the lower and upper angles of repose of granular materials in rotating drums. *Powder Technology* 2005; 154: 125 – 131.
24. Leuenberger H.: The compressibility and compactibility of powder system, *Int.J.Pharm*, 1982, 12: 41-55).
25. Armstrong NA. Tablet manufacture. In Swarbick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol.6, 3rd ed. Informa Healthcare, New York, 2007; 3653–3672.

26. Higuchi T, Nelson E, Busse LW. The physics of tablet compaction 3: design and construction of an instrumented tableting machine. *J Am Pharm Assoc.* 1954; 43 (6): 344-348.
27. Levin M. Tablet Press Instrumentation. In: Swarbrick J, editor. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. Vol. 6, p. 3684-3706.
28. Šantl M, Vrečer F: Pomen stisljivosti zmesi za tabletiranje za učinkovite industrijske procese, *Farm. Vest.* 2016; 67, 281-288.
29. Marshall, K., Compression and consolidation of powdered solids. In : *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.* Lachman, L., Lieberman, H. A. and Kanig, J. L. (Eds.) 3rd Edition (1986) Lea & Febiger, Philadelphia , pp. 66-99.
30. Patel S., Kaushal A.M., Bansai A.K., Compression physics in the formulation development of tablets, *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 23 (1). 1-65, 2006.
31. Alderborn G, Nyström C. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology.* Marcel Dekker, Inc. 1996: 55 – 75.
32. Alderborn G., Wikberg M. Granule Properties. In: Alderborn G, Nyström C. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, 1996: 323-373.
33. Ilić I, Kasa Jr, Dreu R, Pintye-Hodi K, Srčić S: The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2009; 35 (10): 1271-1280.
34. Shangraw RF. Compressed tablets by direct compression. In: Liberman HA, Lachman L, Schwartz JB. *Granulation Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol-1. 2 ed. New York: Marcel Dekker, 1989.
35. Ragnarsson G, Sjögren J. The influence of the die wall friction on the tablet porosity–compaction load relationship. *Acta Pharm Suec* 1984; 21: 141–144.
36. Parrott EL. Compression. In Liberman HA, Lachman L, Schwartz JB. *Pharmaceutical dosage forms. Tablets.* 2nd ed. Marcel Dekker Inc., New York, 1990: 201–243.
37. Duberg M, Nystroem C. Studies on direct compression of tablets: XVII., Porosity–pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. *Powder Technol.* 1986; 46: 67-75.

38. Bunjevac M., Vrečer F., Ilić I., Baumgartner S.: Pomen Heckelove analize za preučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje. *Farm vestn* 2009; 60; 327-335.
39. Nyström C, Alderborn G, Duberg M, Karerhill PG. Bonding surface area and bonding mechanism– two important factors for the understanding of powder compactability. *Drug Dev Ind Pharm* 1993; 19 (17 & 18): 2143–2196.
40. Alderborn G, Pasanen K, Nyström C. Studies on direct compression of tablets. XI. Characterisation of particle fragmentation during compaction by permeametry measurements of tablets. *Int J Pharm* 1985; 23: 79–86.
41. M.E. Aulton: *Pharmaceutics: The science of Dosage Form Design*, 2nd Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, 2002: 152-165; 181-210; 360-440, 441-446.
42. Aulton M, Cole G, Hogan J: *Pharmaceutical coating technology*. Taylor and Francis, London, UK, 1995.
43. Swarbrick J., Boylan JC. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker, Inc. 2002: 2703-2704, 2724-2732.
44. Trevor MJ, Ho AYK, Barker MJ. The use of instrumentation in tablet research, development and production. *Pharm Technol*. 1985; 42-48.
45. Sonnergaard J.M.: A critical evaluation of the Heckel equation. *International Journal of Pharmaceutics* 193 (1999); 63-71.
46. Dowling N. E.: *Mechanical Behavior of Materials*. Prentice Hall, New Jersey, (1993); 1 – 117.
47. Celik, M. (1992) Overview of compaction data analysis techniques. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18: 767-810.
48. Heckel, R. W. (1961) Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans. Metall. Soc. AIME.*, 221: 671-675.
49. Heckel, R. W. (1961) An analysis of powder compaction phenomena. *Trans. Metall. Soc. AIME.*, 221: 1001-1008.
50. Oluwatoyin AO. The compaction of pharmaceutical Powders. *Apredica, Preclinical ADME Tox Research* 2007; 5 (2): 1-16.
51. Paronen P, Ilkka J. Porosity-pressure functions. In Alderborn G, Nyström C. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, 1996: 55–75.
52. Sun C, Grant DJW. Influence of elastic deformation of particles on Heckel analysis. *Pham Dev Technol* 2001; 6 (2): 193–200.

53. Busignies V, Leclerc B, Porion P, Evesque P, Couarraze G, Tchoreloff P. compaction behaviour and new predictive approach to the compressibility of binary mixtures of pharmaceutical excipients. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 64: 66–74.
54. Antikainen O, Yliruusi J. Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile. *Int J Pharm* 2003; 252: 253–261.
55. Sebhatu T, Ahlneck C, Alderborn G. The effect of moisture content on the compressional and bond-formation properties of amorphous lactose particles. *Int J Pharm*, 1997; 146: 101-114.
56. Mc Kenna A, McCafferty DF. Effect of particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34: 347–351.
57. Wikberg M, Alderborn G. Compression characteristics of granulated materials II. Evaluation of granule fragmentation and porosity measurements. *Int J Pharm* 1990; 62: 214–229.
58. Carstensen JT, Geoffroy J-M, Dellamonica C. Compression characteristics of binary mixtures. *Powder Technol* 1990; 62: 119–124.
59. Ilić I. Study of compressibility and compactibility of selected pharmaceutical excipients, PhD thesis, Faculty of Pharmacy, Ljubljana, 2011.
60. Ragnarsson G, Sjögren J. Force-displacement measurements in tableting. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 145–150.
61. Ragnarsson G. Force-displacement and network measurements. In Alderborn G, Nyström C. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, 1996: 77–97.
62. *Formularium Slovenicum-Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji s četrtem dopolnilom 2002*, ur. M. Rudolf, Zavod za farmacijo in preskušanje zdravil, Ljubljana, 2002.
63. Tablets 01/2014:0478. In: *European Pharmacopeia 8th Edition*. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 809-812.
64. Stuart C Porter: Preventing film coating problems by design, *Pharmaceutical Technology*, Volume 40, Issue 2, 42-45.

65. Poukavoos N, Peck GE: Evaluation of moisture sorption of tablet cores containing superdisintegrants during the aqueous film coating process. *Pharm. Res.* 10, 1212-1218.
66. Okutgen E, Jordan M, Hogan JE, Aulton ME: Effects of tablets core dimensional instability on the generation of internal stresses within film-coats. Part I: Influence of temperature changes during the film coating process. *Drug Dev Ind Pharm* 17, 1191-1199.
67. Okutgen E, Jordan M, Hogan JE, Aulton ME: Effects of tablets core dimensional instability on the generation of internal stresses within film-coats. Part II: Temperature and relative humidity variation within a tablet bed during aqueous film coating in Acela Cotta. *Drug Dev Ind Pharm* 17, 1191-1199.
68. Okutgen E, Jordan M, Hogan JE, Aulton ME: Effects of tablets core dimensional instability on the generation of internal stresses within film-coats. Part III: Exposure to temperatures and relative humidity which mimic the film coating process. *Drug Dev Ind Pharm* 17: 2005-2016.
69. Guo Y: Impact of solid-state characteristics to the Physical Stability of Drug Substance and Drug Product v Huynh-Ba K: *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development*; 2008, 254-255.
70. Rowe R C, Sheskey P J, Quinn M E: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Ed.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association, 2009, Monographs: 86-89, 96-99, 129-133.
71. http://www.biogrund.com/fileadmin/template_neu/gfx/bg/Biogrund_TroubleGuide.pdf, dostopano: avgust 2016.