

Univerza v *Ljubljani*
Fakulteta za *farmacijo*



PETRA HOČEVAR

OPTIMIZACIJA SESTAVE IN POSTOPKA IZDELAVE
VEČPLASTNIH TABLET

OPTIMISATION OF MULTI-LAYERED TABLET STRUCTURE AND
MANUFACTURE PROCESS

Ljubljana, 2011

VSEBINA

POVZETEK.....	4
ABSTRACT	6
SEZNAM OKRAJŠAV	8
1 UVOD.....	9
1.1 TABLETE	10
1.2 VEČPLASTNE TABLETE.....	11
1.3 NAČIN IZDELAVE VEČPLASTNIH TABLET.....	12
1.4 RAZLOGI IZDELAVE VEČPLASTNIH TABLET.....	16
2 NAMEN DELA	26
3 MATERIALI IN METODE.....	27
3.1 MATERIALI.....	27
3.2 APARATURE.....	28
3.3 METODE DELA.....	29
3.3.1 Izdelava granulata s postopkom vlažnega granuliranja.....	29
3.3.2 Vrednotenje granulata	30
3.3.3 Izdelava zmesi za tabletiranje	31
3.3.4 Vrednotenje zmesi za tabletiranje	31
3.3.5 Tabletiranje.....	32
3.3.6 Določanje farmacevtsko – tehnoloških parametrov tablet	34
3.3.7 Določitev enačbe umeritvene premice	35
3.3.8 Vsebnost učinkovine v tabletah in granulatu	35
3.3.9 Preskus raztapljanja.....	36
4 REZULTATI IN RAZPRAVA	37
4.1 VREDNOTENJE GRANULATA.....	38
4.1.1 Porazdelitev velikosti delcev.....	38
4.1.2 Pretočne lastnosti granulata.....	39

4.2	VREDNOTENJE ZMESI ZA TABLETIRANJE	40
4.2.1	Porazdelitev velikosti delcev	40
4.2.2	Pretočne lastnosti zmesi za tabletiranje	41
4.3	FARMACEVTSKO – TEHNOLOŠKO VREDNOTENJE TABLET	42
4.3.1	Velikost tablet (premer in debelina)	42
4.3.2	Enakomernost mase	44
4.3.3	Enakomernost vsebnosti enodmernih farmacevtskih oblik	45
4.3.4	Trdnost tablet	46
4.3.5	Razpadnost tablet	47
4.4	DOLOČITEV UMERITVENE PREMICE	49
4.5	REZULTATI PRESKUSA RAZTAPLJANJA	51
4.6	VPLIV RAZLIČNIH pH PLASTI NA STABILNOST TABLET	62
5	SKLEP	65
6	LITERATURA	67

POVZETEK

V okviru diplomske naloge smo izdelali in optimirali dvoplastne tablete z vgrajeno modelno zdravilno učinkovino. Vsaka dvoplastna tableta je bila sestavljena iz dveh različnih plasti: plasti z zdravilno učinkovino ter placebo plasti z različnimi pH vrednostmi (kislá, nevtralna in bazična placebo plast). Izdelali smo okrogle in ovalne dvoplastne tablete, ter primerjali njihove farmacevtsko-tehnološke parametre.

Na začetku smo pripravili ustrezne granulate, jim določili pretočnost in porazdelitev velikosti delcev. Z dodatkom pomožnih snovi smo iz njih pripravili zmesi za tabletiranje, jih ovrednotili in izdelali dvoplastne tablete.

Sproščanje zdravilne učinkovine smo izvajali na napravi 2 po USP, v enem primeru pa na napravi 1 po USP. Delež sproščene učinkovine smo določili spektrofotometrično.

Rezultati eksperimentalnega dela so pokazali, da površina tablete vpliva na hitrost sproščanja zdravilne učinkovine, saj smo pri ovalnih dvoplastnih tabletah (večja površina) dosegli hitrejšo sproščanje, kot pri okroglih dvoplastnih tabletah. S sproščanjem zdravilne učinkovine iz okroglih enoplastnih tablet pa smo potrdili tezo, da se zdravilna učinkovina iz teh tablet sprošča hitreje kot iz okroglih dvoplastnih in ovalnih dvoplastnih, kar je posledica večje površine tablete z zdravilno učinkovino, ki je v stiku z medijem raztapljanja. Iz tablet stisnjenih pri minimalni sili stiskanja se je zdravilna učinkovina raztapljala hitreje, kot iz tablet narejenih pri maksimalni sili stiskanja. Vpliv predstiskanja prve plasti tablete na sproščanje zdravilne učinkovine iz dvoplastnih tablet je bil minimalen, saj so bili profili sproščanja skoraj enaki profilom sproščanja, kjer prve plasti tablete predhodno nismo stisnili.

S pospešenimi testi stabilnosti in preučevanjem razgradnih produktov smo ugotovili, da so dvoplastne tablete, ki vsebujejo bazično placebo plast najmanj stabilne in vsebujejo največ razgradnih produktov oz. nečistot. Ovalne dvoplastne tablete vsebujejo več nečistot kot okrogle večplastne tablete, kar je zopet posledica večje stične površine med obema plastema tablete.

Rezultati diplomske naloge kažejo, da je površina tablet, ki je v stiku z medijem za raztapljanje kritičen dejavnik, ki vpliva na sproščanje zdravilne učinkovine, medtem ko na

stabilnost oziroma količino nečistot v dvoplastnih tabletah vpliva poleg vrste placebo plasti še velikost stične površine med obema plastema tablete.

ABSTRACT

The aim of the diploma thesis was the manufacture and optimisation of double-layered tablets containing a model active substance. Each double-layered tablet was composed of two different layers: the active substance layer and the placebo layer with different pH values (acidic, neutral and basic placebo layer). We manufactured both round and oval double-layered tablets and compared their pharmaceutical and technological parameters.

First, we prepared the relevant granulates and determined their flowability and distribution of particle sizes. By adding the excipients, we prepared the mixtures for tablet compression. In the next step we evaluated these mixtures and manufactured double-layered tablets.

We performed the release of active substance on apparatus 2 according to USP and in one example also on apparatus 1 according to USP. The percentage of active substance released was determined spectrophotometrically.

The results of the experimental part showed that the tablet surface has an effect on the active substance release rate, as the release rate with oval double-layered tablets (with larger surfaces) was higher than with round double-layered tablets. Furthermore, the release of active substance from round single-layered tablets confirmed our hypothesis that the active substance release rate from these tablets is higher than from round double-layered tablets and oval double-layered tablets, as a result of a larger surface of tablets with the active substance that come into contact with the dissolution medium. The active substance from the tablets compressed at a minimum compression force dissolved faster than from the tablets manufactured with a maximum compression force. The effect of the pre-compression of the first tablet layer on the release of active substance from double-layered tablets was minimal, as the corresponding release profiles were almost equal to the release profiles where the first tablet layer was not previously compressed.

On the basis of accelerated stability tests and the study of decomposition products, we determined that double-layered tablets with basic placebo layers have the lowest stability and contain the highest amounts of decomposition products or impurities. Oval double-layered

tablets contain more impurities than round multi-layered tablets, again as a result of a larger contact surface between both tablet layers.

The results of the diploma thesis show that the tablet surface in contact with the dissolution medium is a critical factor, which influences the release of active substance, while the stability or the amount of impurities in double-layered tablets depend on the placebo layer as well as the size of the contact surface between both tablet layers.

SEZNAM OKRAJŠAV

ZU: zdravilna učinkovina

FO: farmacevtska oblika

GIT: gastrointestinalni trakt

Eur. Ph: Evropska farmakopeja

USP: Ameriška farmakopeja

rpm: »round per minute«, obratov na minuto

RSD: relativna standardna deviacija

SD: standardna deviacija

1 UVOD

Peroralno odmerjanje zdravil je najpogostejša oblika odmerjanja zdravil, saj je enako naravni poti za vnos hrane in je zato najbolj sprejemljiva in želeno oblika terapije s strani pacientov (1). Pri načrtovanju in izdelavi ustrezne peroralne farmacevtske oblike je potrebno upoštevati fizikalno-kemijske lastnosti vgrajene farmacevtske oblike ter pogoje v gastrointestinalnem traktu (GIT). Na podlagi tega dosežemo terapevtsko učinkovitost zdravila in ustrezno biološko uporabnost.

Danes so tablete še vedno prevladujoča farmacevtska oblika za peroralno aplikacijo ter splošno največkrat predpisane bolnikom (2). To so tako imenovane klasične farmacevtske oblike, kjer kmalu po aplikaciji nastopi prehodna visoka koncentracija učinkovine v krvi, saj se iz tovrstnih sistemov naenkrat sprosti celoten odmerek. Posledično lahko pride do pojava neželenih učinkov. Zaradi tega se v zadnjem času veliko pozornosti posveča razvoju peroralnih farmacevtskih oblik s prirejenim sproščanjem, z namenom vzdrževanja terapevtskih koncentracij ZU na določenem mestu v GIT ali plazmi skozi določen čas. Za bolnika so takšne FO prijaznejše, saj z njimi zmanjšamo pogostost odmerjanja in tako zmanjšamo možne neželene učinke (manjše nihanje koncentracije učinkovine v plazmi). Z načrtovanjem in oblikovanjem večplastnih tablet lahko dosežemo nadzorovano sproščanje učinkovine ter tako daljše vzdrževanje plazemske koncentracije v optimalnem terapevtskem območju, zato se lahko poveča dozirni interval jemanja v primerjavi s hitrim sproščanjem iz klasičnih tablet.

Formularium Slovenicum navaja tri vrste FO s prirejenim sproščanjem:

- FO s podaljšanim sproščanjem (*extended-release dosage forms*), ki sproščajo zdravilno učinkovino skozi daljše časovno obdobje,
- FO z zakasnelim sproščanjem (*delayed-release dosage forms*), ki imajo časovno zamaknjeno nadzorovano sproščanje zdravilne učinkovine,
- FO s pulzirajočim sproščanjem (*pulsatile-release dosage forms*), ki sproščajo zdravilno učinkovino v določenih časovnih intervalih (4).

1.1 TABLETE

Tablete so trdne farmacevtske oblike, ki vsebujejo enkratni odmerek ene ali več zdravilnih učinkovin (4). Izdelamo jih tako, da enovito prostornino delcev stisnemo v tableto. Uporabljamo jih peroralno. Nekatere zaužijemo cele, druge prej prežvečimo, raztopimo ali dispergiramo v vodi, nekatere pa zadržimo v ustih toliko časa, da FO razpade (npr. orodisperzibilne tablete).

Zmes prahov za izdelavo tablet je sestavljena iz ene ali več zdravilnih učinkovin s pomožnimi snovmi ali brez njih, na primer za redčenje, vezanje, razpadanje, drsenje; iz snovi, ki spreminjajo obnašanje pripravka v prebavnem traktu; iz dovoljenih barvil ter korigensov za vonj in okus (4).

Tablete so običajno pravilni okrogli trdni valji, katerih spodnja in zgornja površina je ravna ali izbočena, robova pa sta lahko prirezana. Lahko imajo črte ali razdelilne zareze, simbol ali druge oznake. Tablete so lahko obložene.

Razlikujemo več vrst tablet za peroralno uporabo (4):

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

Farmacevtske oblike in tablete za peroralno uporabo lahko razdelimo tudi po načinu sproščanja. Tako poznamo:

- FO s takojšnjim sproščanjem (*immediate-release dosage forms*), pri katerih se ZU po takoj po prihodu v gastrointestinalni trakt sprosti iz FO,

- FO s prirejenim sproščanjem (*modified-release dosage forms*), pri katerih se ZU iz FO sprošča na predviden način v določenih časovnih obdobjih in/ali na določenem mestu za doseganje terapevtskih koristi.

1.2 VEČPLASTNE TABLETE

Večplastne tablete so farmacevtska oblika, in sicer gre za enodmerni dostavni sistem, kjer se zdravilna učinkovina oz. dve ali več zdravilnih učinkovin, ki med seboj niso fizikalno-kemijsko oz. biofarmacevtsko kompatibilne in so vgrajene v monolitno trdno FO, sproščajo iz različnih plasti v različnih časovnih presledkih in z različnimi hitrostmi. Izdelane so z zaporednim stiskanjem delcev različne sestave v koncentrične ali paralelne plasti (4).

Ena od zelo pomembnih prednosti večplastnih tablet je možnost ločitve inkompatibilnih komponent med sabo (5). Ostale prednosti so:

- želen profil sproščanja lahko dosežemo s kombinacijo kinetik sproščanja v eni sami obliki,
- možnost prilagajanja pri izdelavi,
- izboljšana complianca pacientov,
- zmanjšanje neželenih učinkov in boljše prenašanje zdravila,
- zmanjšanje pogostosti odmerjanja in hkrati vzdrževanje optimalne koncentracije učinkovine v plazmi.

Kot vedno jih spremlja nekaj slabosti, ki so kažejo predvsem pri oblikovanju in tehnologiji izdelave (3,6,7,8,9):

- zaradi nezadostne adhezije med posameznimi plastmi, stresnih pogojev pri shranjevanju, pogojev izdelave (prenizka vlaga zmesi), prevelike sile stiskanja ter nezadostne količine veziva se posamezne plasti večplastne tablete med sabo zadostno ne povežejo in pride do neželenega pojava razslojevanja tablet;
- med procesom stiskanja se delci posameznih plasti lahko pomešajo med sabo in pride do navzkrižnega onesnaženja ter posledično do fizikalno-kemijske inkompatibilnosti, kar zaznamo kot spremembe v barvi, obarjanju, agregaciji, ločitvi faz in nastanek ionskih interakcij, kompleksov (med učinkovinami in pomožnimi snovmi in/ali med pomožnimi snovmi) ter učinka pomožnih snovi na stabilnost učinkovine;

- nadzor mase posameznih plasti tekom procesa izdelave je zelo zahteven;
- nižja hitrost tabletiranja v primerjavi z izdelavo enoplastnih tablet (nižja hitrost stiskanja, tehnično zahtevnejša proizvodnja, časovno zahtevnejši postopek, večja možnost izgube materialov);
- prenos tehnologije iz raziskovalnega nivoja v proizvodnjo (*scale-up*) je zelo problematičen;
- omejitev izdelave ter veliko procesnih spremenljivk izdelave;
- višji stroški izdelave dvoplastnih tablet v primerjavi z enoplastnimi, saj sta potrebna dva združljiva granulata, kar pomeni več časa za izdelavo, razvoj, analize in validacije večplastnih tablet.

Poleg nadzorovanja hitrosti sproščanja ZU iz večplastnih tablet so v literaturi opisani različni mehanizmi prirejenega sproščanja iz večplastnih tablet. Tako lahko z geometrijskim oblikovanjem posameznih plasti dosežemo različne profile raztapljanja, kot so pulzirajoče, zakasnjeno ter podaljšano sproščanje (6).

1.3 NAČIN IZDELAVE VEČPLASTNIH TABLET

Proces izdelave tablet je v osnovi razdeljen na proces granulacije (vlažno ali suho granuliranje) in proces direktnega tabletiranja (10).

1.3.1 GRANULIRANJE

Granuliranje je proces aglomeracije, pri čemer se manjši, prašni delci združujejo v večje kohezivne aglomerate, kar pomeni izboljšanje pretočnih lastnosti in gostote ter na ta način kompresibilnosti, kot tudi kompaktilnosti. Vse to se odraža na optimalnejšem procesu stiskanja.

Vlažno granuliranje je najpogosteje uporabljena tehnika priprave granulata v farmacevtski industriji. S procesom vlažnega granuliranja dobimo trdnejše, sferične delce, ki imajo večji nasipni volumen (še posebej značilno za granuliranje v hitrovrtečem mešalniku), so bolj kompresibilni in bolj odporni na fragmentacijo med stiskanjem tablet v primerjavi s suhim granulatom. Pri tej metodi je za agregacijo suhih delcev potrebno dodati granulirno tekočino (običajno vodna raztopina veziva ali voda), kadar je vezivo v praškasti obliki.

Suho granuliranje poteka brez prisotnosti tekočine za granuliranje. Z visokimi tlačnimi obremenitvami praškaste delce oblikujemo v trde kompakte ali brikete. S postopki drobljenja jih nato pretvorimo v granulat in ločimo s sejanjem v ustrezne velikosti frakcij. Postopek je primeren za termolabilne in na vlago občutljive zdravilne učinkovine. Tako izdelan granulat daje bolj krhke, zgoščene delce nepravilnih oblik, kar se odraža v manjšem nasipnem volumnu ter v manjši kompresibilnosti v primerjavi z vlažnim granulatom (11, 12).

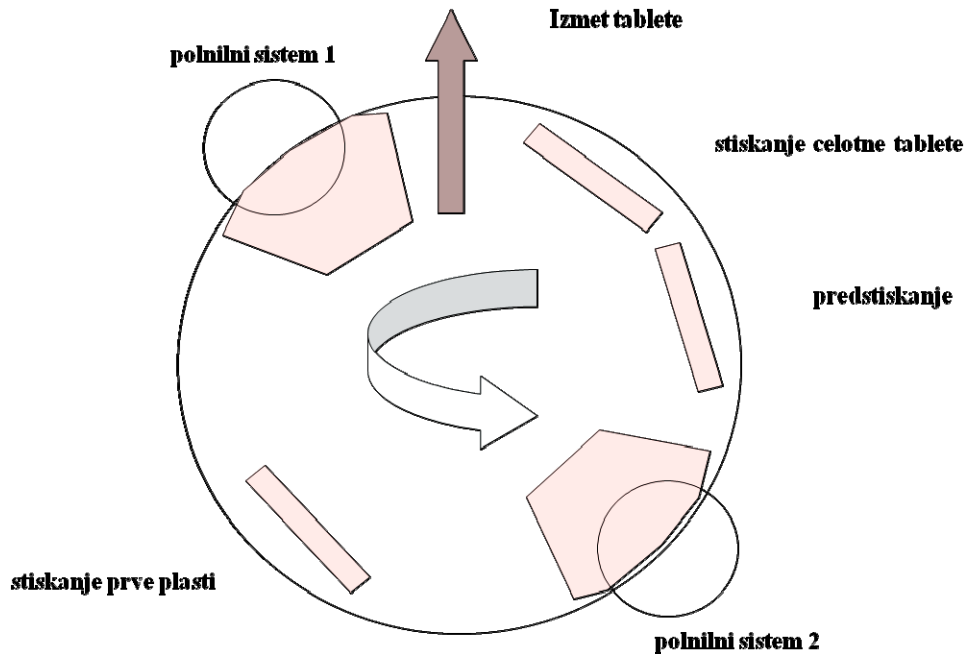
1.3.2 DIREKTNO TABLETIRANJE

Direktno tabletiranje je proces stiskanja praškastih zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi brez predhodne obdelave oziroma predhodnega granuliranja. Prednosti takšne izdelave so: kratek čas izdelave, nizka cena, enostaven postopek, nizka vsebnost vlage ter visoka stabilnost učinkovin v tako izdelanih tabletah. Za direktno stiskanje so primerne le določene učinkovine, sam postopek pa zahteva visoko vsebnost suhih veziv.

1.3.3 TABLETIRANJE VEČPLASTNIH TABLET

Uspešen proces tabletiranja temelji na poznavanju osnovnih fizikalno-kemijskih lastnosti prahov, ki narekujejo obnašanje delcev med postopkom stiskanja. Na podlagi znanih lastnosti zdravilne učinkovine lahko izberemo takšne pomožne snovi, ki bodo pripomogle k boljši stisljivosti in višji trdnosti izdelanih tablet. Za uspešno tabletiranje sta nujni dve lastnosti tabletne zmesi, in sicer pretočnost in stisljivost, pomembno pa je poznati tudi kritične dejavnike, ki vplivajo na oba parametra (12).

Večplastne tablete so narejene z zaporednim stiskanjem različnih granulатов, napolnjenih v matrično vdolbino, eden nad drugim, v posameznih plasteh (7).



Slika 1: Shematski prikaz dvostranskega stiskanja za izdelavo večplastnih tablet (7).

Za izdelavo večplastnih tablet se uporablja tabletirka – rotirka, in sicer za izdelavo dvo- oziroma triplastnih tablet. Izdelava večih plasti je sicer možna, a je načrtovanje take naprave zelo zahtevno. Idealno je, da sistem pri vsakem stiskanju in izmetu posamezne plasti dovoljuje kontrolo mase (10). Tabletirka – rotirka mora vsebovati dva različna polnilna sistema z matrično vdolbino, v katero se polnita dva različna volumetrično merjena granulata. Vsaka matrična vdolbina je povezana z zgornjim in spodnjim pečatom, ki stisneta material v matrični vdolbini ter tako oblikujeta tableto. Masa snovi prve plasti (spodnja plast tablete) se preko polnilnega škornja napolni v matrično vdolbino, zgornji pečat pa stisne zmes z ustrežno silo, ki omogoča tvorbo ustreznih kohezijskih sil z drugo plastjo. Na tako stisnjeno plast, ki ostane v matrični vdolbini, se doda masa snovi druge plasti in stisne skupaj s prvo plastjo. Vsaka plast ima ločen polnilni sistem z lastno kontrolo mase. Prva kontrola (na polnilnem sistemu 1) je s pomočjo ustreznih senzorjev na tabletirki namenjena spremljanju mase in višine praškastega stolpca prve plasti v matrični vdolbini. Drugi kontrolni senzor (polnilni sistem 2) z uravnavanjem globine napolnjenosti druge plasti nadzoruje maso celotne tablete. V nasprotju s konvencionalnimi je pri tabletiranju večplastnih tablet potrebna kontrola mase posamezne plasti in mase celotne tablete. Z zaporednim stiskanjem ene plasti nad drugo tako nastanejo dvo-, tri- oz. večplastne tablete (3,10). Zaradi vpliva sile stiskanja pride med posameznimi plastmi do nastanka interakcij in adhezije. Določena količina površinske

hrapavosti oziroma trdnosti prve plasti je namreč želena, saj se delci tako lažje adherirajo in spojijo z drugo plastjo. Če je površinska hrapavost prve plasti iz katerega koli razloga odpravljena, je kontaktna površina med plastema za drugo plast signifikantno zmanjšana, kar pomeni šibkejšo adhezijo. Večja kot je sila stiskanja prve plasti, manjša je površinska hrapavost ter zmanjšana adhezija z drugo plastjo (3, 12). Primerna medfazna adhezija se doseže z ustreznimi lastnostmi zmesi za tabletiranje (oblika in velikost delcev, količina maziv, stisljivost), procesnimi parametri (predstiskanje, celotna sila stiskanja, hitrost stiskanja, oblika tablete) ter ustreznimi okoljskimi pogoji (vlažnost, pogoji shranjevanja). Takoj po končnem stiskanju zadnja stisnjena plast po prenehanju delovanja sile teži k vzpostavitvi prvotne oblike, ob tem pa povzroči pretrganje nekaterih vezi, ki so nastale v fazi stiskanja. Na ta način povzroča zmanjšanje trdnosti, nastanek razpok med plastmi, pogosto pa tudi nastanek kapic in razslojevanje na posamezne plasti med ali pa takoj po končanem postopku stiskanja. Gre za t.i. elastično deformacijo in kasnejšo deformacijo, ki pa pri stiskanju prahov ni želena (3).

Z namenom jasnejše opredelitve stisljivosti lahko slednjo razdelimo na dva pojma, ki bistveno vplivata na kakovost tablet: kompresibilnost, je opredeljena kot sposobnost deformacije delcev pod tlakom, in kompaktilnost, ki označuje sposobnost tvorbe mehansko močnih kompakto s tvorbo vezi med delci. Oba postopka sta odvisna od lastnosti zdravilne učinkovine, pomožnih snovi ter parametrov kompaktilnosti (12).

V primeru, da pri izdelavi večplastnih tablet prva plast ni bila stisnjena pred dodajanjem mase druge plasti, lahko pride do nekontroliranega mešanja delcev prve plasti z drugo plastjo na medfazni površini. Tako med plastema nastane ukrivljena površina, ki pa ni želena. Jasna meja med plastema namreč zagotavlja, da ni prisotne navzkrižnega onečiščenja (kontaminacije) komponent posamezne plasti (3).

1.3.4 PROCES STISKANJA TABLET

Proces stiskanja tablet poteka v različnih stopnjah:

- prerazporeditev delcev,
- deformacija zaradi elastičnih sprememb,
- plastična deformacija,
- lom delcev oz. fragmentacija.

V začetni fazi tabletiranja, tj. med polnjenjem zmesi v matrično vdolbino in nato pri nizkem tlaku, so prašni delci zmesi najprej podvrženi prerazporeditvi. Manjši delci se prerazporejajo v prazne prostore med večjimi, pri čemer se povečuje gostota zmesi v matrični vdolbini. Na način razporejanja delcev vplivajo predvsem njihove lastnosti, kot so: porazdelitev velikosti delcev, njihova oblika in površinske lastnosti. Prerazporeditev delcev je pomembna predvsem zato, ker vpliva na kasnejšo jakost vzpostavljenih vezi in število stičnih točk med delci in plastmi ter posledično na trdnost tablet. Za tabletiranje je energetsko ugodneje, če so delci bolj okrogle oblike, saj se le-ti ugodneje prerazporedijo, kar pa najlažje dosežemo s procesom vlažnega granuliranja. Okrogli delci imajo tudi številne slabosti pri tabletiranju, med drugim pri stiskanju ne zapolnijo celotnega prostora in imajo posledično nižjo gostoto (12).

Ob nadaljnjem povečevanju sile stiskanja zgostitev zaradi preurejanja ni več možna in pride do deformacije delcev na stičnih površinah. Zaradi naraščajoče obremenitve se delci elastično deformirajo. Elastična deformacija je reverzibilna sprememba, kar pomeni, da se delci po prenehanju delovanja sile povrnejo v prvotno obliko (10, 12).

Naraščajoča sila stiskanja postopoma postaja vse močnejša, tudi od intermolekularnih sil v delcu, mejni tlak plastične deformacije pa je presežen in pride do preoblikovanja volumna delca, saj večina delcev pomožnih snovi nima visoke notranje poroznosti. Plastična deformacija je ireverzibilna sprememba, ki temelji na preurejanju molekul znotraj trdnih delcev snovi. Pri nadaljnjem naraščanju sile pride do pojava fragmentacije oz. loma delcev. Na nivoju samega delca ti procesi potekajo zaporedno, če je zmes sestavljena iz več komponent, pa potekajo sočasno in se med seboj prepletajo. Za krhke snovi je značilno, da pride do loma delcev direktno iz elastične deformacije, brez vmesne plastične deformacije (10, 12).

1.4 RAZLOGI IZDELAVE VEČPLASTNIH TABLET

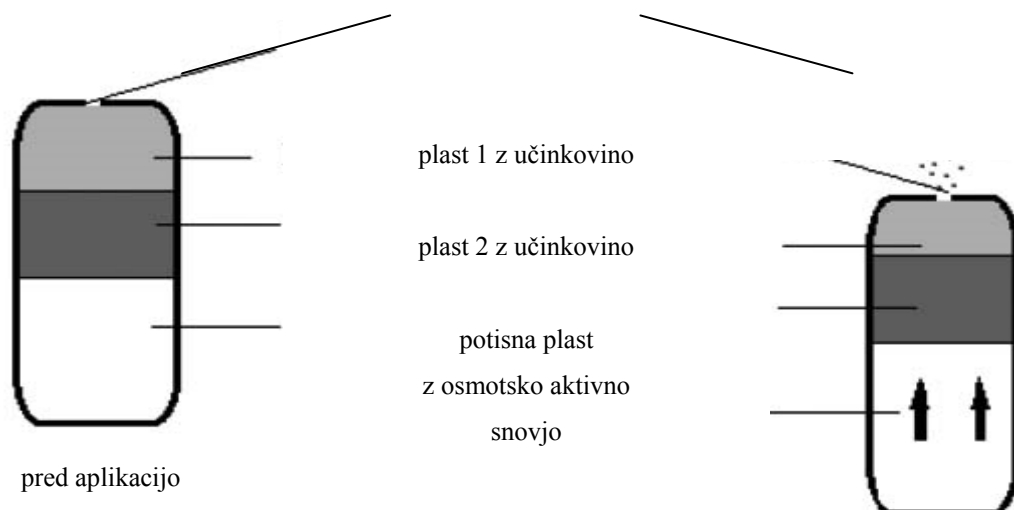
a) Možna združitev kombinacije različnih zdravilnih učinkovin iz različnih razredov v ločene plasti iste večplastne tablete (13,8). Tako je dosežena fizikalna in/ali kemična ločitev inkompatibilnih zdravilnih učinkovin, pomožnih snovi ter zdravilne učinkovine ter pomožnih snovi med sabo v isti tableti (5).

Nazoren primer slednjega je obvladovanje kronične bolezni, hipertenzije. Kombinacija beta blokatorja – atenolola in kalcijevega antagonista – amlodipina (dihidropiridinski derivat) se pogosto uporablja v zdravljenju hipertenzije, kar so Aryal in sodelavci tudi predstavili v raziskavi (13). Izbrana kombinacija zdravilnih učinkovin je optimalna, saj omogoča nadzor nad krvnim tlakom ter zmanjšuje nihanje le-tega v terapiji hipertenzije. Primerjali so dvoplastne tablete z navedenima učinkovinama v ločenih plasteh ter enoplastne s posamezno učinkovino in ugotovili večjo stabilnost dvoplastnih tablet. V tem primeru je šlo za izboljšanje stabilnosti na podlagi zmanjšanja površine tablete, ki je izpostavljena atmosferi. Pomožne snovi, proces izdelave in pogoji shranjevanja so bili podobni za obe obliki (8).

b) Kot pripravki s podaljšanim časom zadrževanja in različno prehodnostjo skozi GIT (plavajoče tablete). Ti sistemi nadzorovano sproščajo ZU iz ene plasti, pri tem pa izkoriščajo funkcionalne značilnosti druge plasti (osmotski tlak) (3).

Peroralni osmotsko nadzorovani sistemi sproščanja učinkovin temeljijo na osmotskem tlaku znotraj FO, do katerega prihaja zaradi prodiranja vode iz okolice in raztapljanja osmotsko aktivnih komponent v okolici. Ta povzroči mehansko potiskanje učinkovine iz pripravka skozi za to namenjeno odprtino, kar se dogaja z nadzorovano hitrostjo. Hitrost lahko uravnavamo s spremembo osmotskega tlaka in z velikostjo odprtine, skozi katero se učinkovina sprošča.

odprtina za sproščanje izhajanje
učinkovine



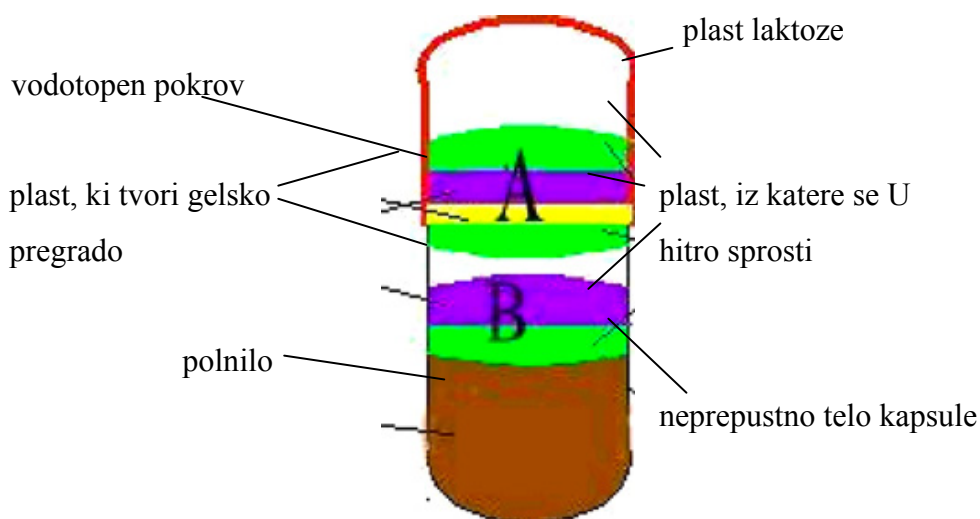
Slika 2: Shematski prikaz zgradbe večplastne in obložene osmotsko nadzorovane tablete.

Liu in sodelavci so v raziskavi izdelali dvoplastno osmotsko črpalko (znana kot OROS[®]), ki je bila narejena iz dveh plasti: plast z modelno učinkovino (nifedipin) ter potisna plast. Za tako stisnjene tablete so uporabili aparaturo s prilagojenim zgornjim pečatom, ki je sočasno s stiskom tablete na sredi naredila tudi odprtino, skozi katero se je sproščala učinkovina. Celotno površino tablet so obložili po klasičnem postopku v bobnu za oblaganje z raztopino za oblaganje, ki je vsebovala etil celulozo, raztopljeno v 95% etanolu ter PEG 400 za uravnavanje permeabilnosti filma. Kot osmotska aktivna snov je bila uporabljena anorganska sol-natrijev klorid (NaCl). Z »in vitro« preskusom raztapljanja in nato HPLC analizo sproščene količine ZU so dobljene profile sproščanja primerjali s profili sproščanja optimalne osmotske črpalke z nifedipinom ter jih ocenili s faktorjem podobnosti (f_2). Tako so preučevali tudi vpliv količine NaCl in polivinilpirolidona (PVPk90) iz plasti z učinkovino ter količine NaCl in (CCMC-Na) iz potisne plasti na profile sproščanja, vpliv debeline membrane, vsebnost mehčala, sestavo medija za sproščanje ter hidrodinamiko mešanja na »in vitro« profile raztapljanja. Ugotovili so, da sta vpliv in hitrost mešanja medija na sproščanje pripravka zanemarljiva. V primerjavi s klasično osnovno obliko osmotsko delujoče trdne FO se iz dvoplastne oblike v 24 urah sprosti več nifedipina (približno 10%), linearni korelacijski koeficient pa je potrdil boljše prilagajanje optimalni osmotski črpalki z nifedipinom (14).

c)Kot časovno odvisni dostavni sistemi – pulzni sistemi

Osnovni namen teh sistemov je zagotavljanje popolne in hitre sprostitve učinkovine po točno določenem času zakasnitve sproščanja. V primerjavi z večino dostavnih sistemov, ki so namenjeni konstantnemu sproščanju učinkovine skozi daljši čas, pulzni sistemi nastopijo takrat, ko ne želimo zagotoviti konstantne koncentracije učinkovine v plazmi (15, 16).

Li in sodelavci so v raziskavi izdelali nov dostavni sistem s tripulznim profilom sproščanja ob točno določenih časih. Sestavljajo jih neprepustna kapsula s topnim pokrovom, trislojna tableta, iz katere se sprostita prva dva pulza, dvoslojna tableta, ki je odgovorna za tretji pulz, laktoza kot polnilo na dnu kapsule ter natrijev diklofenat kot modelna zdravilna učinkovina.



Slika 3: Tripulzni pripravek – dve tableti v kapsuli; A: triplastna tableta, B: dvoplastna tableta (16).

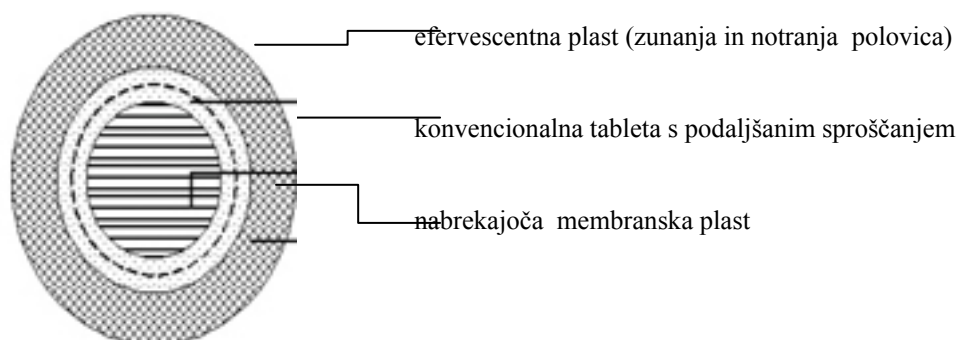
Tableti sta vstavljeni v kapsulo, pokrov se raztopi, ko pride v stik s telesno tekočino in zdravilna učinkovina sprosti v obliki prvega pulza. V triplastni tableti je med plastjo z zdravilno učinkovino in plastjo, ki tvori gelsko pregrado, dodana še ločevalna plast – laktoza (v vodi topna pomožna snov), ki pospeši sproščanje učinkovine v obliki drugega pulza iz same tablete. Gelska pregrada počasi erodira ter tako povzroči časovni zamik med prvima dvema pulzoma. Enako vlogo ima gelska pregrada pri dvoplastni tableti. V raziskavi so preučevali vpliv mase pomožne snovi, ki tvori gelsko pregrado, trdnosti in lokacije tablet v kapsuli ter vpliv laktoze (polnilo) na časovni zamik in profil sproščanja.

Prišli so do ugotovitve, da erozija gelske pregrade največ prispeva k začetku sproščanja. Masa pomožne snovi (tvori gelsko pregrado) pa ima pomemben vpliv na zakasnitveni čas. Sproščanje iz dvoplastnih tablet poteka na enak način. Tudi pri različnih lokacijah tablet v

kapsuli (na 1/3 ali 2/3 kapsule) so opazili razlike v časovnih zamikih. »In vitro« preskus raztapljanja (sproščanja) je potrdil zadovoljiv tripulzni profil (17).

d)Kot plavajoči dostavni sistemi, plovnost teh sistemov namreč omogoča podaljšano zadrževanje FO v želodcu (3).

Strokovnjaki so razvili različne plavajoče sisteme, med njimi so tudi dvoplastne plavajoče tablete, kjer ena plast vsebuje efervescentno snov in je odgovorna za plavanje, druga pa za podaljšano sproščanje učinkovine (nabrekajoči hidrofilni polimer). Pri teh sistemih je lahko ločena tudi efervescentna plast. Tako je preprečen direkten kontakt med karbonatnimi oziroma bikarbonatnimi ioni s kislino (citronska kislina) in reakcija poteče, ko voda prodre do efervescentne plasti skozi nabrekajočo membransko plast (18, 19).



Slika 4: Sestava večplastne v želodcu napihljive tablete.

Za zdravljenje peptičnega ulkusa in okužb s *H. pylori* so Yang in sodelavci razvili plavajočo triplastno tableto. Prva plast vsebuje bizmutove snovi in se takoj ob stiku s kislino vsebino loči, iz jedra oziroma druge plasti se enakomerno sproščata metronidazol in tetraciklin. Tretja plast vsebuje polimer (HPMC) in efervescentno snov, ki je odgovorna za sproščanje CO₂ in posledično za plavanje tablete (9).

e) Farmacevtske oblike z nadzorovanim/zadržanim sproščanjem, s katerimi je izboljšano nadzorovanje vzdrževanja plazemskih koncentracij učinkovine (10).

Večplastne tablete so lahko namenjene tudi podaljšanemu sproščanju, in sicer je to sistem, pri katerem je ena plast narejena tako, da zagotavlja takojšnje sproščanje in nemudoma zagotovi želeni terapevtski odziv, vzdrževani odmerek učinkovine pa se nato počasi sprošča in zagotavlja podaljšano terapevtsko koncentracijo učinkovine v plazmi, ki pa ne ostane konstantna (3). Plasti so lahko različno obarvane za lažje identificiranje produkta. Pri načrtovanju takega dostavnega sistema je potrebno upoštevati spremenljive fiziološke dejavnike (gastrointestinalni pH, encimska aktivnost, čas prehoda zdravila skozi želodec in črevesje, bolezensko stanje, hrana). Zaradi tega zdravilne učinkovine, ki so podvržene razgradnji v kislem okolju želodca ali v bazičnem okolju črevesja, niso primerne za vgradnjo v FO z zadržanim sproščanjem.

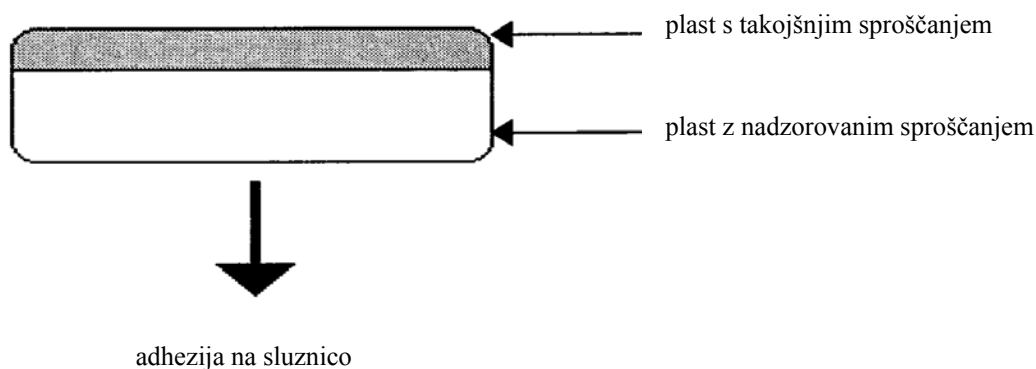
Nagaraju s sodelavci je v FO s takojšnjim-podaljšanim sproščanjem, sestavljenim iz dveh plasti, združil kombinacijo dveh ZU za zdravljenje astme (salbutamol in teofilin), ki sta drugače dostopna le v klasičnih FO. S postopkom vlažnega granuliranja so najprej pripravili plast s takojšnjim sproščanjem, ki je vsebovala le salbutamol (obarvana belo), nato pa še plast z zadržanim sproščanjem, ki je vsebovala, poleg salbutamola še teofilin (modra plast). V študiji so uporabili različne polimere: HPMC-K4M, HPMC-K100M, HPMC-P, etilceluloza ter ksantan. HPMC-K4M in HPMC-P sta se izkazala kot najboljša pri nadzorovanju sproščanja učinkovine.

Z »in vitro« preskusom raztapljanja (aparatura 2 po USP) se je iz hitro degradirajoče plasti v eni uri sprostil približno 50 % salbutamola, ostalo pa v obdobju osmih ur. Teofilin pa se je sprostil podobno, kot je le-to navedeno v USP (3-15 % se sprosti v eni uri, v osmih urah pa več kot 80 %). Dostavni sistem je uporaben, saj je sistem izkazoval zelene profile raztapljanja, sproščanje učinkovine pa je bilo primerljivo z USP specifikacijami, a možnost za večjo proizvodnjo je potrebno še raziskati (10).

f) Kot nov dostavni sistem, kot so mukoadhezivni/bukalni dostavni sistemi

Z mukoadhezivnimi sistemi lahko dosežemo lokalizirano dostavo zdravilne učinkovine. Osnova teh sistemov je sposobnost adhezije polimera na mukus, ki prekriva sluznico. Komponenta FO, ki pri tem sodeluje je mukoadhezivni polimer, biološka komponenta pa so glikoproteini mukusa. Pri tem procesu je nujna prisotnost vode, ki omogoči hidratacijo ter razširitev in prepletanje prej zvitih polimernih molekul (20, 21).

Park in sodelavci so v svoji raziskavi predstavili dvoplastne mukoadhezivne tablete z nikotinijevim hidrogen tartratom (NHT) kot modelno učinkovino, 0-50 % w/w Carbopolom 934R (CP) in 0-50 % w/w hidroksipropilcelulozo (HPC) kot mukoadhezivni polimer ter preučevali adhezivne lastnosti, sproščanje nikotina iz farmacevtske oblike in ustreznost v nikotinski terapiji. Mukoadhezijo so določali na volovski bukalni sluznici. Izdelali so dvoplastne tablete, in sicer v dveh stopnjah. Najprej so pripravili adhezivno plast z nadzorovanim sproščanjem in 10 mg NHT, jo rahlo stisnili, dodali maso prahov za plast s takojšnjim sproščanjem ter skupaj stisnili v dvoplastno tableto. Ta plast je poleg NHT (2-5 mg) vsebovala še povidon in manitol.



Slika 5: Shematski prikaz zgradbe dvoplastne mukoadhezivne tablete z nikotinom

Bukalni dostavni sistem ima številne prednosti pred klasičnim peroralnim, in sicer ni učinka prvega prehoda skozi jetra (metabolizem), dosežena je sistemska absorpcija, možna je takojšnja odstranitev farmacevtske oblike ter komplanca s strani pacientov. Nikotin je v veliki meri podvržen metabolizmu prvega prehoda, zato je zanj bukalna aplikacija še posebej primerna. Z »in vitro« preskusom raztapljanja dvoplastnih tablet so dokazali dvofazno

sproščanje-začetno hitro sproščanje NHT iz prve plasti, ki mu je sledilo počasnejše iz plasti z nadzorovanim sproščanjem (približno 4 ure). Poskusi na prostovoljcih so potrdili zadovoljivo zadrževanje FO na bukalni sluznici v obdobju štirih ur, z »in vivo« testom raztapljanja pa so potrdili ustrezen profil dvofaznega sproščanja. S tako izdelanimi bukalnimi dvoplastnimi tabletami so pokazali možne ugodnosti nad uporabo nikotinskih žvečilnih gumijev ter obližev (22).

g)Kot sistem s prirejenim sproščanjem – hidrofilne ogrodne tablete prevlečene z membrano oziroma barierno plastjo (večplastne ogrodne tablete).

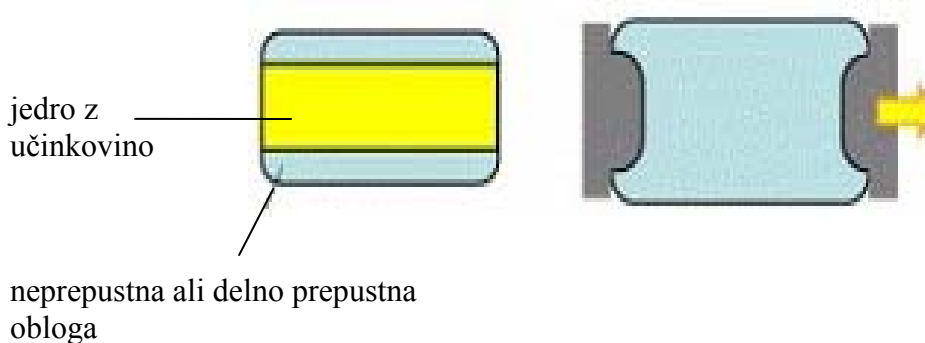
Večplastna ogrodna tableta je sistem za dostavo ZU, ki vsebuje trdno ogrodno jedro, v katerem je ZU molekularno ali po delcih dispergirana v funkcionalni pomožni snovi, ki tvori mrežo iz ene ali več prilagojenih zunanjih plasti. Te nadzorujejo sproščanje iz FO, saj delujejo kot zaščitni sloj, ki preprečujejo takojšnji razpad ogrodnega jedra in zadržujejo sproščanje ZU iz tablete v okoliški medij. Tako je za nekaj časa zmanjšana penetracija vode, ki se kot rezultat izraža v zmanjšani stopnji hidratacije, sproščanje pa je nadzorovano z nabrekanjem in erozijo zunanje plasti (23). Po določenem času se zunanje plasti erodirajo do te mere, da pride do penetracije vode in posledično do sproščanja ZU iz hidrofilnega polimera, ki tvori ogrodje in v stiku z vodo nabreka ter tvori viskozno gelsko plast. Hitrost in obseg nastanka gelske plasti, ki se tvori na površini trdnega jedra ogrodja, nadzira sproščanje učinkovine, saj gel deluje kot zaščitni sloj, ki preprečuje takojšnji razpad ogrodja tablete. Po določenem času so verige polimera na površini ogrodne tablete dovolj hidratirane, začnejo se razpletati in prihaja do erozije polimernih molekul oz. do odplavljanja polimernih verig s površine tablete. Sočasno z nabrekanjem hidrofilnega polimera prihaja do raztapljanja ZU v ogrodni tableti. Raztopljena ZU se z difuzijo skozi nastalo bariero sprošča iz hidrofilnega ogrodja, na kar vplivata hitrost in obseg nastanka gelske plasti. Zato je pomembno pri izdelavi hidrofilnih ogrodnih tablet izbrati polimer, ki bo dovolj hitro in v ustreznem razmerju nabrekal in tako tvoril gelsko plast. Višja kot je viskoznost nastale gelske plasti, počasnejše je razpletanje polimernih verig, počasneje gelska plast erodira in posledično je manjša difuzija ZU skozi njo. Vendar pa je pri tem pomembno, kako hitro se ustrezna viskoznost lahko vzpostavi, saj se lahko del učinkovine raztopi in sprostí iz tablete še pred pojavom viskozne gelske plasti. Difuzija ZU skozi nastalo bariero in erozija zunanjega dela tablete skupno vplivata na sproščanje ZU iz hidrofilnega ogrodja. Pri tem lahko en proces prevlada nad drugim, kar je odvisno od izbranega polimera (24, 25). Zmanjšanje hitrosti sproščanja zaradi zunanjih plasti

na začetku in nadaljnje sproščanje nadzorovano z difuzijo in erozijo ogrodja vodijo k bolj linearnemu sproščanju (26, 27).

Syed in sodelavci so v raziskavi primerjali hidrofilne ogrodne tablete in večplastne hidrofilne ogrodne tablete, s polimerom guar gumi v jedru ogrodja, natrij-karboksimetil celulozo (Na-CMC) v zunanji plasti (na ogrodnem jedru) in diltiazem hidrokloridom, kot modelno učinkovino. Preučevali so vpliv polimera v jedru ogrodja in količine zunanjih plasti na količino sproščene ZU v procesu raztapljanja. ZU se iz večplastnih ogrodnih tablet (MDT = 16,45h) sprošča počasneje kot iz ogrodnih tablet (MDT = 4,17h), saj zunanje plasti preprečijo nabrekanje ogrodja na začetku, ter tako upočasnijo sproščanje (25).

h) Kot sistemi, ki temeljijo na modificiranju površine in geometrije ogrodja, zato da dosežemo ustrezno kinetiko sproščanja - Geomatrix® sistem.

Gre za večplastne ogrodne tablete z učinkovino v jedru sistema, ter ene ali dveh neprepustnih ali delno prepustnih polimernih oblog na eni ali obeh strani jedra. Zunanje plasti preprečijo nabrekanje in/ali raztapljanje ogrodja na začetku ter tako upočasnijo sproščanje učinkovine oz. priredijo tipično časovno odvisno sproščanje v konstantno sproščanje učinkovine (26).



Slika 6: Shematski prikaz Geomatrix® sistema (27).

Učinkovina se na začetku raztapljanja sprošča samo z robov tablete, ki imajo neprepustne plasti oz. obloge. Ko s časom zunanje plasti tablete s polimerom brez učinkovine erodirajo, se površina jedra, iz katerega se učinkovina sprošča, povečuje in sproščanje se lahko pospeši.

Zaščitni učinek obloge se s časom namreč zmanjšuje. Zmanjšanje takojšnjega sproščanja na začetku, ki pa se proti koncu pospeši, vodi k bolj linearnem sproščanju (0. red sproščanja). Polimerna obloga, ki vsebuje HPMC, izkazuje počasno nabrekanje in stopnjo geliranja ter je tako dobra zaščita za jedro z učinkovino in uravnavanje njenega sproščanja. Ta vrsta obloge je skoraj neprepustna za sproščanje učinkovine in tako uporabna za nadzorovano sproščanje topnih učinkovin. Dodatno uravnavanje kinetike sproščanja lahko dosežemo tudi z vgrajevanjem različnih koncentracij učinkovine v različne plasti. Tako dvo- oziroma triplastni Geomatrix[®] sistem s konstantnim sproščanjem učinkovine dovoljuje doziranje zdravil le enkrat dnevno, kar izboljša pacientovo complianco (26, 28).

2NAMEN DELA

Namen dela je načrtovanje, izdelava in optimizacija dvoplastnih tablet z vgrajeno modelno učinkovino in pomožnimi snovmi.

V diplomski nalogi bomo najprej izdelali granulate z metodo vlažnega granuliranja. Izdelanim granulatom bomo določili pretočne lastnosti in s sejnalno analizo določili velikost delcev. Izdelali bomo tri placebo granulate (kisel, nevtralen, bazičen) in en granulat z modelno učinkovino. Iz dobljenih granulatomov in pomožnih snovi bomo pripravili zmesi za tabletiranje in jim prav tako določili pretočnost in velikost delcev.

Nato bomo izdelali tablete: enoplastne, okrogle dvoplastne in ovalne dvoplastne ter jih ovrednotili po Ph. Eur. 6th Ed. Poskuse sproščanja učinkovine iz enoplastnih in dvoplastnih bomo izvajali na napravi 2 po USP, ter pri eni seriji tablet na napravi 1 po USP. Kot osnovni medij za raztapljanje bomo v vseh primerih uporabili prečiščeno vodo. Delež sproščene učinkovine bomo analizirali spektrofotometrično v UV območju. Preučevali bomo lastnosti izdelanih dvoplastnih tablet, vključno z raztapljanjem ter študij vpliv površin tablet na profil sproščanja in stabilnost ZU.

Stabilnost bomo preko razpada zdravilne učinkovine in vsebnosti nečistot spremljali z 10 dnevnim pospešenim testom stabilnosti pri 60 °C. Nastanek razpadnih produktov in nečistot bomo vrednotili s kromatografsko metodo. Iz literaturnih podatkov je znano, da je stabilnost modelne ZU zmanjšana v prisotnosti bazičnih komponent, zato smo želeli preveriti stabilnost ZU v primeru, ko smo ZU in bazično komponento ločili v dve plasti.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

Pri eksperimentalnem delu smo uporabljali modelno učinkovino, pomožne snovi za granuliranje ter tabletiranje, ki nam jih je doniralo podjetje Krka, tovarna zdravil, d.d. Novo mesto.

Veziva:

- polivinilpirolidon (Povidon K30)
- hidroksipropilceluloza (Klucel EF)

Polnila:

- laktoza
- sorbitol
- manitol

Drsila:

- magnezijev stearat
- koloidni silicijev dioksid (Aerosil® 200)
- natrijev stearil fumarat

Ostale pomožne snovi:

- citronska kislina: sredstvo za uravnavanje kislosti, antioksidant, korigens okusa
- železov oksid: barvilo
- natrijev hidroksid (NaOH): sredstvo za uravnavanje bazičnosti
- Meglumine: organska baza, sredstvo za uravnavanje pH, solubilizator

3.2 APARATURE

Pri eksperimentalnem delu smo uporabljali naslednje aparature:

- Tehtnica, Mettler Toledo PG2002-S Švica;
- Tehtnica Exacta 300 EB Železniki, Slovenija;
- Naprava za določanje zbitega volumna, Jet Stampfvolumeter STAV 2003, Nemčija;
- Naprava za določanje pretočnosti, Pharma Test PTG-S3, Sartorius;
- Laboratorijski sejalnik, Hosokawa ALPINE 200LS-N;
- Hidravlična tabletirka, SP 300, Kilian (IMA), Köln, Nemčija;
- Naprava za merjenje trdnosti tablet, Vanderkamp[®], VK 200 Tablet hardness tester, Varian, ZDA;
- Ultrazvočna kadička: Sonis 4, Iskra, Slovenija;
- Naprava za merjenje pH raztopin: pH METER, Mettler toledo MA235, Švica;
- Sistem za preskušanje sproščanja z vesli (USP 2), VK 7000, Vankel, New Jersey, ZDA; avtomatski vzorčevalnik, VK 8000, Vankel New Jersey, ZDA;
- UV spektrofotometer: Hewlett Packard, HP 8453, UV-Visible spectroscopy system, Nemčija

3.3 METODE DELA

Izdelava granulata s postopkom vlažnega granuliranja

Granulate smo izdelali s tehnologijo vrtninoslojne granulacije (Glatt GPCG-3), ki omogoča, da vse stopnje vlažnega granuliranja (mešanje, vlaženje in sušenje) potekajo v eni sami napravi.

V plastično vrečko smo natehtali polnilo in ostale pomožne snovi, v primeru, kjer je granulat vseboval zdravilno učinkovino, smo le-to najprej presejali (sito z velikostjo odprtín 0,6 mm), ter jo nato zmešali s pomožnimi snovmi, presejali in dodali v vrečko. Zmes prahov smo dobro premešali in jo prenesli v ogreto posodo za produkt. Zmes prahov smo omočili z razprševanjem granularne tekočine (ustrezna količina veziva raztopljena v prečiščeni vodi) skozi šobo, nameščeno na vrtninoslojnjem granulatorju. Tekočina se pod tlakom razprši v fine kapljice, omoči prašne delce, kar pripelje do nastanka granul. Na kontrolni plošči smo nastavili temperaturo vhodnega zraka, hitrost dodajanja granulacijske tekočine in pretok zraka. Pri vseh poskusih smo uporabili konstantno velikost šobe (1,2 mm) in frekvenco stresanja filtrov (20 sekund/4×) ter konstanten tlak zraka na šobi (3 bare). Temperaturo vhodnega zraka smo nastavili na 60 °C. Ko smo porabili vso granulacijsko tekočino, smo izklopili črpalko, ter pričeli s sušenjem granulata do temperature 40 °C oziroma do želene vsebnosti vlage. Granulat smo stresli na papir in ga presejali skozi sito velikosti odprtín 0,6 mm.

Naredili smo 4 različne granulate, en aktiven granulat z zdravilno učinkovino ter tri placebo granulate (kisel, bazičen in nevtralen).

Preglednica I: Vrste uporabljenih granulatov.

Oznaka granulata	
G-U	granulat z učinkovino (rdeč)
PG-B	placebo granulat – bazičen (rumen)
PG-K	placebo granulat – kisel (bel)
PG-N	placebo granulat – nevtralen (bel)

Vrednotenje granulata

3.3.2.1 Nasipni in stresalni volumen granulata

V 250 mL merilni valj stresli 100 g suhega granulata ter odčitali nasipni volumen. Tako napolnjeni merilni valj smo nato postavili na stresalnik (Jet Stampfvolumeter STAV 2003) in nastavili stresanje s 1250 udarci. Določili smo zbiti volumen granulata.

3.3.2.2 Porazdelitev velikosti delcev granulata

Porazdelitev velikosti delcev granulata smo določili s sejhalno analizo na sejhalni napravi Hosokawa ALPINE 200LS-N s petimi različnimi siti (velikosti 71, 125, 250, 500, 710 μm). Na sito z najmanjšimi odprtinami, ki smo ga predhodno starirali, smo natehtali 20 g granulata. Za 180 sekund smo ga postavili na sejhalnik z odsesavanjem s podtlakom 2000 Pa. Preostanek na situ smo stehali in ga stresli na naslednje tarirano sito in tako nadaljevali do zadnjega sita. Aparatura je povezana z računalnikom, zato smo deleže posameznih frakcij spremljali sproti.

3.3.2.3 Izguba vlage pri sušenju granulata

Izgubo vlage pri sušenju smo določali tako, da smo natehtali 5-10 g suhega granulata, ter sušili 5 minut pri $T = 105\text{ }^{\circ}\text{C}$. Z aparaturo za določanje vlage (HR73, Mettler toledo) smo avtomatsko izmerili vsebnost vlage. Rezultat smo podali v odstotkih (%).

3.3.2.4 Pretočnost granulata

Pretočne lastnosti granulata smo določili z merjenjem nasipnega kota ter pretočnega časa. Pretočnost smo merili na aparaturi Pharma Test PTG-S3, kjer je bila hitrost mešanja 15 rpm, odprtina v lijaku pa je imela premer 10 mm. V lij smo stresli 100 g granulata in pričeli z merjenjem. Kot rezultat smo podali čas pretoka in kot.

Pretočne lastnosti smo opredelili tudi z izračunom Carrovega indeksa (kompresibilnost) (enačba 1) ter Hausnerjevega razmerja (razmerje volumnov oz. gostot prahov po in pred stresanjem) (enačba 2).

$$\text{Hausnerjevo razmerje} = \frac{(\text{nasipni volumen})}{\text{zbiti volumen}} \times 100 \quad \text{/enačba 2/}$$

Izdelava zmesi za tabletiranje

Iz predhodno izdelanih granulatov smo pripravili zmesi za tabletiranje. Zmes smo dobili tako, da smo v plastično vrečko natehtali suhi granulat in drsila v predpisanih količinah in dobro premešali.

Preglednica II: Uporabljene zmesi za tabletiranje.

Oznaka zmesi za tabletiranje	
Z-U	zmes za tabletiranje z učinkovino (rdeča); teoretična vsebnost modelne ZU je 25 mg
PZ-B	placebo zmes za tabletiranje – bazična (rumena)
PZ-K	placebo zmes za tabletiranje – kislá (bela)
PZ-N	placebo zmes za tabletiranje – nevtralna (bela)

Vrednotenje zmesi za tabletiranje

Zmesi za tabletiranje smo določili enake parametre kot predhodno izdelanim granulatom.

Tabletiranje

Iz predhodno narejenih zmesi za tabletiranje smo izdelali različne serije enoplastnih ter dvoplastnih tablet.

Vsaka dvoplastna tableta je bila sestavljena iz dveh različnih plasti, kjer je ena plast vsebovala modelno zdravilno učinkovino, druga pa učinkovine ni vsebovala (placebo plast). Masa plasti z učinkovino je v vseh primerih tehtala 300 mg, placebo plast pa 320 mg.

V enoplastne tablete pa smo stisnili le posamezne granulate, tako smo dobili 3 serije enoplastnih placebo tablet, z maso 320 mg in eno serijo enoplastnih tablet z učinkovino, z maso 300 mg.

V vseh izdelanih serijah izdelanih tablet je bila teoretična vsebnost modelne učinkovine 25 mg.

Preglednica III: Sestava dvoplastnih okroglih in ovalnih tablet (masa 620 mg), sestavljenih iz 2 različnih plasti ter sestava enoplastnih tablet.

Dvoplastne okrogle tablete			Dvoplastne ovalne tablete			Enoplastne tablete	
Seriya	1. Plast	2. Plast	Seriya	1. Plast	2. Plast	Seriya	1. Plast
S1	PP-01B	PP-01U	S11	PP-01B	PP-01U	S7	PP-01U
S2	PP-01N	PP-01U	S12	PP-01B	PP-01U	S8	PP-01B
S3	PP-01K	PP-01U	S13	PP-01N	PP-01U	S9	PP-01N
S4	PP-01B	PP-01U	S14	PP-01K	PP-01U	S10	PP-01K
S5	PP-01B	PP-01U					
S6	PP-01U	PP-01B					

PP-01B: Placebo plast – bazična

PP-01U: Plast z učinkovino

PP-01N: Placebo plast – nevtralna

PP-01K: Placebo plast – kisl

Pogoji, pri katerih smo izdelali tablete:

- S1-S3 : Tablete smo izdelali pri maksimalni sili stiskanja ($F \sim 40$ kN), zgornji pečat smo nastavili na 12,9 mm, spodnjega pa na 15,0 mm (nastavitev pečatov definira trdnost in debelino tablet);
- S4: Tablete smo izdelali pri minimalni sili stiskanja ($F \sim 8,6$ kN), zgornji pečat smo nastavili na 11,5 mm, spodnjega pa na 15,0 mm;
- S5 in S6: Tablete smo izdelali s predstiskanjem. V matrično vdolbino smo najprej stresli maso prve plasti, kolo tabletirke pa zavrteli toliko, da smo zagotovili silo 4,00 kN (zgornji pečat smo nastavili na 13,4 mm). Nato smo kolo tabletirke zavrteli v drugo smer, tako da smo dvignili zgornji pečat; prva plast tablete pa je ostala v matrični vdolbini. Na prvo plast smo nasuli drugo plast, položaj zgornjega pečata nastavili na 12,9 mm in avtomatsko stisnili dvoplastne tablete ($F \sim 40,0$ kN);
- S7-S10: Enoplastne tablete smo izdelali pri maksimalni sili stiskanja ($F \sim 15,0$ kN), zgornji pečat smo nastavili na 14,0 mm, spodnjega pa na 15,0 mm. Zaradi omejitve tabletirke in izbrane mase tablet nam je bilo onemogočeno stiskanje pri višji sili;
- S11: Ovalne dvoplastne tablete smo izdelali pri minimalni sili stiskanja ($F \sim 11,5$ kN), zgornji pečat smo nastavili na 12,82 mm, spodnjega pa na 15,0 mm;
- S12-S14: Ovalne dvoplastne tablete smo izdelali pri maksimalni sili stiskanja ($F \sim 45,5$ kN), zgornji pečat smo nastavili na 14,0 mm, spodnjega pa na 15,0.

Tablete smo stisnili na hidravlični tabletirki Kilian SP 300. Najprej smo v matrično vdolbino stresli maso prve plasti, ter z namensko izdelanim orodjem poravnali površino mase. Na to plast smo nasuli še maso druge plasti in stisnili dvoplastne tablete z ustrezno trdnostjo. Pri tabletah serije 5 in 6 pa smo dvoplastne tablete stisnili s predstiskanjem.

Pri stiskanju tablet smo uporabljali okrogel pečat z ravnimi površinami, s premerom 12,0 mm (tablete serij od S1 do S10) in ovalni pečat, z dimenzijama 9,0 in 18,0 mm ter krivinskimi radiji 4,02; 10,0 in 30,0 mm (tablete serij S11, S12, S13 in S14). S spreminjanjem položaja pečatov smo želeli doseči ustrezno trdnost. Vedno smo spreminjali samo položaj zgornjega

pečata. Z višanjem in nižanjem položaja zgornjega pečata smo spreminjali razdaljo med pečatoma in tako izdelali tablete z ustrezno trdnostjo pri različnih silah stiskanja.

Vsem serijam tablet smo določili enakomernost mase, trdnost, dimenzije (premer in debelino) čas razpadnosti ter vsebnost in sproščanje zdravilne učinkovine.

Določanje farmacevtsko-tehnoloških parametrov tablet

3.3.6.1 Enakomernost mase

Preskus enakomernosti mase smo izvajali po predpisu, ki je naveden v 6. Evropski farmakopeji (Ph. Eur. 6th Ed.), v poglavju 2.9.5. Uniformity of mass of single dose preparation. Ta zahteva, da posamično stehtamo 20 tablet vsake serije. Pri tabletah, težjih od 250 mg, lahko največ dve masi tablet odstopata od povprečja za več kot 5%, nobena tableta pa ne sme po masi odstopati za več kot 10%. Kot rezultat smo podali povprečno maso tablet, minimalno in maksimalno maso tablet ter standardno deviacijo.

3.3.6.2 Trdnost tablet

Preskus trdnosti tablet smo izvedli po predpisu, navedenem v Ph. Eur. 6th Ed., v poglavju 2.9.8 Resistance to crushing of tablets. Trdnost tablet smo določili s pomočjo naprave za merjenje trdnosti (Vanderkamp, VK 200, ZDA). Tableto smo z ravno ploskvijo položili med mirujoči in gibljivi del naprave. Gibljivi del potiska tableto ob mirujoči del, dokler tableta ne počí. Merili smo najmanjšo silo, izraženo v Newton-ih (N), pri kateri je tableta počila ali se je poškodovala. Iz vsake serije smo vzeli 6 tablet in jim izmerili trdnost. Zaradi omejenega števila tablet smo trdnost določili samo šestim tabletam iz vsake serije in ne dvajsetim tabletam, kot predpisuje farmakopeja. Rezultat smo podali z naslednjimi parametri: povprečna vrednost trdnosti, minimalno in maksimalno vrednost trdnosti ter standardno deviacijo.

3.3.6.3 Razpadnost tablet

Preskus razpadnosti tablet smo izvajali po predpisu, navedenem v Ph. Eur. 6th Ed., v poglavju 2.9.1. Disintegration of tablets and capsules. Razpadnost tablet smo določili s pomočjo naprave za merjenje razpadnosti tablet (Erweka ZT3). Le-ta je sestavljena iz košarice, ki vsebuje 6 cilindrov iz stekla. V vsakega izmed cilindrov smo vstavili 1 tableto, nanjo položili predpisan disk iz akrilnega stekla ter košarico potopili v posodo z destilirano vodo. Preskus

izvajali pri temperaturi $T = 37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ in v drugem primeru pri temperaturi $T = 21 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$. Čas razpadnosti smo določili potem, ko je tableta v celoti razpadla in v raztopini ni bilo vidnih nobenih dispergiranih delcev. Razpadnost smo določali le trem tabletam iz vsake serije tablet in ne šestim, kot predpisuje farmakopeja. Rezultat smo podali v minutah.

Določitev enačbe umeritvene premice

Koncentracijo zdravilne učinkovine v tabletah smo določali z UV/VIS spektrofotometrijo. Standarde znanih koncentracij smo pripravili z redčenjem osnovne raztopine. Pripravili smo 2 osnovni raztopini učinkovine s približno enako koncentracijo 0,25 mg/mL. Natehtali smo $25 \pm 0,5$ mg učinkovine in natehti kvantitativno prenesli v 100 mL bučko, ter s prečiščeno vodo dopolnili do oznake. Kot topilo za osnovno raztopino in redčenje smo uporabili prečiščeno vodo. Iz vsake osnovne raztopine smo z ustreznim redčenjem pripravili nove raztopine tako, da smo odpipetirali določene volumne z različnimi polnilnimi pipetami, jih prenesli v bučke, ter z ustreznim medijem (prečiščena voda) dopolnili do oznake. Najprej smo na spektrofotometru posneli absorpcijski spekter raztopine učinkovine v izbranem mediju. Iz spektra smo nato določili absorpcijski maksimum učinkovine. Nato smo narejenim raztopinam s pomočjo spektrofotometra izmerili absorbanco pri valovni dolžini 272 nm in izračunali umeritveno premico ter kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije (R^2).

Vsebnost učinkovine v tabletah in granulatu

Preskus enakomernost vsebnosti enodimernih farmacevtskih oblik smo izvedli po predpisu, navedenem v Ph. Eur. 6th Ed., v poglavju 2.9.6 Uniformity of content of single dose preparation. Zaradi omejenega števila tablet smo vsebnost učinkovine določili le trem tabletam iz vsake serije in ne desetim, kot predpisuje farmakopeja. Tablete smo stekali in jih kvantitativno prenesli v 250 mL bučko, ter s prečiščeno vodo dopolnili do oznake. Bučko z raztopino smo pustili mešati na magnetnem mešalu 2 uri. Tako dobljeno raztopino smo nato za 5 minut položili v ultrazvočno kadičko, da se je vsa učinkovina raztopila. Nato smo odvzeli 2 mL vzorca, ga redčili 2/10 in spektrofotometrično z merjenjem absorbance pri 272 nm določili koncentracijo sproščene učinkovine.

Vsebnost učinkovine v granulatu smo določili po enakem postopku kot vsebnost učinkovine v tabletah, le da smo v tem primeru namesto tablete, natehtali 25 mg granulata z učinkovino (G-U) ter vsebnost učinkovine v granulatu določili na desetih vzorcih.

Kot rezultat smo podali minimalno, maksimalno in povprečno vsebnost učinkovine v tableti in granulatu ter standardno deviacijo.

Preskus raztapljanja

Za določanje raztapljanja oz. sproščanja zdravilne učinkovine iz tablete smo uporabili aparaturo z vesli (aparatura 2 po USP) in v enem primeru aparaturo s košarico (aparatura 1 po USP). Medij za raztapljanje je bila prečiščena voda. Sproščanje smo izvajali 60 min pri konstantni temperaturi ($37 \pm 0,5$ °C) in konstantni hitrosti vrtenja mešal (50 obr./min).

V primeru, kjer smo uporabili aparaturo s košarico pa smo uporabili višjo hitrost vrtenja mešal (100 obr./min). Volumen medija za sproščanje je bil vedno 900 mL. Z avtomatskim vzorčevalnikom smo v naprej določenih časovnih intervalih odvzemali 10 mL vzorce. Časovne točke odvzemanja vzorcev so bile sledeče: 2, 5, 10, 15, 30, 45 in 60 minut. Odvzetih volumnov po vzorčenju nismo nadomeščali s svežim medijem, zato se je volumen celokupnega medija postopoma zmanjševal. Zmanjševanje volumna medija zaradi odvzetih vzorcev smo upoštevali pri izračunu koncentracije sproščene učinkovine.

Dejanski volumen medija v posodi se je po vzorčenju postopoma zmanjševal po enačbi (enačba 3):

$$V_n = V_0 - (n \times V_{vz}) \quad \text{/enačba 3/}$$

V_n – dejanski volumen medija po vzorčenju (mL)

V_0 – začetni volumen medija (mL)

n – število vzorcev

V_{vz} – volumen vzorca (mL)

Maso sproščene učinkovine smo izračunali z upoštevanjem dejanskega volumna medija po vzorčenju ter koncentracije sproščene učinkovine. Tej masi smo prišteli še maso učinkovine, ki je bila odvzeta v predhodnih časih vzorčenja (enačba 4).

$$m_{nU} = c_n \times V_n + \sum (c_n \times V_{VZ}) \quad /enačba 4/$$

m_{nU} - masa raztopljene učinkovine v dejanskem volumnu medija ob n-tem vzorcu (mg)

c_n – koncentracija učinkovine ob n-tem vzorcu (mg/mL)

Delež sproščene učinkovine smo torej izračunali iz dejanske mase raztopljene učinkovine in teoretične mase učinkovine v tableti (enačba 5).

$$X_n = (m_{nU} / m_0) \times 100 \quad /enačba 5/$$

X_n – delež sproščene učinkovine ob n-tem jemanju vzorca (%)

m_0 – teoretična masa učinkovine v tableti (mg)

Pri serijah, pri katerih smo določili vsebnost učinkovine v tableti (S1, S2, S3, S4, S5, S6, S11, S12, S13 in S14), smo delež učinkovine v tableti določili iz povprečja vsebnosti učinkovine. S tako dobljenimi podatki smo izračunali delež sproščene učinkovine (enačba 6).

$$X_{nF} = (m_{nU} / m_0 \times D) \times 100 \quad /enačba 6/$$

X_{nF} - delež sproščene učinkovine ob n-tem jemanju vzorca (%)

D - delež učinkovine v tableti glede na teoretično maso, izračunan iz povprečja vsebnosti učinkovine v izbranih serijah

Kot analizno metodo za določevanje koncentracije učinkovine v raztopini smo uporabili UV/VIS spektrofotometrijo pri valovni dolžini 272 nm. Slep vzorec je bil medij brez učinkovine (prečiščena voda).

4REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 VREDNOTENJE GRANULATA

Naš cilj je bil pripraviti granulata z ustreznimi pretočnimi lastnostmi, iz katerega bomo v nadaljnjih procesih pripravili zmesi za tabletiranje in stisnili enoplastne in dvoplastne tablete. Izdelanim granulatom smo določili porazdelitev velikosti delcev, nasipni ter stresalni volumen pretočne lastnosti, vsebnost vlage, izmerili smo pH 25 % raztopin granulatomov.

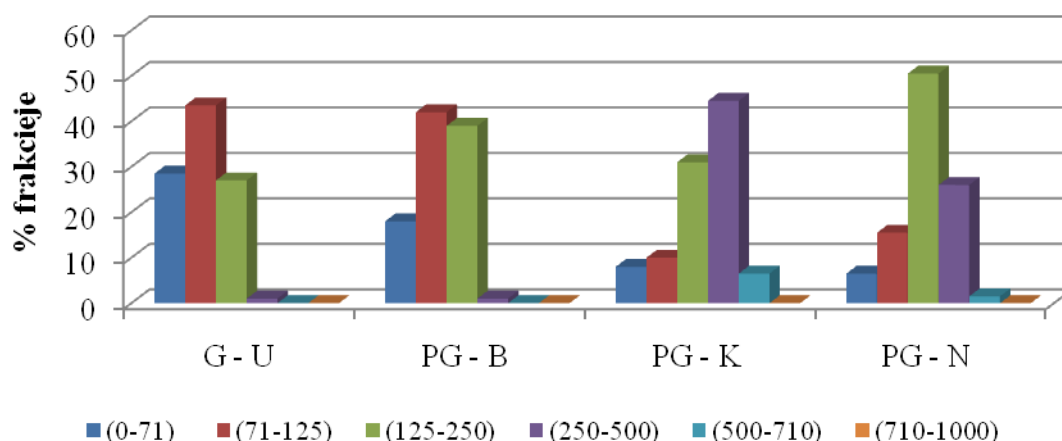
4.1.1 Porazdelitev velikosti delcev

Porazdelitev velikosti delcev granulata mora biti čim ožja, saj vpliva na nadaljnji proces izdelave zmesi ter posledično tabletiranja. Deleži posameznih frakcij za granulate so zbrani v preglednici IV.

Preglednica IV: Porazdelitev velikosti delcev granulata.

	(0-71) µm [%]	(71-125) µm [%]	(125-250) µm [%]	(250-500) µm [%]	(500-710) µm [%]	(710-1000) µm [%]
G-U	28,5	43,5	27,0	1,0	0,0	0,0
PG-B	18,0	42,0	39,0	1,0	0,0	0,0
PG-K	8,0	10,0	31,0	44,5	6,5	0,0
PG-N	6,5	15,5	50,5	26,0	1,5	0,0

Iz preglednice IV je razvidno, da imajo granulate ozko porazdelitev delcev. V primeru granulatomov G-U in PG-B je 99 % delcev v območju med 0 do 250 µm, medtem ko je imata granulate PG-K in PG-N širšo porazdelitev delcev ter 75 % delcev v območju med 125 in 500 µm.



Slika 7: Porazdelitev velikosti delcev v granulatih.

4.1.2 Pretočne lastnosti granulata

V preglednici V so zbrani podatki o času pretoka in kotu, Carrovem in Hausnerjevem razmerju, nasipni in stresalni volumni ter vsebnosti vlage in pH 25 % raztopin granulata.

Preglednica V: Pretočnost, volumni, vsebnost vlage ter pH-ji 25 % raztopin granulotov.

	Nasipni volumen (V_n) [mL]	Stresalni volumen (V_s) [mL]	Pretočni čas [s]	Carrov indeks [%]	Hausnerjevo razmerje	Nasipni kot [°]	Vsebnost vlage [%]	pH 25 % raztopine
Z-U	1,96	1,60	43,6	18,40	1,23	37,4	0,51	6,98
PZ-B	1,74	1,42	18,9	18,40	1,23	30,7	1,55	11,29
PZ-K	2,29	1,90	19,5	17,03	1,21	36,8	1,19	2,02
PZ-N	2,28	1,82	20,5	20,20	1,25	34,4	0,65	6,65

Nasipni in stresalni volumen sta odvisna od porazdelitve velikosti delcev in oblike delcev. Pri vseh granulatih je bil stresalni volumen manjši kot nasipni volumen, kar kaže na granulate z široko porazdelitvijo delcev. Iz parametrov za določanje pretočnosti (pretočni čas, nasipni kot, Carrov indeks, Hausnerjevo razmerje) je razvidno, da so vsi granulati srednje dobro pretočni. Viden je odklon v pretočnem času granulata Z-U, ki pa se ne odrazi tudi v Carrovem indeksu in Hausnerjevem razmerju. Omenjeni granulati imajo očitno drugačno obliko oz. hrapavost zrn.

4.2 VREDNOTENJE ZMESI ZA TABLETIRANJE

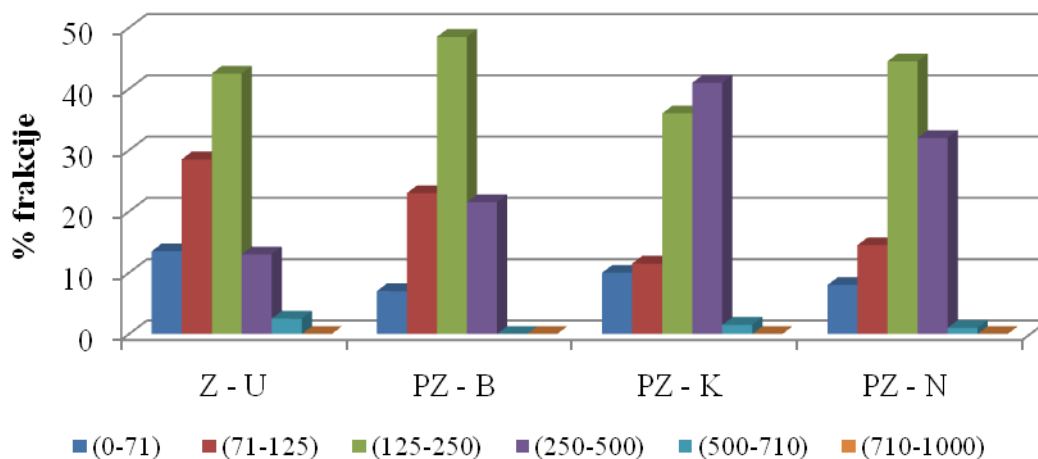
Izdelanim zmesem za tabletiranje smo določili enake parametre, kot predhodno izdelanim granulatom.

4.2.1 Porazdelitev velikosti delcev

Deleži posameznih frakcij za zmesi za tabletiranje so podani v preglednici VI.

Preglednica VII: Porazdelitev velikosti delcev v zmesih za tabletiranje.

	(0-71) µm [%]	(71-125) µm [%]	(125-250) µm [%]	(250-500) µm [%]	(500-710) µm [%]	(710-1000) µm [%]
Z-U	13,5	28,5	42,5	13,0	2,5	0,0
PZ-B	7,0	23,0	48,5	21,5	0,0	0,0
PZ-K	10,0	11,5	36,0	41,0	1,5	0,0
PZ-N	8,0	14,5	44,5	32,0	1,0	0,0



Slika 8: Porazdelitev velikosti delcev v zmesih za tabletiranje.

Iz grafa na sliki 2 je razvidno, da imata seriji PZ-K in PZ-N porazdelitev velikosti delcev nekoliko pomaknjeno k večjim velikostim delcev. Zmesi PZ-U in PZ-B imata še vedno manjše delce, ki pa so se v primerjavi s predhodnima granulatoma večji, večina delcev pa je porazdeljenih med 0 in 500 μm . Manjši delci, ki predstavljajo večjo specifično površino, namreč omogočajo večjo stično površino med delci in močnejše medsebojne povezave. Posledično lahko pričakujemo večjo trdnost izdelanih tablet, kar smo z določanjem trdnosti tablet pri seriji S1 in S2 tudi potrdili. Manjši delci so bližje drug drugemu in tako poleg večje trdnosti tablet, lahko omogočajo manjšo poroznost ter izboljšano močenje izdelanih tablet. Na podlagi tega pričakujemo pri serijah S1 in S2 nekoliko bolj upočasnjeno sproščanje glede na serijo S3, kjer smo uporabili zmes PZ-K (največji delci). Zanimivo je, da iz grafa na sliki 13 vidimo, da je sproščanje iz tablet serije S3 v primerjavi s tabletami serij S1 in S2 v začetnih stopnjah počasnejše, na koncu sproščanja pa pri tabletah serije S3 dosežemo večji delež sproščene ZU (približno 8,0 % več sproščene ZU). Pri tem je potrebno vedeti, da velikost delcev ni edini parameter, ki bi vplival na hitrost sproščanja ZU ter trdnost tablet.

Vse izdelane zmesi za tabletiranje imajo ozko porazdelitev delcev, kar je zaželeno za proces izdelave tablet.

4.2.2 Pretočne lastnosti zmesi za tabletiranje

V preglednici III so zbrani podatki o času pretoka in kotu, Carrovem in Hausnerjevem razmerju, nasipni in stresalni volumni ter vsebnosti vlage in pH-ji 25 % raztopin zmesi za tabletiranje.

Preglednica VIII: Pretočnost, volumni in vlaga zmesi za tabletiranje.

	Nasipni volumen (V_n) [mL]	Stresalni volumen (V_s) [mL]	Pretočni čas [s]	Carrov indeks [%]	Hausnerjevo razmerje	Nasipni kot [°]	Vsebnost vlage [%]	pH 25 % raztopine
Z-U	1,94	1,59	27,20	18,04	1,23	32,90	0,52	7,03
PZ-B	1,60	1,28	21,00	20,00	1,25	34,60	1,53	11,32
PZ-K	1,59	1,40	14,40	11,95	1,14	35,10	1,12	2,03
PZ-N	1,54	1,36	15,60	11,70	1,13	35,70	0,64	6,76

Pri vseh zmesih za tabletiranje so se nasipni in stresalni volumni sorazmerno zmanjšali, prav tako tudi pretočni časi. Vrednosti Carrovega indeksa, Hausnerjevega razmerja in nasipnih kotov so podobne vrednostim pri granulatu. Ponovno opazimo nekonsistentnost pri Z-U, kjer se je pretočni čas zmanjšal za več kot 10 sekund, medtem ko sta Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje ostala praktično nespremenjena. Pretočnost izdelanih zmesi za tabletiranje v primerjavi s pretočnostjo pri granulatih v vseh primerih malo izboljšala, kar je posledica dodatka drsil. Zmesi še vedno izkazujejo srednje dobro pretočnost. Vsebnost vlage in pH-ji 25 % raztopin granulato so se le malo spremenili v primerjavi z granulati iz katerih so bile zmesi pripravljene.

4.3 FARMACEVTSKO - TEHNOLOŠKO VREDNOTENJE DVOPLASTNIH TABLET

Ustreznost izdelanih tablet smo preverjali z nekaterimi farmakopejskimi zahtevami. Vrednotili smo enakomernost mase, enakomernost vsebnosti, trdnost, čas razpadnosti ter določili velikost tablet (premer in debelino).

4.3.1 Velikost tablet (premer in debelina)

Izdelanim tabletam smo najprej določili velikost. S kljunastim merilom smo jim določili debelino in premer. Tako dobljene rezultate smo predstavili v preglednici VIII in IX.

Preglednica VIII: Debelina izdelanih serij tablet (n=10). Podana je najmanjša, največja in povprečna debelina tablet, ter vrednost za standardno deviacijo (SD) in relativno standardno deviacijo (RSD).

Serija	DEBELINA (mm)			SD (mm)	RSD (%)
	Največja	Najmanjša	Povprečna		
S1	3,85	3,70	3,79	0,057	1,50
S2	3,90	3,70	3,80	0,062	1,63
S3	3,85	3,70	3,78	0,042	1,11
S4	5,72	5,71	5,71	0,003	0,05
S5	3,90	3,85	3,91	0,037	0,95
S6	4,00	3,90	3,98	0,042	1,06
S7	2,26	2,24	2,25	0,007	0,31
S8	3,28	3,26	3,27	0,006	0,18
S9	2,25	2,24	2,24	0,003	0,13
S10	2,25	2,24	2,25	0,003	0,13
S11	4,55	4,54	4,54	0,003	0,07
S12	4,08	4,06	4,07	0,008	0,20
S13	4,09	4,07	4,08	0,006	0,02
S14	4,08	4,07	4,07	0,008	0,03

Preglednica IVX: Premer izdelanih serij tablet (n=10). Podan je najmanjši, največji in povprečni premer tablet, ter vrednost za standardno deviacijo (SD) in relativno standardno deviacijo (RSD).

Serija	PREMER (mm)			SD (mm)	RSD (%)
	Največji	Najmanjši	Povprečni		
S1	12,08	12,07	12,07	0,0025	0,025
S2	12,08	12,07	12,07	0,0024	0,017
S3	12,08	12,07	12,08	0,0003	0,002
S4	12,09	12,08	12,09	0,0039	0,032
S5	12,09	12,08	12,08	0,0034	0,028

S6	12,09	12,08	12,08	0,0026	0,022
S7	12,10	12,09	12,09	0,0069	0,057
S8	12,09	12,07	12,08	0,0081	0,067
S9	12,07	12,06	12,07	0,0059	0,049
S10	12,07	12,05	12,06	0,0063	0,052
S11	18,11	18,10	18,11	0,0052	0,029
	9,06	9,055	9,06	0,0026	0,029
S12	18,1	18,09	18,09	0,0042	0,023
	9,07	9,06	9,06	0,0021	0,023
S13	18,10	18,09	18,10	0,0048	0,086
	9,07	9,06	9,06	0,0023	0,021
S14	18,10	18,09	18,09	0,0026	0,024
	9,07	9,06	9,06	0,0052	0,094

4.3.2 Enakomernost mase

Za vsako serijo tablet smo izvedli preskus enakomernosti mase po Ph. Eur. 6th Ed. in rezultate predstavili v preglednici X.

Preglednica IX: Enakomernost mas za posamezno serijo tablet (n=20). Podana je najmanjša, največja in povprečna masa tablet, ter vrednost za standardno deviacijo (SD) in relativno standardno deviacijo (RSD).

Serija	Najmanjša masa (mg)	Največja masa (mg)	Povprečna masa (mg)	SD (mg)	RSD (%)
S1	616,5	619,3	618,1	1,23	0,19
S2	617,5	619,2	618,3	0,61	0,10
S3	616,6	618,2	617,6	0,62	0,10
S4	617,5	619,7	618,6	0,69	0,11
S5	616,2	619,4	617,9	0,91	0,15
S6	616,1	619,7	617,9	1,06	0,17
S7	298,0	299,2	298,4	0,48	0,16
S8	318,0	319,7	318,6	0,73	0,23
S9	317,5	319,6	318,2	0,58	0,18

S10	317,8	319,5	318,1	0,69	0,22
S11	616,8	618,2	617,33	0,51	0,08
S12	615,9	618,1	617,08	0,71	0,11
S13	616,4	618,5	617,48	0,49	0,08
S14	615,7	618,7	617,29	0,67	0,11

Iz preglednice X je razvidno, da vse serije tablet ustrezajo testu enakomernosti mase, saj nobena tableta ne odstopa od povprečne mase za več kot dovoljuje evropska farmakopeja (največ dve tableti lahko odstopata od povprečne mase za več kot 5 %, nobena na ne sme odstopati za več kot 10 %).

4.3.3 Enakomernost vsebnosti enoodmernih farmacevtskih oblik

V Ph. Eur. 6th Ed. je predpisan interval vsebnosti učinkovine za enoodmerne FO med 85 % in 115 % povprečne vsebnosti učinkovine v tableti. Predpis sicer zahteva preskušanje desetih tablet, vendar smo določili vsebnost učinkovine le v treh tabletah posamezne serije (preglednica XI).

Preglednica XI: Vsebnosti učinkovine v nekaterih serijah tablet (n=3) in vsebnost učinkovine v granulatu G-U. V vseh serijah tablet je teoretična masa učinkovine 25 mg.

Serija	Minimalna vsebnost U v tableti (mg)	Maksimalna vsebnost U v tableti (mg)	Povprečna vsebnost U v tableti (mg)	Delež povprečne vsebnosti U glede na nominalno vrednost (%)	SD (mg)
S1	22,6	23,1	22,9	91,75	0,32
S2	23,2	25,6	24,9	99,51	0,52
S3	23,4	24,5	23,8	95,11	0,61
S4	22,7	23,8	23,1	92,31	0,61
S5	22,1	23,2	22,6	90,52	0,63
S6	20,1	22,9	22,5	90,01	0,42
S11	22,4	23,6	23,2	92,95	0,54
S12	22,7	23,3	21,8	92,61	0,19
S13	23,1	23,5	23,5	93,41	0,28

S14	22,8	23,4	23,1	92,79	0,29
Granulat z ZU (G-U)	23,9	24,5	24,4	98,1	0,62

Iz dobljenih rezultatov smo dobili okvirno potrditev, da tablete vsebujejo predpisano količino učinkovine, vendar zaradi majhnega vzorca tega ne moremo z gotovostjo trditi. Vzrok nižje vsebnosti učinkovine bi lahko iskali v nenatančni kvantitativni analizi, redčenju in kvantitativnem prenašanju vzorcev, razpadu učinkovine ter slabši topnosti učinkovine v mediju (prečiščena voda). Posledično se učinkovina pri pripravi vzorcev za določitev vsebnosti ne raztopi v celoti. Na podlagi te domneve smo se odločili preveriti vsebnost ZU v granulatu z učinkovino (G-U) in dobili potrditev, da le-ta vsebuje predpisano količino ZU.

4.3.4 Trdnost tablet

Preskus trdnosti smo določili vsem serijam tablet po Ph. Eur. 6th Ed. in rezultate predstavili v preglednici XII .

Preglednica XII: Trdnost izdelanih serij tablet (n=6).

Serija	Najmanjša trdnost (N)	Največja trdnost (N)	Povprečna trdnost (N)	SD (N)	RSD (%)
S1	278,5	300,0	287,8	9,49	3,30
S2	289,2	310,6	304,4	9,99	3,28
S3	255,2	270,3	258,3	7,49	2,90
S4	140,0	144,8	142,8	1,60	1,12
S5	305,1	323,3	313,3	6,76	2,16
S6	286,8	304,7	297,2	8,46	2,85
S7	74,2	85,8	78,4	5,62	7,17
S8	88,1	94,3	91,6	3,51	3,83
S9	81,3	90,3	84,6	3,54	4,18
S10	62,0	74,9	69,5	5,29	7,61
S11	119,1	130,9	127,8	4,52	3,54
S12	156,5	166,5	160,6	3,84	2,39

S13	160,9	173,5	167,4	5,27	8,91
S14	119,8	138,2	131,7	7,23	9,45

Pri vseh serijah tablet smo dosegli želeno trdnost tablet, tablete so bile tudi na pogled gladke in nekrušljive. Pri 620 mg dvoplastnih okroglih tabletah smo kot ciljno in primerno trdnost določili 300 N. Največjo trdnost so imele tablete serije S2. Pri serijah S5 in S6, kjer smo prvo plast stisnili s silo 4 kN, je razvidno, da vpliv sile stiskanja prve plasti in sestava plasti bistveno ne vplivata na trdnost tablet. Za dvoplastne ovalne tablete pa smo želeli doseči čim večjo trdnost, ki smo jo pri maksimalni sili stiskanja ter omejeni nastavitvi pečatov na tabletirki sploh lahko dosegli. Trdnost je posredni pokazatelj gostote in poroznosti tablete in tako vpliva na hitrost razpada tablete. Opazili smo tudi, da izdelane tablete znotraj serije kažejo precej konstantno trdnost.

4.3.5 Razpadnost tablet

Razpadnost tablet je odvisna od sestave tablet, od procesnih pogojev izdelave tablet (fizikalne in kemijske lastnosti granulata) ter trdnosti in poroznosti tablet.

Iz preglednice XIII je razvidno, da imajo daljši čas razpadnosti tablete serije S1, tablete serij S2 in S3 pa razpadeta v približno enakem časovnem obdobju. Ovalne tablete (serije S12, S13, S14) razpadejo v krajšem času, kar je posledica večje površine in hkrati večjega stika tablete z medijem (prečiščena voda). Potrebno je vedeti, da pri ovalnih tabletah nismo mogli dovolj dvigniti sile stiskanja (gledano na prečni presek tablete) in posledično verjetno nismo dosegli podobnih poroznosti v primerjavi s tabletami serij S1, S2 in S3. Čas razpadnosti vseh serij tablet je večji pri nižji temperaturi medija ($T = 21^{\circ}\text{C}$), saj je pri nižji temperaturi manjša mobilnost molekul medija in posledično manjši in počasnejši stik z molekulami na površini por tablete ter tako podaljšano raztapljanje oz. razpadnost.

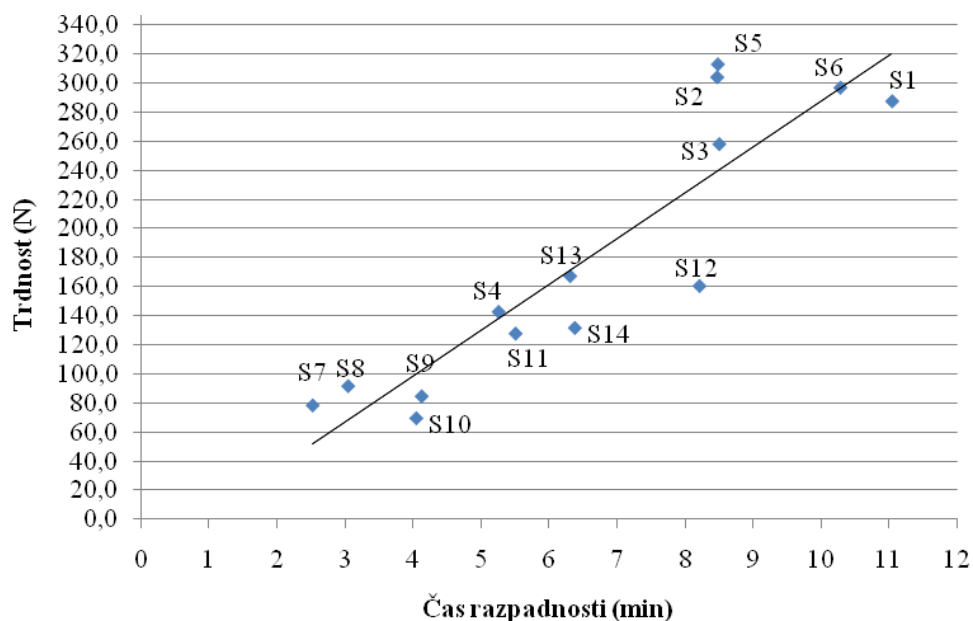
Vse tablete so se raztapljale enakomerno iz obeh strani, in sicer od zunanje površine proti notranjosti tablete. V vseh primerih se je najprej raztopila oz razpadla placebo plast tablete (po približno petih minutah od začetka raztapljanja).

Vse serije tablet ustrezajo testu razpadnosti neobloženih tablet po Ph. Eur. 6th Ed., in sicer vse razpadejo v času 15 minut.

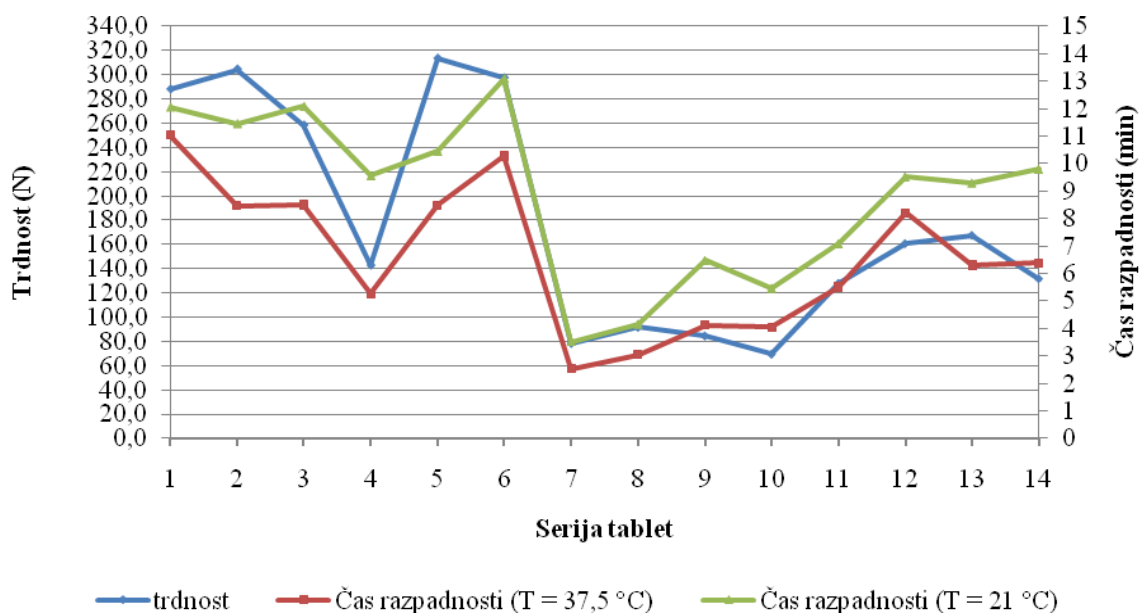
Preglednica XXI: Razpadnost tablet v izdelanih serijah tablet v prečiščeni vodi pri temperaturi 37 °C in 21 °C (n=3).

Serijska številka	Čas razpadnosti [min] (T = 37 ± 0,5 °C)	Čas razpadnosti [min] (T = 21 ± 1 °C)
S1	11,04	12,06
S2	8,47	11,46
S3	8,5	12,09
S4	5,26	9,56
S5	8,48	10,45
S6	10,28	13,1
S7	2,53	3,52
S8	3,05	4,15
S9	4,13	6,47
S10	4,05	5,46
S11	5,51	7,08
S12	8,21	9,52
S13	6,31	9,29
S14	6,38	9,79

Preučevali smo vpliv časa razpadnosti tablet v odvisnosti od trdnosti tablet. Iz grafov na slikah 9 in 10 je razvidno, da sta trdnost in razpadnost tablet le v nekaterih serijah tablet v linearnem odnosu. Kar nam pokaže na to, da tablete z večjo trdnostjo (npr. serij S2 in S6), nimajo daljšega časa razpadnosti, kot tablete, ki imajo nekoliko nižjo trdnost (tablete serije S1).



Slika 9: Primerjava časa razpadnosti v odvisnosti od trdnosti tablet.



Slika 10: Primerjava trdnosti in razpadnosti tablet pri temperaturi 37,5 °C in 21 °C.

4.4 DOLOČITEV UMERITVENE PREMICE

V preglednici XII so prikazani rezultati standardnih raztopin učinkovine v prečiščeni vodi.

Preglednica XIII: Absorbance (A) za znane koncentracije učinkovine v prečiščeni vodi. C_0 je koncentracija osnovne raztopine (mg/ml).

Redčenje	1. PARALELKA		2. PARALELKA	
	C (mg/ml)	A	C (mg/ml)	A
C_0	0,2501		0,2505	
2/200	0,00250	0,1660	0,00251	0,1596
3/100	0,00750	0,4846	0,00752	0,4783
4/100	0,01000	0,6433	0,01002	0,6372
5/100	0,01251	0,8189	0,01253	0,8046
3/50	0,01501	0,9857	0,01503	0,9698

Na osnovi izmerjenih absorbanca pri absorpcijskem maksimumu učinkovine (272 nm) smo s pomočjo linearne regresije določili enačbe umeritvene premice ter kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije (R^2) (enačba 7).

$$c = k_1 \times A$$

/enačba 7/

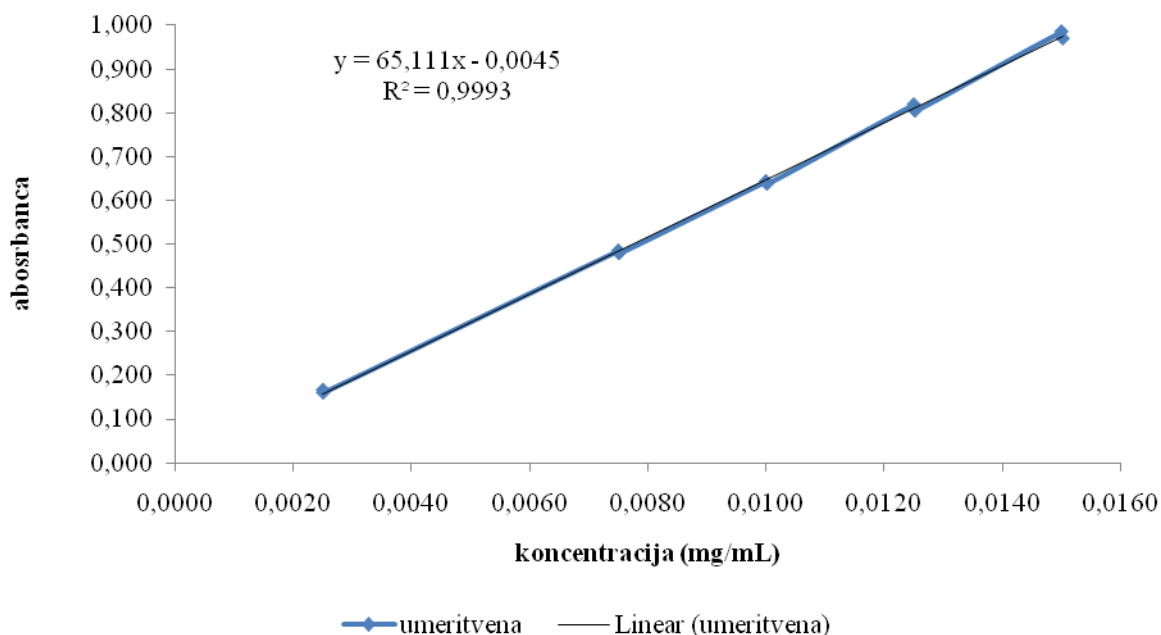
c.....koncentracija učinkovine (mg/mL)

A.....absorbanca (/)

k_1naklon umeritvene premice (mg/mL)

Pearsonov koeficient korelacije (R^2) = 0,9993

Naklon umeritvene premice (k_1) = $1,573 \times 10^{-02}$ mg/ml



Slika 11: Grafični prikaz umeritvene premice učinkovine. Kot medij smo uporabili prečiščeno vodo.

4.5 REZULTATI PRESKUSA RAZTAPLJANJA

4.5.1 Sproščanje učinkovine iz okroglih dvoplastnih tablet

Preskus smo izvedli tako, da smo v 900 mL prečiščene vode na napravi 2 po USP, pri konstantni temperaturi 37 °C in pri konstantni hitrosti vrtenja mešal (50 obr./min) raztapljali okrogle dvoplastne tablete serij 1-6. Sestava tablet je podana v preglednici III.

Preglednica XIV: Delež sproščene učinkovine iz okroglih dvoplastnih tablet (serije 1, 2, 3, 4, 5, 6) v odvisnosti od časa v prečiščeni vodi ($T = 37\text{ °C}$). Konstantna hitrost vrtenja mešal (50 obr./min).

SERIJA 1			SERIJA 2			SERIJA 3		
Čas (min)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Čas (min)	Delež sproščene učinkovine (mg)	SD (%)	Čas (min)	Delež sproščene učinkovine (mg)	SD (%)
2	4,69	0,33	2	12,94	1,01	2	7,43	3,13

5	19,08	0,71	5	36,03	2,63	5	17,12	3,09
10	47,71	4,17	10	60,11	1,79	10	40,32	6,92
15	68,76	5,03	15	78,88	2,26	15	62,86	4,48
30	89,88	2,68	30	90,22	2,34	30	95,09	0,07
45	87,87	1,12	45	90,09	2,40	45	97,29	0,75
60	86,95	0,27	60	90,38	2,52	60	98,66	2,90

SERIJA 4			SERIJA 5			SERIJA 6		
Čas (min)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Čas (min)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Čas (min)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)
2	28,13	5,21	2	5,54	0,69	2	10,34	0,90
5	49,63	2,67	5	22,63	3,16	5	33,91	0,52
10	79,56	8,70	10	48,97	3,62	10	60,43	1,66
15	94,33	6,74	15	73,87	3,02	15	80,72	1,42
30	91,13	6,22	30	89,19	0,45	30	93,69	1,90
45	91,01	5,61	45	86,60	1,87	45	90,47	0,99
60	91,28	5,28	60	86,26	1,35	60	86,26	0,30

4.5.2 Sproščanje učinkovine iz okroglih enoplastnih tablet

Preskus raztapljanja učinkovine iz serij 7-8, 7-9 in 7-10 smo nadaljevali na napravi 2 po USP v prečiščeni vodi ($T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$) in pri konstantni hitrosti vrtenja mešal (50 obr./min). Rezultati so podani v preglednici XVI.

Rezultati sproščanja, kjer so bili posamezni vzorci sestavljeni iz kombinacij enoplastnih tablet, so podani v preglednici XVI. Natančna sestava vzorcev je podana v preglednici III.

V posebnem poskusu (preglednica XVII) smo sproščanje iz tablet serije 7-8 spremljali na napravi 1 po USP (s košarico) v prečiščeni vodi ($T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$) in pri konstantni hitrosti vrtenja košarice (100 obr./min). Za ta poskus smo se odločili, ker enoplastni tableti položimo v košarico in sta tako, ves čas sproščanja v neposredni bližini, medtem ko je v primeru naprave 2 po USP (vesla) situacija drugačna. Na tak način smo želeli preveriti, če se sistem dveh enoplastnih tablet v košarici zaradi neposredne bližine enoplastnih tablet, obnaša podobno kot sistem sorodnih dvoplastnih tablet pri sproščanju z vesli. Zavedati se moramo, da sproščanje ZU na napravi USP 1 ne moremo v celoti primerjati z USP 2, saj gre za različen tip aparature in hitrost mešanja, čeprav naj bi bila hidrodinamika obeh sistemov pri različnih obratih primerljiva.

Preglednica XV: Delež sproščene učinkovine iz okroglih enoplastnih tablet (serije 7-8, 7-9, 7-10) v odvisnosti od časa v prečiščeni vodi ($T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$) na napravi za sproščanje z vesli. Konstantna hitrost vrtenja mešal (50 obr./min).

SERIJA 7-8			SERIJA 7-9			SERIJA 7-10		
Čas (min)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Čas (min)	Delež sproščene učinkovine (mg)	SD (%)	Čas (min)	Delež sproščene učinkovine (mg)	SD (%)
2	63,61	8,52	2	61,14	11,63	2	42,47	11,28
5	88,37	1,95	5	86,00	3,64	5	84,57	6,65
10	91,32	0,70	10	90,40	4,05	10	87,33	2,87
15	89,21	1,27	15	90,38	2,64	15	89,27	1,22
30	87,02	1,70	30	92,97	2,34	30	90,81	0,80
45	86,27	3,37	45	91,21	1,63	45	92,65	0,31
60	85,98	2,43	60	91,52	1,81	60	91,20	0,77

Preglednica XVI: Delež sproščene učinkovine iz okroglih enoplastnih tablet v odvisnosti od časa v prečiščeni vodi ($T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$) na napravi za sproščanje s košarico. Konstantna hitrost vrtenja mešal (100 obr./min).

SERIJA 7-8 košarica

Čas (min)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)
2	11,62	5,36
5	15,04	0,14
10	51,42	4,29
15	65,45	1,67
30	83,59	0,37
45	81,08	0,98
60	80,75	0,88

4.5.3 Sproščanje učinkovine iz ovalnih dvoplastnih tablet

Ovalne dvoplastne tablete serij 11-14 smo raztapljali v prečiščeni vodi ($T = 37\text{ °C}$) na aparaturi 2 po USP in pri konstantni hitrosti vrtenja mešal (50 obr./min). Natančna sestava vzorcev je podana v preglednici III.

Preglednica XVIII: Delež sproščene učinkovine iz okroglih enoplastnih tablet (serije 11, 12, 13, 14) v odvisnosti od časa v prečiščeni vodi ($T = 37\text{ °C}$). Konstantna hitrost vrtenja mešal (50 obr./min).

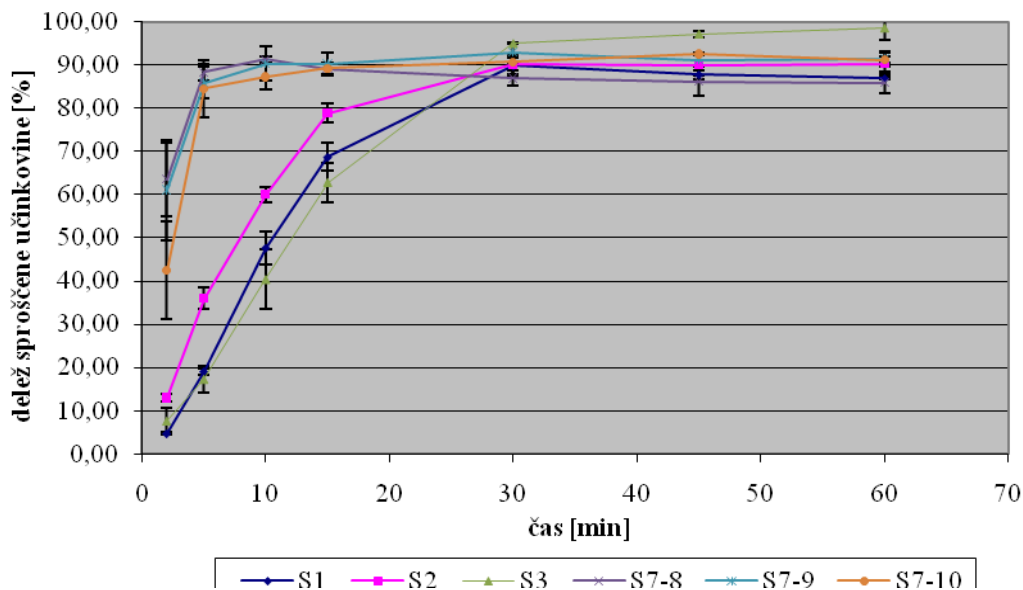
SERIJA 11			SERIJA 12			SERIJA 13		
Čas (min)	Delež sproščene Učinkovine (%)	SD (%)	Čas (min)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)	Čas (min)	Delež sproščene učinkovine (%)	SD (%)
2	23,70	5,01	2	18,21	0,46	2	22,40	0,28
5	58,46	9,51	5	46,90	0,62	5	57,84	0,88
10	86,10	2,95	10	74,35	0,39	10	79,09	2,64

15	87,49	2,72	15	88,50	2,13	15	89,36	3,21
30	85,31	2,80	30	87,36	2,47	30	88,26	2,12
45	86,03	3,06	45	85,61	2,25	45	88,73	1,98
60	85,35	3,01	60	85,85	2,54	60	90,12	0,48

SERIJA 14		
Čas (min)	Delež sproščene Učinkovine (%)	SD (%)
2	22,65	1,01
5	59,99	1,51
10	80,33	1,18
15	88,66	4,47
30	92,96	1,51
45	95,80	0,56
60	97,21	1,36

4.5.4 Primerjava profilov sproščanja učinkovine iz okroglih enoplastnih in dvoplastnih tablet

Na začetku smo primerjali profile sproščanja iz okroglih enoplastnih tablet (serije S7-8, S7-9, S7-10) ter iz okroglih dvoplastnih (serije S1, S2, S3) (slika 12).



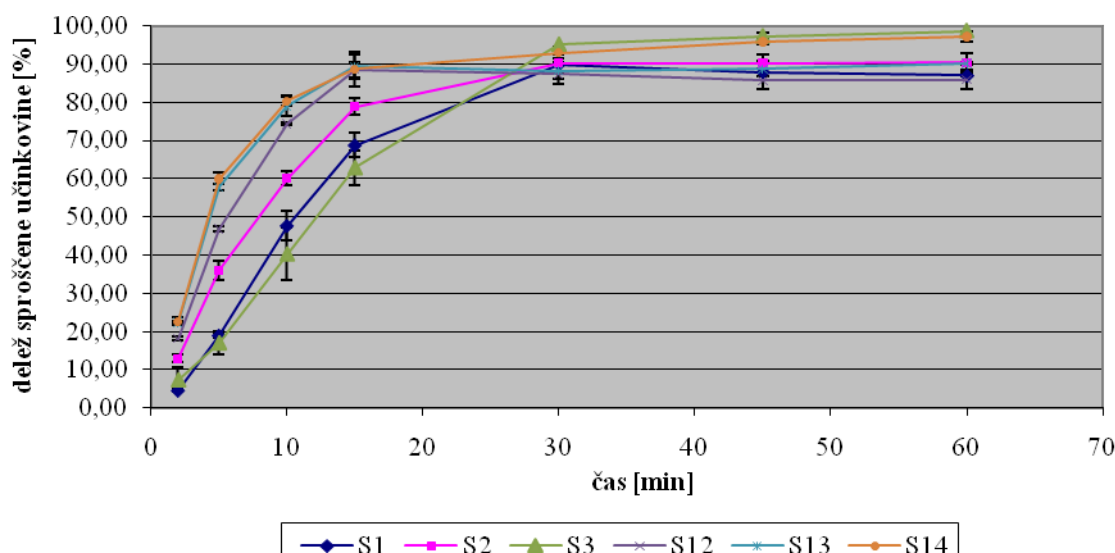
Slika 12: Primerjava sproščanja učinkovine iz enoplastnih tablet (serije S7-8, S7-9, S7-10) in iz dvoplastnih tablet (serije: S1, S2, S3). V vseh primerih smo naredili 3 paralelke (n=3).

Iz profilov sproščanja na sliki 12 je razvidno, da je sproščanje učinkovine večje pri vzorcih sestavljenih iz enoplastnih tablet. Te imajo v primerjavi z dvoplastnimi tabletami večjo površino ter tako večjo omočenost delcev z ZU in posledično raztapljanje. Večja omočena površina in bistveno večja poroznost enoplastnih tablet, kot je že bilo predhodno argumentirano, pojasnjujeta razlike v hitrosti raztapljanja. Dejansko profile raztapljanja posameznih vzorcev tablet dobro napoveduje parameter razpadnosti tablet. Za tablete serij S1, S2, S4, S7-8 in S7-9 obstaja visoka linearna korelacija med časom razpadnosti in časom, ko se sprosti 70 % učinkovine. Vzorca S3 in S7-10, ki vsebujeta kislo placebo plast, odstopata od linearne korelacije, kar bi lahko razložili z vplivom kislega miljenja na sproščanje. Po 10 minutah je koncentracija sproščene učinkovine iz enoplastnih tablet dosegla plato, vendar se je raztopilo le okoli 90 % odmerka, kar je bilo manj od pričakovanega. Pri računanju deleža raztopljene ZU smo uporabljali dejanske vsebnosti, podane glede na teoretično vsebnost ZU v tabletah serije S7. Hitrost raztapljanja učinkovine iz dvoplastnih tablet je bila počasnejša, kar vpliva na to, da je učinkovina dosegla plato in se raztopila po približno 30 minutah. Tudi v tem primeru se je sprostito le okoli 90 % odmerka, razen v primeru serije S3, kjer se je sprostita skoraj celotna učinkovina (približno 99 %). Razlog za nepopolno sproščanje bi lahko iskali v slabi topnosti učinkovine v vodnem mediju. Vzrok za manjši delež sproščene ZU pa

je lahko tudi posledica meritev visokih absorbanc izven umeritvene premice, ki smo jih izmerili tako pri določanju vsebnosti kot pri končnih vzorcih pri sproščanju ZU.

4.5.5 Primerjava sproščanja iz okroglih dvoplastnih in ovalnih dvoplastnih tablet

Iz grafa na sliki 13 je razvidno, da je sproščanje iz ovalnih dvoplastnih tablet (S12, S13, S14) na začetku nekoliko hitrejše kot iz okroglih (S1, S2, S3). Po 30 minutah vse serije tablet dosežejo plato in učinkovina se skoraj v celoti sprosti. Sproščanje učinkovine iz ovalnih tablet z nevtralnno placebo plastjo ter ovalnih s kislno placebo plastjo je približno enako, medtem ko je sproščanje iz ovalnih tablet z bazično placebo plastjo nekoliko počasnejše. Tudi pri ovalnih tabletah se učinkovina ni v celoti sprostila. Razlogi so najverjetneje podobni kot pri okroglih tabletah.



Slika 13: Primerjava sproščanja učinkovine iz dvoplastnih okroglih tablet (S1, S2, S3) in dvoplastnih ovalnih tablet (S12, S13, S14). V vseh primerih smo naredili 3 paralelke (n=3).

Preverili smo kakšen vpliv ima velikost in oblika površine na sproščanje ZU, pri čemer je pomembno razmerje med površino in volumnom tablete. Ovalne tablete imajo v primerjavi z okroglimi večjo površino za 22,1 %, posledično je večji stik med medijem in učinkovino, več delcev na površini tablete, ki jih medij lahko omoči pa povzroči hitrejše sproščanje učinkovine. Z normalizacijo površine na enotno velikost (1 mm²) smo preverili vpliv površine tablete na sproščanje učinkovine. Površina tablete oz. del tablete, ki je v stiku z medijem

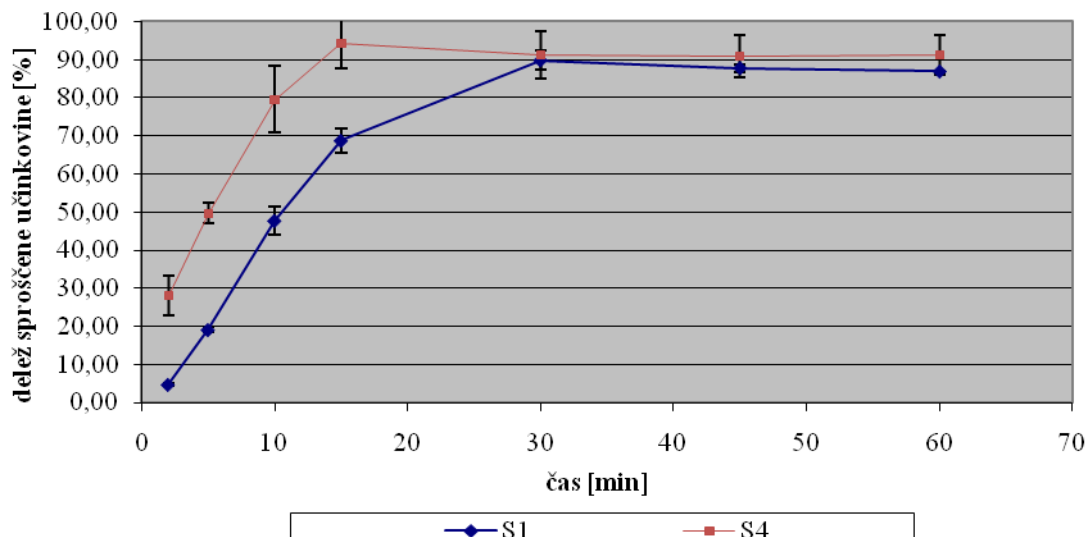
raztapljanja smo izračunali iz dejanskih podatkov dimenzij tablete. Iz preglednice XIX je razvidno, da je bilo na začetku sproščanje učinkovine na mm^2 še vedno večje pri ovalnih tabletah, kar potrди našo domnevo, da velikost površine nekoliko vpliva na sproščanje ZU, poleg že zgoraj omenjenih faktorjev. Poleg tega se tu kaže tudi vpliv poroznosti, ki je verjetno nekoliko večji v primeru tablet serije S12 kot pri tabletah serije S1, saj nam ni uspelo povsem sorazmerno povečati sile stiskanja glede na prečni presek tablete (tlak bi moral biti približno 49,0 kN, mi pa smo stiskali s silo 45,5 kN).

Preglednica XVIII: Primerjava sproščanja učinkovine iz okroglih (S1) in ovalnih (S12) dvoplastnih tablet na enotno površino (mm^2).

		Čas sproščanja učinkovine			
		(t = 5 min)	(t = 10 min)	(t = 5 min)	(t = 10 min)
Seriya	Površina (mm^2)	Delež sproščene U (%)	Delež sproščene U (%)	Delež sproščene U v (%) na mm^2 (% / mm^2)	Delež sproščene U v (%) na mm^2 (% / mm^2)
S1	116,8	19,08	47,71	0,1634	0,4085
S12	142,6	46,90	74,35	0,3289	0,5214

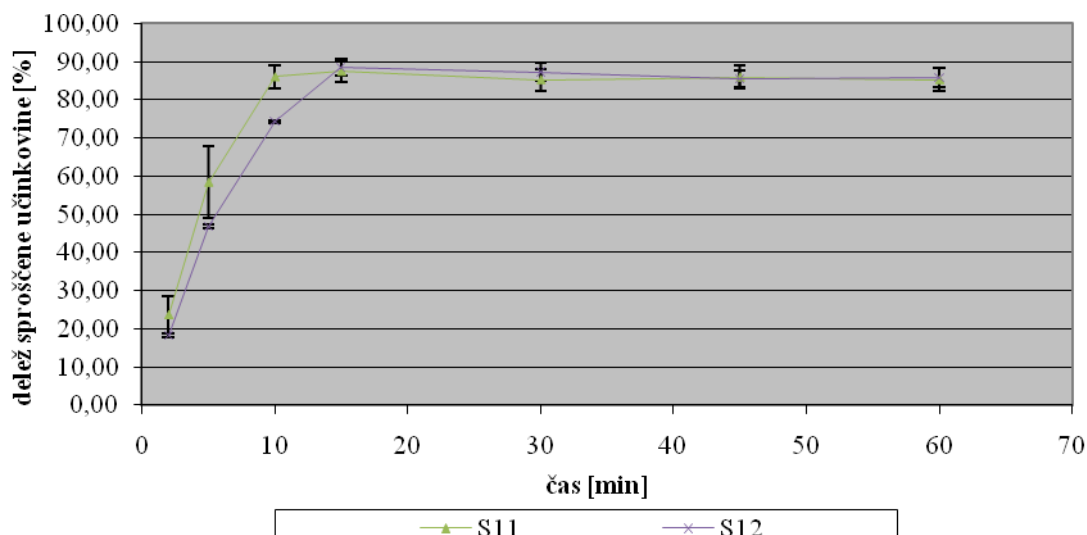
4.5.6 Primerjava sproščanja učinkovine iz dvoplastnih okroglih tablet in dvoplastnih ovalnih tablet pri maksimalni in minimalni sili stiskanja

Sila stiskanja vpliva na poroznost in s tem na razpadnost tablet ter posledično na sproščanje učinkovine. Večja kot je sila stiskanja, večja je trdnost tablet in počasnejše je sproščanje učinkovine. Iz tablet stisnjenih pri minimalni sili (S4, S11), pri sili, ki še omogoča pravilno obliko tablete, je hitrost sproščanja učinkovine na začetku večja, kot pri tabletah stisnjenih z maksimalno silo (S1, S12). Razlika v poroznosti in tudi trdnosti pri tabletah serij S1 in S4 se odraža v času razpadnosti. Tablete serije S4 imajo večjo poroznost in nižjo trdnost v primerjavi s tabletami serije S1, kar pa se odraža tudi v času razpadnosti (S4 = 5,26 min; S1 = 11,04 min).



Slika 14: Sproščanje zdravilne učinkovine iz dvoplastnih okroglih tablet (S1, S4) pri maksimalni (S1) in minimalni (S4) sili stiskanja. V vseh primerih smo naredili 3 paralelke (n=3).

Zanimivo je, da sta profila tablet serij S11 in S12 primerljiva, kar je razvidno iz grafa na sliki 15. Kinetika sproščanja tablet serije S11 je hitrejša od tablet serije S12, kar je tudi logično glede na vrednosti časov razpadnosti posameznih vzorcev (S11 = 5,5 min; S12 = 8,21 min). Trdnost in čas razpadnosti tablet sta večja za tablete serije S12, poroznost le-teh pa je manjša v primerjavi s tabletami serije S11. Razlika med časoma razpadnosti ovalnih tablet glede na rezultate okroglih tablet napoveduje večjo razliko v profilih sproščanja. Manjša razlika med profiloma sproščanja ovalnih tablet je verjetno posledica večje površine tablete v stiku z medijem za sproščanje v primerjavi z okroglimi tabletami.

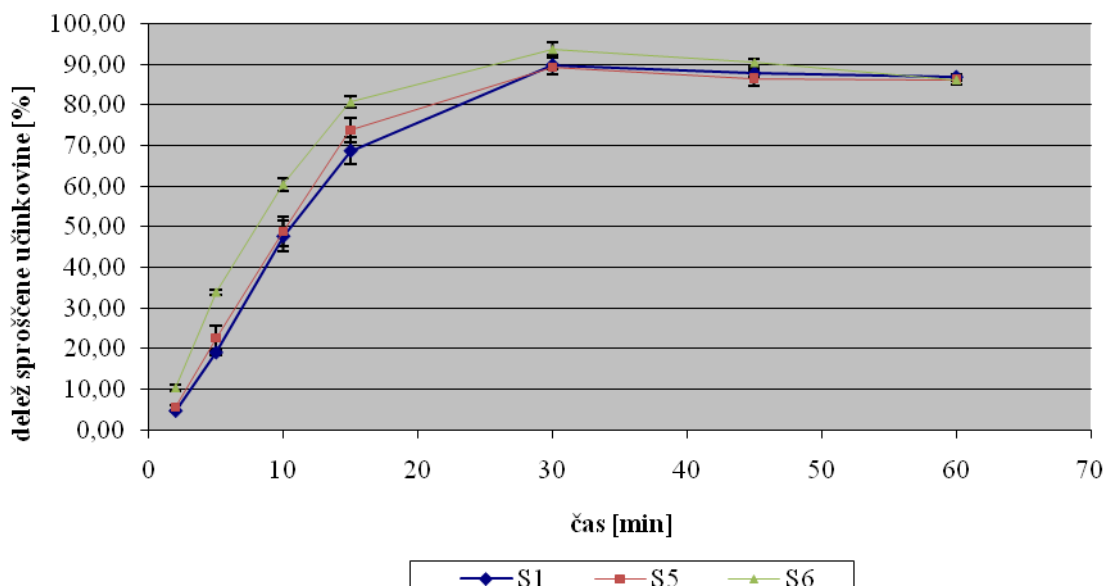


Slika 15: Sproščanje zdravilne učinkovine iz dvoplastnih ovalnih tablet (S11, S12) pri maksimalni (S12) in minimalni (S11) sili stiskanja. V vseh primerih smo naredili 3 paralelke (n=3).

4.5.7 Primerjava sproščanja učinkovine iz okroglih dvoplastnih tablet, narejenih brez predstiskanja (S1) in s predstiskanjem (S5, S6)

Z naslednjim poskusom smo želeli preveriti, kako vpliva predstiskanje prve plasti na raztapljanje učinkovine. Zanimalo nas je, ali obstaja razlika v sproščanju učinkovine, če je bila najprej stisnjena plast z učinkovino. Dvoplastne tablete serij S5 in S6 smo naredili s predstiskanjem mase prve plasti s silo 4 kN, ter na tako dobljeno prvo plast nasuli homogenizirano mešanico druge plasti in celotno tableto stisnili s približno silo 40 kN. Seriji S5 in S6 sta bili po sestavi enaki, zamenjali smo le vrstni red stiskanja plasti. S predstiskanjem prve plasti pride do preurejanja delcev na površini ter posledično do odstranitve prisotnega zraka med delci. Zaradi tega je jakost vzpostavljanja vezi med delci večja in tako tudi trdnost teh tablet. Serija tablet S1 je bila narejena brez predstiskanja. Med tabletami serije S1 in S6 glede na standardne deviacije ni razlike v trdnosti tablet. Rezultati sproščanja učinkovine iz dvoplastnih tablet serij S1, S5 in S6 so prikazani na sliki 16.

Ugotovili smo, da ni bistvene razlike v raztapljanju učinkovine iz tablet serij S5 in S6 (s predstiskanjem) ter serije tablet S1 (brez predstiskanja). Profil sproščanja učinkovine iz tablet serije S6 je nekoliko hitrejši kot iz tablet serij S1 in S5, ki imata podoben profil raztapljanja.



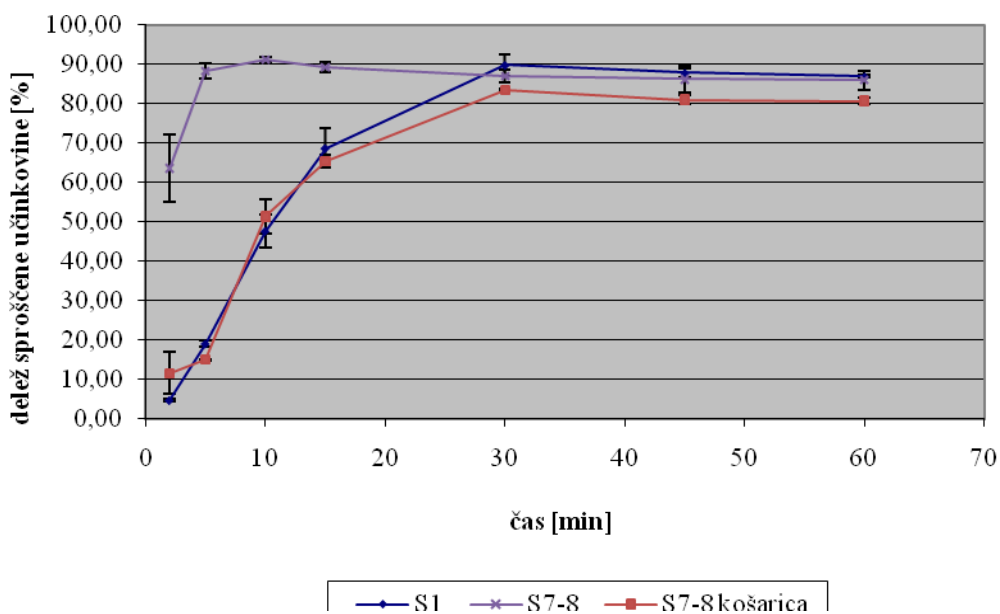
Slika 16: Primerjava sproščanja učinkovine iz dvoplastnih okroglih tablet, narejenih brez predstiskanja (S1) in s predstiskanjem (S5, S6). V vseh primerih smo naredili 3 paralelke (n=3).

4.5.8 Vpliv vrste aparata (1 ali 2 po USP) na sproščanje učinkovine iz tablet serij S1 in S7-8

Profile sproščanja učinkovine iz izbranih serij tablet smo primerjali na aparaturi z vesli (aparatura 2 po USP), pri hitrosti vrtenja mešal (50 obr./min) z aparaturo s košarico (aparatura 1 po USP), pri standardni hitrosti vrtenja mešal (100 obr./min). Rezultati drugih raziskav kažejo, da imamo pri standardnih obratih vesel in košaric primerljive hidrodinamske pogoje, vendar sproščanje ZU seveda ni v celoti primerljivo, saj hidrodinamski pogoji niso povsem enaki. Oblika profilov sproščanja iz dvoplastnih tablet serije S1 z uporabo vesel je skoraj identična enoplastnim tabletam serije S7-8, kjer smo uporabili aparaturo s košarico, le da je v tem primeru delež sproščene učinkovine manjši v delu platoja profila. Pričakovali smo sicer, da bo sproščanje učinkovine na aparaturi s košarico podobno sproščanju enoplastnim tabletam serije S7-8, saj smo prav tako spremljali raztapljanje učinkovine iz enoplastnih tablet.

V obeh primerih (S7-8 in S7-8 košarica) je namreč tableta z vseh strani omočena z medijem, površina iz katere se sprošča učinkovina je večja kot pri dvoplastnih tabletah serije S1, zato bi

morali doseči večje sproščanje učinkovine. Razlika v hitrosti raztapljanja učinkovine se pokaže že v prvih minutah, po 30 minutah pa se učinkovina pri vseh serijah skoraj v celoti sprosti.



Slika 17: Primerjava sproščanja učinkovine iz dvoplastnih (S1) in enoplastnih (S7-8) tablet na napravi za sproščanje z vesli (50 obr./min), ter sproščanje iz enoplastnih (S7-8 košarica) na napravi za sproščanje s košarico (100 obr./min). V vseh primerih smo naredili 3 paralelke (n=3).

4.6 VPLIV RAZLIČNIH pH PLASTI NA STABILNOST TABLET

Za vrednotenje stabilnosti tablet smo uporabili kromatografsko metodo (metoda je interni podatek podjetja Krke). S pomočjo hitrih stresnih testov, smo pod različnimi stresnimi pogoji (povišana temperatura 60 °C, zaprti pogoji in čas shranjevanja 10 dni) preučevali vpliv pH posameznih plasti na stabilnost tablet in nastanek razpadnih produktov ter nečistot.

S stresnimi testi smo ugotovili, da so najmanj stabilne tablete serij S1, S5 in S12, ki imajo bazično placebo plast, kar je bilo glede na literaturne podatke tudi pričakovano. Pri teh serijah tablet je prišlo do spremembe videza, in sicer so se začetne rumeno obarvane placebo bazične plasti tablet spremenile v rjavo obarvane in rahlo nabrekli. Te serije tablet so se obarvale tudi na pospešenih pogojih pri 40 °C. To je posledica Maillardove reakcije, tablete so namreč

kot polnilo vsebovale laktozo, ki v bazičnih pogojih reagira z ZU in se obarva. Pri tabletah serij S2, S3, S13 in S14 ni prišlo do sprememb.

Poleg vpliva pH plasti na obarvanost tablet smo opazovali tudi razgradne produkte ter nečistote. Delež razgradnih produktov smo določili hkrati z nečistotami ob analizi vzorcev stresnega testiranja. Ugotovili smo, da so bile nečistote posledica razpada učinkovine, saj so se pojavile že pred začetkom stresne obremenitve.

Preglednica XX: Delež skupnih nečistot (%) v tabletah serij S1, S2, S3, S5, S12, S13 in S14.

Serija	Delež skupnih nečistot (%)	
	t = 0	t = 10 dni
S1	0,92	2,31
S2	0,31	0,37
S3	0,04	0,06
S5	1,22	2,34
S12	1,16	2,49
S13	0,44	0,47
S14	0,05	0,08

Iz dobljenih rezultatov v razpredelnici je razvidno, da tablete serij S1, S12 in S5 izkazujejo največjo nestabilnost, saj je tu nastalo največ razgradnih produktov oz. nečistot. Pri tabletah serij S2 in S13 (nevtralna placebo plast) je na stični plasti prišlo do reakcije med učinkovino in delci nevtralne plasti in tako je nastalo manj razgradnih produktov. Največjo stabilnost so izkazovale tablete serij S3 in S14 (kisla placebo plast), saj je tu razpadlo zelo malo učinkovine.

Ovalne tablete (S12, S13, S14) imajo več nečistot kot okrogle tablete (serije S1, S2, S3) kar je tudi razumljivo, saj je stična površina med obema plastema le-teh večja v primerjavi z okroglimi. Vpliv stične površine na količino nečistot smo preverili z normalizacijo skupnih nečistot na enoto stične površine (1 mm^2), ki smo jo izračunali iz dejanskih dimenzij tablete. Ugotovili smo, da je delež skupnih nečistot še vedno večji pri ovalnih tablet (približno 3 %).

Preglednica XIX: Delež skupnih nečistot na enotno površino (1 mm²) v tabletah serije S1 in S12.

Serijska	Površina (mm ²)	Delež skupnih nečistot (%)	Delež skupnih nečistot na mm ² (% / mm ²)
S1	116,8	0,92	$7,88 \times 10^{-03}$
S12	142,6	1,16	$8,13 \times 10^{-03}$

Pri tabletah serije S5 (placebo bazična plast predhodno stisnjena) smo pričakovali večjo stabilnost in posledično manj nečistot kot pri tabletah serije S1. Tlak stiskanja vpliva na način in intenziteto prerazporejanja delcev in kasnejše število stičnih točk in jakost vzpostavljenih vezi med delci. Zaradi predstiskanja placebo bazične plasti (sila 4 kN) je jakost med delci večja, tako tudi trdnost plasti oz. tablete in posledično manjša stopnja penetracije učinkovine iz plasti z učinkovino v placebo bazično plast. Predvidevali smo, da bodo imele tablete serije S5 večjo stabilnost, saj bi zaradi manjšega stika učinkovine z bazično plastjo, nastalo pri teh tabletah manj razgradnih produktov. Dobljeni rezultati pa so pokazali nasprotno.

5SKLEP

Namen našega dela je bil priprava dvoplastnih tablet z ZU, ki je občutljiva na prisotnost bazičnih komponent, z ZU v eni plasti, druga plast pa je bila kislá, nevtralna ali bazična placebo plast. Plast z učinkovino skoraj v celoti razpade v prvih 30 minutah, ZU pa se skoraj v celoti raztopi. Izdelali smo enoplastne okrogle tablete, ter okrogle in ovalne dvoplastne tablete.

Na začetku smo z vlažno granulacijo pripravili ustrezne granulate, ki so izkazovali ustrezno pretočnost, sejalna analiza pa je pokazala, da gre za ozko porazdelitev velikosti delcev. Količina vlage je bila pri vseh granulatih v spremenljivih mejah. Iz izdelanih granulatov smo pripravili ustrezne zmesi za tabletiranje. Pretočnost se je le malo izboljšala, porazdelitev delcev je bila še vedno ozka, kar je ugodno za proces tabletiranja.

Pri spremljanju hitrosti raztapljanja smo ugotovili naslednje:

- sproščanje modelne ZU je bilo najhitrejše iz dvoplastnih tablet z nevtralno placebo plastjo, sledilo je sproščanje iz dvoplastnih tablet z bazično ter nato s kisló placebo plastjo,
- sproščanje učinkovine je bilo hitrejše iz okroglih enoplastnih tablet ter prav tako iz ovalnih dvoplastnih tablet,
- sila predstiskanja prve plasti (plast z učinkovino ali placebo bazična plast) bistveno ne vpliva na hitrost sproščanja učinkovine,
- sproščanje dvoplastnih tablet stisnjenih pri maksimalni sili je bilo počasneje, kot pri tabletah stisnjenih pri minimalni sili.

Vpliv pH plasti smo preverili s pospešenim testom stabilnosti, vzporedno pa smo preverili tudi razpad učinkovine in prišli do naslednjih ugotovitev:

- tablete serij S1, S5 in S12, ki imajo bazično placebo plast so najmanj stabilne, imajo največ razpadnih produktov in se rjavo obarvajo zaradi reakcije laktoze v alkalnem,
- najbolj stabilne so bile tablete s kisló placebo plastjo, malo slabšo stabilnost pa so imele tablete z nevtralno placebo plastjo,

- ovalne tablete imajo več nečistot kot okrogle tablete (zaradi večje stične med obema plastema tablete).

Na osnovi rezultatov preskusa stabilnosti pričakujemo, da bi morali v primeru izdelave dvoplastnih tablet z izbrano modelno ZU, kjer bi imela druga plast bazične lastnosti, dodatno uporabiti vmesno barierno plast, ki bi fizično ločila obe plasti in na ta način izdelati triplastno tableto.

6 LITERATURA

1. Kulkarni A, Bhatia M: Development and evaluation of regioselective bilayer floating tablets of Atenolol and Lovastatin for biphasic release profile. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2009; 8 (1): 15-25.
2. Parmar J, Rane M: Tablet Formulation Design And Manufacture: Oral Immediate Release Application. *Pharma Times* 2009; 41 (4): 21-29.
3. Sivakumar R, Vaithiyalingam, Vilayat A. Sayeed: Critical factors in manufacturing multi-layer tablets – Assessing material attributes, in-process controls, manufacturing process and product performance. *Int. J. Pharm.* 2010; 398: 9-13.
4. *Formularium Slovenicum, Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji 2.2.* Ministrstvo za zdravje, Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke 2007: 628-630.
5. Kumar S, Rao VBK, Kannappan N, Dutta A: Formulation and evaluation of atorvastatin calcium and nicotinic acid in a bilayer tablet. *Journal of Pharmacy Research* 2009; 2 (7): 1256-1258.
6. Abdul S, Poddar SS: A flexible technology for modified release of drugs: Multi layered tablets. *Journal of Controlled Release* 2004; 97: 393-405.
7. <http://www.aapspharmaceutica.com/meetings/files/72/plank.ppt> (2011).
8. Aryal S, Basnet NŠ: Stability of amlodipine besylate and atenolol in multi-component tablets of mono-layer and bi-layer types. *Acta Pharm.* 2008; 58: 299-308.
9. Yang L, Esharghi J, Fassihi R: A new intra gastric delivery system for the treatment of helicobacter pylori associated gastric ulcers: in vitro evaluation. *J Control Release* 1999; 57: 215-222.
10. Augsburger LL, Hoag SW: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets* 3th Ed, Informa Healthcare, New York, 2008: 75-111; 261-303; 465-485; 555-619.
11. Nagaraju R, Kaza R: Formulation and Evaluation of Bilayer Sustained Release Tablets of Salbutamol and Theophylline. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology* 2009; 2 (3): 638-646.
12. Bunjevac M, Vrečer F, Ilić I, Baumgartner S: Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje. *Farm vestn* 2009; 60: 327-335.

13. Ramesh D, Kumar S, Guruviah, Harani A: Formulation and Evaluation of the Bi-Layered Sustained Release Matrix Tablets of Metformin HCl and Pioglitazone. *American-Eurasian Journal of Scientific Research* 2010; 5 (3): 176-182.
14. Liu L, Xu X: Preparation of bilayer-core osmotic pump tablet by coating the indented core tablet. *International Journal of Pharmaceutics* 2008; 352: 225-230.
15. Arora S, Ali J, Ahuja A, Baboota S, Qureshi J: Pulsatile drug delivery systems: An approach for controlled drug delivery. *Indian J Pharm Sci* 2006; 68: 295-300.
16. Arora S, Ali J, Ahuja A, Khar RK, Baboota S: Floating Drug Delivery Systems: A Review. *Pharmaceutical Science and Technology* 2005; 6: 372-390.
17. Li B, Zhu JB, Zheng CL, Gong W: A novel system for three-pulse drug release based on "tablets in capsule" device. *International Journal of Pharmaceutics* 2008; 352: 159-164.
18. Ordu S, Ozkan Y: Studies of floating dosage forms of furosemide: in vitro and in vivo evaluation of bilayer tablet formulation. *Drug Dev Ind Pharm.* 2000; 26: 857-866.
19. Arora S, Ali J, Ahuja A, Khar RK, Baboota S: Floating Drug Delivery Systems: A Review. *AAPS PharmSciTech* 2005; 6 (3): 372-390.
20. Patel VM, Prajapati BG, Patel MM: Formulation, Evaluation, and Comparison of Bilayered and Multilayered Mucoadhesive Buccal Devices of Propranolol Hydrochloride. *AAPS PharmSciTech.* 2007; 8 (1): Article 22.
21. Patel VM, Prajapati BG, Patel HV, Patel KM: Mucoadhesive Bilayer Tablets of Propranolol Hydrochloride. *AAPS PharmSciTech* 2007; 8 (3): Article 77.
22. Park CR, Munday DL: Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy. *International Journal of Pharmaceutics* 2002; 237: 215-226.
23. Conte U, Maggi L: Multilayer tablets as drug delivery devices. *Pharm. Technol.* 1998; 22 (3): 174-182.
24. Conte U, Maggi L, Colombo P, Manna AL: Multi-layered hydrophilic matrices as constant release devices (Geomatrix Systems), *J. Control. Release* 1993; 26: 39-47.
25. Syed IA, Narsub ML, Raoc YM: Formulation characterization and optimization of layered matrix tablets of Diltiazem HCl. *Journal of Pharmacy Research* 2010; 3(12), 2863-2867.
26. Abdul S, Poddar SS: A flexible technology for modified release of drugs: Multi layered tablets. *Journal of Controlled Release* 2004; 97: 393-405.
27. Baumgartner S. in Klančar U. Izzivi in možni tehnološki pristopi za doseganje kinetike 0. reda sproščanja učinkovin iz ogrodnih tablet. *Farm Vestn* 2009; 60: 257-264.

28. Martin C. M, Cees K, Walter K, Kuipersb M: The Pharmacokinetic Profile of Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS1). *European Urology Supplements* 2005; 4: 15–24.
29. Conte U, Maggi L: Modulation of the dissolution profiles from Geomatrix® multi-layer matrix tablets containing drugs of different solubility. *Biomaterials* 1996; 17: 889-896.