

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANDREJA HUČ

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2012

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANDREJA HUČ

**VPLIV SESTAVE PRVE NEUTRALNE PLASTI NA RAZTAPLJANJE IN
STABILNOST MODELNE UČINKOVINE IZ DRUGE PLASTI TABLET**

**THE EFFECT OF THE STRUCTURE OF THE FIRST NEUTRAL LAYER ON THE
DISSOLUTION AND STABILITY OF THE MODEL ACTIVE SUBSTANCE OF THE
SECOND LAYER OF TABLETS**

Ljubljana, 2012

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo na katedri za farmacevtsko tehnologijo in v Krki na oddelku pilote farmacevtskega razvoja, pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua, mag. farm., in somentorstvom mag. Sandre Urek-Blatnik, uni. dipl. ing. kem. tehnol.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Roku Dreu, mag. farm., in somentorici mag. Sandri Urek-Blatnik, uni. dipl. ing. kem. tehnol., za strokovno pomoč in usmerjanje pri diplomskem delu.

Zahvaljujem se tudi vsem ostalim zaposlenim na katedri za farmacevtsko tehnologijo in na oddelku pilote farmacevtskega razvoja za pomoč pri laboratorijskem delu.

Zahvaljujem se družini in Mihaelu za brezskrbna študijska leta, pomoč in podporo. Hvala kolegicam in prijateljicam za prijetne skupne trenutke tekom študija.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja doc. dr. Roka Dreua, mag. farm., in somentorice mag. Sandre Urek-Blatnik, uni. dipl. ing. kem. tehnol.

Andreja Huč

Predsednik diplomske komisije: izr. prof. dr. Darko Černe, mag. farm.

Član diplomske komisije: doc. dr. Bojan Doljak, mag. farm.

VSEBINA

VSEBINA	II
POVZETEK	IV
SUMMARY	VI
SEZNAM OKRAJŠAV	VIII
1. UVOD	1
1.1. TABLETE	1
1.1.1. VEČPLASTNE TABLETE	2
1.1.1.1. SPLOŠNE ZAHTEVE ZA VEČPLASTNE TABLETE	2
1.1.1.2. NAMEN IZDELAVE VEČPLASTNIH TABLET	3
1.1.1.3. TEHNOLOŠKI PROBLEMI PRI IZDELAVI VEČPLASTNIH TABLET	3
1.1.1.3.1. ENAKOMERNOST MASE	4
1.1.1.3.1.1. ENOSTRANSKE TABLETIRKE	4
1.1.1.3.1.2. DVOSTRANSKE TABLETIRKE	6
1.1.1.3.2. RAZSLOJEVANJE IN TVORBA KAPICE	8
1.1.1.3.3. NAVZKRIŽNO ONESNAŽENJE IN OSTRA LOČNA MEJA	8
1.2. MAILLARDOVA REAKCIJA	9
1.3. STABILNOSTNI TESTI	11
1.3.1. STRESNO TESTIRANJE	12
1.3.1.1. STABILNOSTNO-INDIKATIVNA METODA	14
2. NAMEN	15
3. EKSPERIMENTALNO DELO	17
3.1. MATERIALI	17
3.2. NAPRAVE	18
3.3. METODE DELA	19
3.3.1. IZDELAVA GRANULATA S POSTOPKOM VLAŽNEGA GRANULIRANJA	19
3.3.2. VREDNOTENJE USTREZNOSTI GRANULATA	20
3.3.2.1. VLAGA	20
3.3.2.2. PRETOČNE LASTNOSTI	20
3.3.2.2.1. PRETOČNI ČAS	20
3.3.2.2.2. NASIPNI KOT	21
3.3.2.2.3. KOMPRESIBILNOSTNI FAKTOR IN HAUSNERJEVO RAZMERJE	22
3.3.2.3. PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV GRANULATA	24
3.3.3. IZDELAVA ZMESI ZA TABLETIRANJE IN KOMPACTIRANJE	25
3.3.4. VREDNOTENJE USTREZNOSTI ZMESI ZA TABLETIRANJE	26
3.3.5. TABLETIRANJE	26
3.3.6. VREDNOTENJE FARMACEVTSKO-TEHNOLOŠKIH PARAMETROV TABLET	28
3.3.6.1. ENAKOMERNOST MASE	28
3.3.6.2. VELIKOST IN TRDNOST TABLET	28
3.3.6.3. IZRAČUN POROZNOSTI PO 20 DNEH OD IZDELAVE TABLET	29
3.3.6.4. DOLOČITEV ENAČBE UMERITVENE PREMICE	30
3.3.6.5. VSEBNOST UČINKOVINE V TABLETAH	32
3.3.6.6. MERJENJE STIČNEGA KOTA IN ČASA PRONICANJA KAPLJEVINE V TABLETO	33

3.3.6.7.	RAZPADNOST TABLET	33
3.3.6.8.	PRESKUS RAZTAPLJANJA	34
3.3.6.9.	VSEBNOST NEČISTOTE B IN CELOKUPNIH NEČISTOT	38
3.3.6.10.	KVALITATIVNO VREDNOTENJE NASTANKA PRODUKTOV MAILLARDOVE REAKCIJE	39
4.	REZULTATI IN RAZPRAVA	40
4.1.	VREDNOTENJE GRANULATA	40
4.1.1.	FIZIKALNO-KEMIJSKE LASTNOSTI GRANULACIJSKE TEKOČINE	40
4.1.2.	PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV GRANULATA	41
4.1.3.	PRETOČNE LASTNOSTI GRANULATA	43
4.2.	VREDNOTENJE ZMESI ZA TABLETIRANJE	46
4.2.1.	FIZIKALNO-KEMIJSKE LASTNOSTI ZMESI ZA TABLETIRANJE	46
4.2.2.	PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV ZMESI ZA TABLETIRANJE	46
4.2.3.	PRETOČNE LASTNOSTI ZMESI ZA TABLETIRANJE	48
4.3.	VREDNOTENJE FARMACEVTSKO-TEHNOLOŠKIH PARAMETROV TABLET	50
4.3.1.	ISKANJE ODMIKA ZGORNJEGA PEČATA ZA IZDELAVNO TABLET ENAKE POROZNOSTI IN PRIMERLJIVE TRDNOSTI	50
4.3.2.	ENAKOMERNOST MASE	57
4.3.3.	VELIKOST TABLET	60
4.3.4.	VSEBNOST MODELNE UČINKOVINE	62
4.3.5.	TRDNOST TABLET	63
4.3.6.	STIČNI KOT IN ČAS PRONICANJA KAPLJEVINE V TABLETO	65
4.3.7.	RAZPADNOST TABLET	67
4.3.8.	RAZTAPLJANJE UČINKOVINE IZ TABLET	69
4.3.9.	VSEBNOST NEČISTOTE B IN CELOKUPNIH NEČISTOT	81
4.3.10.	KVALITATIVNO VREDNOTENJE NASTANKA PRODUKTOV MAILLARDOVE REAKCIJE	87
5.	ZAKLJUČEK	95
6.	LITERATURA	97

POVZETEK

V zadnjem desetletju se je v farmacevtskih podjetjih močno povečalo zanimanje za dvoplastne tablete. Nameni načrtovanja dvoplastnih tablet so ločitev dveh ali več fizikalno in kemijsko inkompatibilnih zdravilnih učinkovin po plasteh večplastne tablete, načrtovanje nadzorovanega sproščanja, podaljšanje patentnih zaščit in drugi. Načrtovanje večplastnih tablet prinaša številne nove izzive v proizvodnji. Proizvodnja dvoplastnih tablet naj bi potekala na namensko opremljenih tabletirkah, ki so zasnovane tako, da zmanjšajo možnosti za tehnološke probleme.

V diplomski nalogi smo preučevali vpliv placebo plasti (vpliv lokalnega pH, vpliv polnila) na razpadnost, profil raztapljanja in stabilnost modelne učinkovine v dvoplastnih tabletah. Odzive merjenih parametrov v dvoplastnih tabletah smo primerjali z odzivi v sistemu dveh enoplastnih tablet, kjer sta bili enoplastna tableta z učinkovino in placebo enoplastna tableta v neposredni bližini. Primerljivost dvoplastnih tablet s sistemom dveh enoplastnih tablet smo zagotovili tako, da so vse tablete po izdelavi imele enako poroznost $22 \% \pm 2 \%$ in primerljivo trdnost.

Ugotovili smo, da imajo sistemi dveh enoplastnih tablet krajši čas razpadnosti od dvoplastnih tablet, kar je posledica večje stične površine z medijem pri sistemih dveh enoplastnih tablet. V sistemu dveh enoplastnih tablet smo opazili, da je v vseh primerih hitreje razpadla enoplastna tableta z učinkovino kot enoplastna placebo tableta. Pri dvoplastnih tabletah je vedno hitreje razpadla plast z učinkovino kot placebo plast. Naša opažanja potrjujejo krajši časi pronicanja kapljevine v tableto pri plasti oz. tableti, ki je vsebovala učinkovino. Časi razpadnosti pri 25°C so za dvoplastne tablete večinoma daljši od 15 minut, vendar pa niso omejitveni faktor za hitrost raztapljanja učinkovine, saj so praktično pri vseh serijah krajši od $t_{90\%}$.

Rezultati hitrostnih konstant so za sisteme dveh enoplastnih tablet približno enaki in hkrati enkrat večji od najhitrejših hitrostnih konstant za dvoplastne tablete. Vpliv lokalnega pH-ja se najverjetneje izrazi le pri dvoplastnih tabletah, in sicer kot upočasnitev profila raztapljanja za tri serije dvoplastnih tablet glede na sistem dveh enoplastnih tablet.

Upočasnitev profila raztapljanja je največja pri vzorcu 2plK3 in nekoliko manjša pri 2plBM ter 2plBL. Razliko med profiloma sproščanja lahko v primeru 2plBM in 2plBL pojasnimo z boljšo močljivostjo laktoze glede na manitol, kar dokazujejo tudi pomerjeni stični koti, časi pronicanja in časi razpada.

Za namen stresnih testov smo izdelali tudi komprimete. S stresnimi testi smo ugotovili, da sta z vidika vsebnosti nečistote B najboljši formulaciji K1 in K2, sprejemljive so še formulacije K3, NM in NL. Z vidika celokupnih nečistot sta najbolj primerni formulaciji NM in NL, sprejemljive so še formulacije K1, K2 in K3. Manitol in deloma laktoza v bazičnem miljeju facilitirata nastanek nečistote B, medtem ko je laktoza povezana z drastičnim povečanjem celokupnih nečistot, ki so predvidoma produkti Maillardove reakcije.

SUMMARY

In the last decade, the interest of pharmaceutical companies in bi-layered tablets has increased considerably. The purposes of developing bi-layered tablets are the division of two or more physically and chemically incompatible active substances into the layers of a multi-layered tablet, the development of controlled release, prolonged patent protection and other reasons. The development of multi-layered tablets presents countless new challenges for manufacture. The production of bi-layered tablets should depend upon tablet presses specifically developed for the purpose and designed to reduce the possibility of technological problems.

The thesis examines the effect of the placebo layer (the effect of the local pH and filler) on disintegration, the dissolution profile and the stability of the model active substance in bi-layered tablets. The responses of the measured parameters in bi-layered tablets were compared with responses in a system of two single-layered tablets, where the single-layered tablet containing the active substance and the single-layered placebo tablet were in immediate proximity. The comparability of bi-layered tablets with the system of two single-layered tablets was ensured by making certain that all the manufactured tablets had the same porosity of $22 \% \pm 2 \%$ and a comparable hardness.

It was determined that systems of two single-layered tablets have a shorter disintegration time than bi-layered tablets, which is due to the larger contact surface with the medium in systems of two single-layered tablets. With the system of two single-layered tablets, it was observed that the single-layered tablet containing the active substance disintegrated faster than the placebo tablet in all instances. In the case of bi-layered tablets, the layer with the active substance always disintegrated faster than the placebo layer. Our findings were confirmed by shorter times for liquid penetration into the tablet in the layer or tablet that contained the active substance. The disintegration times of bi-layered tablets at 25°C mostly exceed 15 minutes but are not the limiting factor for the speed of dissolution of the active substance, as they are shorter than $t_{90\%}$ in nearly all series.

The results of speed constants for the systems of two single-layered tablets are approximately the same and also twice as high as the highest speed constants for bi-layered

tablets. The effect of the local pH is most likely expressed only in the case of bi-layered tablets as a slow-down of the dissolution profile for three series of bi-layered tablets compared to the system of two single-layered tablets. The slow-down of the dissolution profile is most pronounced in the sample 2plK3 and slightly less in samples 2plBM and 2plBL. The discrepancy between the release profiles in the case of 2plBM and 2plBL can be explained by the better wetting properties of lactose compared to mannitol, which is also confirmed by the measured contact angles, as well as the penetration and disintegration times.

For the purpose of stress tests, we also made comprimates. The stability tests determined that, as regards the content of the impurity B, K1 and K2 are the best formulations, while formulations K3, NM and NL are also acceptable. As regards the total impurities, the most appropriate formulations are NM and NL, while K1, K2 and K3 are also acceptable. Mannitol and, to a certain extent, lactose in an alkaline milieu facilitate the making of impurity B, while lactose is connected to the drastic increase in total impurities, which are presumably products of the Maillard reaction.

SEZNAM OKRAJŠAV

A – površina kromatografskega vrha

C – Carr-ov indeks

H – Hausnerjevo razmerje

MF – mobilna faza

Ph. Eur. – evropska farmakopeja

RSD – relativna standardna deviacija

SD – standardna deviacija

SP – odmik spodnjega pečata

SIM – stabilnostno-indikativna metoda

$t_{50\%}$ – čas, potreben za sprostitvev 50 % učinkovine

$t_{90\%}$ – čas, potreben za sprostitvev 90 % učinkovine

ZP – odmik zgornjega pečata

σ – natezna trdnost

1. UVOD

1.1. TABLETE

Tablete so trdne, enoodmerne farmacevtske oblike, ki vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin. Geometrijsko so običajno pravilni, okrogli, trdni valji, ki imajo ravno ali izbočeno spodnjo in zgornjo površino. Robova tablet sta lahko prirezana. Na površini imajo lahko črte ali razdelilne zareze, simbol ali druge oznake. Tablete izdelamo s stiskanjem enovite prostornine delcev. Uporabljamo jih peroralno. Nekatere zaužijemo cele, nekatere prej prežvečimo, raztopimo ali dispergiramo v vodi, spet druge zadržimo v ustih toliko časa, da se zdravilna učinkovina sprosti. Za peroralno uporabo razlikujemo več vrst tablet: neobložene tablete, obložene tablete, šumeče tablete, tablete za peroralne raztopine, disperzibilne tablete, orodisperzibilne tablete, gastrozistentne tablete, tablete s prirejenim sproščanjem, tablete za uporabo v ustih in peroralne liofilizate (1).

Med procesom tabletiranja se lahko pojavijo številni tehnološki problemi. Najpogostejši so naslednji:

- neenakomernost mase,
- neenakomernost vsebnosti,
- nizka mehanska trdnost,
- tvorba kapice,
- razslojevanje,
- lepljenje zmesi za tabletiranje na pečate,
- veliko trenje pri izmetu tablet.

Tehnološki problemi pri tabletiranju so povezani z lastnostmi zmesi za tabletiranje, vrsto tabletirke in pogoji tabletiranja. Zmanjšamo jih lahko z ustrezno formulacijo in primerno izbrano opremo. Lastnosti zmesi, ki so pomembne za uspešno tabletiranje, so: homogenost,

tendenca po segregaciji, pretočne lastnosti, stisljivost in kompaktilnost, trenje, adhezivnost zmesi (2).

1.1.1. VEČPLASTNE TABLETE

Večplastne tablete so enoodmerni dostavni sistem, ki vsebuje eno ali več fizikalno ali kemijsko inkompatibilnih zdravilnih učinkovin. Zdravilne učinkovine so ločene v posamezne plasti večplastne tablete. Večplastne tablete izdelamo z zaporednim stiskanjem delcev različne sestave v koncentrične ali paralelne plasti (1). Večplastne tablete so se razvile z namenom kontrolirati raztapljanje različnih zdravilnih učinkovin iz enoodmerne farmacevtske oblike. V zadnjem desetletju se pri farmacevtskih podjetjih povečuje zanimanje zanje z nameni izboljšati complianco pri pacientih, podaljšati patentne zaščite, izboljšati terapevtske in marketinške pristope (3).

Proizvodnja dvoplastnih tablet je zahtevna. Poteka na namensko opremljenih tabletirkah. Namensko opremljene tabletirke so zasnovane tako, da zmanjšajo možnosti za tehnološke probleme, ki se lahko pojavijo pri izdelavi tablet. Pogosti tehnološki problemi so ločitev plasti, nezadostna trdnost, nenatančen nadzor mase posameznih plasti, navzkrižno onesnaženje, manjši izkoristek. Farmacevtska podjetja z namenom zmanjšati investicijo v posodobitev tehnološke opreme, potrebne za izdelavo večplastnih tablet, mnogokrat le prilagodijo že obstoječo opremo. Izdelava dvoplastnih tablet na predelanih tabletirkah pa morda ni najboljša izbira, še posebno kadar je potrebna proizvodnja v velikem obsegu (3).

1.1.1.1. SPLOŠNE ZAHTEVE ZA VEČPLASTNE TABLETE

Večplastne tablete morajo imeti pravilen izgled. Biti morajo brez napak kot so odkruški, razpoke, razbarvanje in kontaminacija. Imeti morajo zadostno trdnost, da prenesejo mehanski stres med proizvodnjo, pakiranjem, transportom in odmerjanjem. Fizikalno in kemijsko morajo biti stabilne in ohranjati svoje lastnosti v času roka uporabnosti. Zdravilna učinkovina se mora iz večplastnih tablet sproščati na predviden in ponovljiv

način (3).

1.1.1.2. NAMEN IZDELAVE VEČPLASTNIH TABLET

Najpogostejše je namen načrtovanja večplastnih tablet ločitev dveh ali več fizikalno in kemijsko inkompatibilnih zdravilnih učinkovin po plasteh večplastne tablete. Tako lahko z enkratnim odmerkom apliciramo kombinacije več zdravilnih učinkovin z različnim farmakološkim delovanjem. Na ta način zmanjšamo pogostost odmerjanja in izboljšamo complianco pri pacientih. Večplastne tablete omogočajo tudi načrtovanje nadzorovanega sproščanja ene ali več zdravilnih učinkovin z uporabo funkcionalnih lastnosti druge plasti (primer osmozno regulirani sistemi) ali z dodajanjem placebo bariernih plasti (sendvič zgradba). Z njimi lahko nadzorujemo hitrost sproščanja zdravilne učinkovine iz posamezne plasti tablete, z dodajanjem placebo plasti lahko tudi vplivamo na način razpada tablet (nabrekanje, erozija). Namen izdelave dvoplastnih tablet je lahko tudi podaljšanje patentnih zaščit, izdelava novih dostavnih sistemov, npr. mukoadhezivni/bukalni dostavni sistemi (3,4).

1.1.1.3. TEHNOLOŠKI PROBLEMI PRI IZDELAVI VEČPLASTNIH TABLET

Izdelava večplastnih tablet prinaša številne nove izzive pri formulaciji, proizvodnji in kontroli. Izzivi pri izdelavi večplastnih tablet so predvsem nadzor mase vsake posamezne plasti, ostra ločna črta med plastmi, ustrezna trdnost tablet, navzkrižno onesnaženje (problem predvsem pri inkompatibilnih zdravilnih učinkovinah), razslojevanje, tvorba kapice (4).

Za izdelavo ustreznih večplastnih tablet je pomembno, da imajo posamezne plasti med seboj primerljive mehanske lastnosti (stisljivost, kompaktilnost). Za enakomernost mase posameznih plasti so pomembne tudi podobne pretočne lastnosti in podobna porazdelitev velikosti delcev v obeh plasteh zaradi enakega preseka matrice.

Poleg lastnosti posameznih komponent v zmesi za tabletiranje ima velik vpliv na proizvodnjo večplastnih tablet tudi ustrezna tehnološka oprema. Na parametre kakovosti

tablet signifikantno vplivajo sila predstiskanja prve plasti, hitrost pečatov, rezidualni čas stiskanja in glavna sila stiskanja (3).

1.1.1.3.1. ENAKOMERNOST MASE

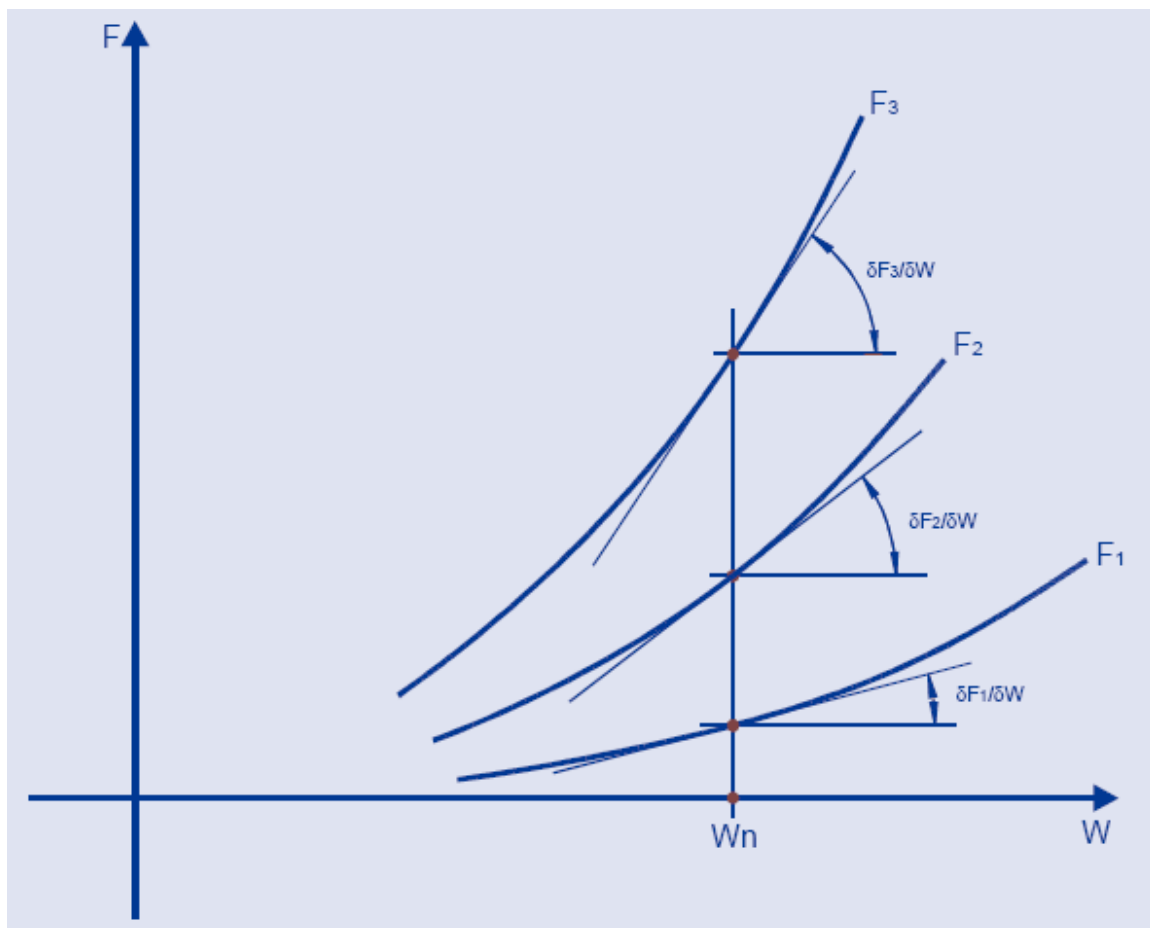
Za razliko od običajnih enoplastnih tablet potrebujemo pri izdelavi dvoplastnih tablet trojni nadzor mase, in sicer nadzor mase vsake posamezne plasti in nadzor končne mase tablete. Nadzor mase lahko izvajamo indirektno preko sistema za merjenje sile stiskanja ali preko sistema za merjenje odmika (4). Sistem nadzora mase je odvisen od vrste tabletirke, zato bomo nadzor mase opisali preko tehnološke opreme. Na tržišču obstajata dva tipa tabletirk za izdelavo dvoplastnih tablet: enostranske in dvostranske tabletirke. Pri enostranskih tabletirkah nadzorujemo maso preko sistema merjenja sile stiskanja, pri dvostranskih tabletirkah preko sistema merjenja odmika pečata.

1.1.1.3.1.1 ENOSTRANSKE TABLETIRKE

Enostranske tabletirke imajo dve polnilni enoti, ki se polnita s pomočjo gravitacijske ali centrifugalne sile. Ko matrična vdolbina pride pod polnilni sistem, se napolni s prahom prve plasti, nato s prahom druge plasti. Sledi stiskanje tablete v enem ali dveh korakih (dveh v primeru predstiskanja). Na stični površini se plasti rahlo pomešata in večinoma zadostno povežeta. Posledica tega je neostra ločna meja med plastema. Druga slabost enostranskih tabletirk je, da ne omogočajo nadzora mase posameznih plasti. Če želimo posredno meriti maso posamezne plasti, je potrebno dodati posebno stiskalno enoto med polnilni enoti (3,5).

Sistem nadzora mase pri enostranskih tabletirkah temelji na merjenju sile stiskanja. Tak sistem je dobro občutljiv pri silah, večjih od 1kN, in slabo občutljiv pri silah, manjših od 1 kN. Občutljivost nadzora mase z merjenjem sile stiskanja pada z zmanjševanjem vrednosti sile stiskanja. Med silo stiskanja prve plasti in občutljivostjo merjenja mase obstaja eksponentna povezava (slika 1). Sistem nadzora mase s silo stiskanja je zato bolj primeren pri končnem stiskanju tablete kot pri predstiskanju, ker za predstiskanje običajno

uporabljamo sile, manjše od 1 kN. Manjše sile pri predstiskanju so potrebne za zadostno adhezijo plasti (3).



Slika 1: Občutljivost nadzora mase plasti oz. tablete glede na velikost uporabljene sile stiskanja

Če želimo z zadostno občutljivostjo meriti nadzor mase prve plasti, je potrebno uporabiti drugi način, ki temelji na »merjenju odmika«. Občutljivost sistema merjenja odmika pečata je večja pri manjši sili stiskanja, kar je ravno obratno kot pri sistemu merjenja sile stiskanja. Sistem merjenja odmika je zato bolj primeren za nadzor mase pri predstiskanju (3).

1.1.1.3.1.2 DVOSTRANSKE TABLETIRKE

Omejitev enostranske tabletirke se lahko izognemo z dvostransko tabletirko. Dvostranska tabletirka omogoča štiri stiskalne stopnje: predstiskanje in končno stiskanje vsake posamezne plasti dvoplastne tablete (3,5). Nadzor mase se izvaja preko sistema za merjenje odmika. Nadzor mase na osnovi merjenja odmika temelji na spremembi debeline plasti oz. tablete pri konstantni sili stiskanja. Merjenje odmika pečata se izvaja s pomočjo pnevmatskega kompenzatorja sile stiskanja.

Pnevmatski kompenzator je sestavljen iz pnevmatskega bata, zgornjega in spodnjega predkompresijskega valja in pečata. Zgornji predkompresijski valj je v togem stiku s pnevmatskim batom. Pnevmatski bat se lahko pomika navzgor in navzdol v pnevmatskem cilindru. V pnevmatskem cilindru je tlak, ki ga kontroliramo in vzdržujemo s pomočjo vgrajenega sistema. Tlak v pnevmatskem cilindru, pomnožen s površino bata, predstavlja konstantno silo, ki preko valja pritiska na pečate. Spodnji predkompresijski valj je toga vpet. Njegovo pozicijo lahko nastavljamo s pomočjo servomotorja. Pozicija spodnjega predkompresijskega valja določa višino spodnjega pečata v fazi predstiskanja (6).

Predstiskanje s pnevmatskim kompenzatorjem poteka tako, da zgornji pečat zadane zgornji predkompresijski valj, kar potisne zgornji pečat v matrično vdolbino. Spodnji predkompresijski valj potisne spodnji pečat navzgor. Sila stiskanja narašča, prah v matrični vdolbini se stiska. Na določeni točki je sila, ki deluje na zgornji pečat, enaka sili tlaka, ki deluje na bat. Ta točka je odvisna od nastavljenega bata v cilindru, predkompresijske višine in lastnosti prahu (6).

LVDT senzor odmika (»linear variable differential transformer«) beleži gibanje zgornjega predkompresijskega valja. Zgornji predkompresijski valj doseže največji odmik, ko je zgornji pečat točno pod njegovo osjo. Sistem zabeleži največji odmik zgornjega valja, zato se ta način nadzora mase imenuje merjenje odmika. Sistem meri odmik na obeh predkompresijskih postajah (6).

Masa plasti se izračuna po spodnji enačbi:

$$m = \rho \times S \times h = \rho \times S \times (PKV + (2 \times KorF) + d)$$

/enačba 1/

m – masa plasti, ki smo jo stisnili s predstiskanjem

ρ – gostota stisnjenega komprimata, ki smo ga dobili s predstiskanjem

S – površina matrične vdolbine

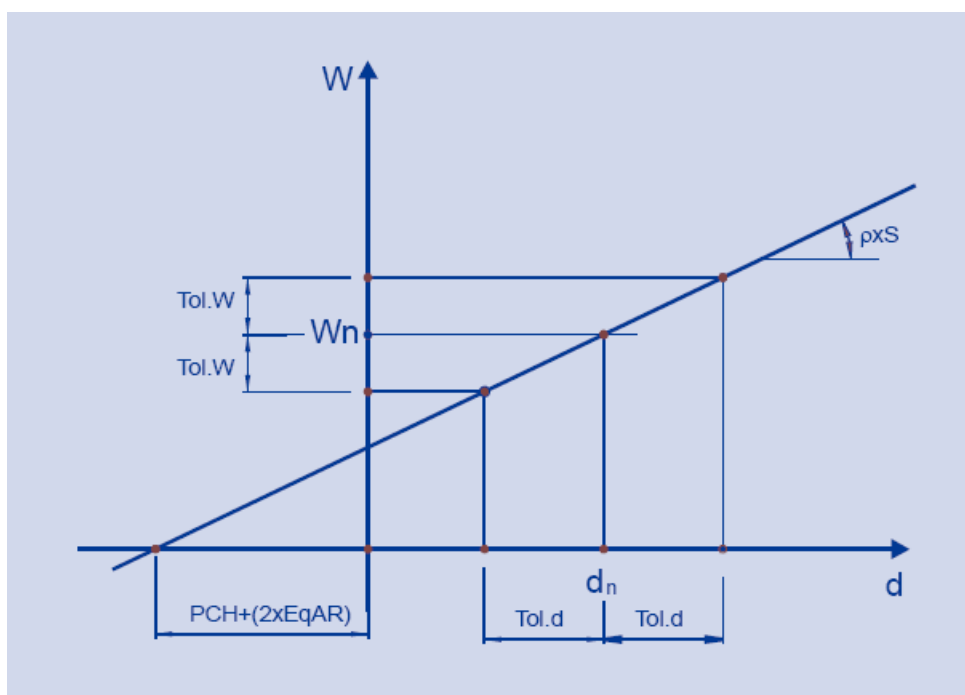
h – višina stisnjenega sloja

PKV – višina stisnjenega komprimata, ki smo ga dobili s predstiskanjem (enako razdalji med zgornjim in spodnjim pečatom, ko sta pečata točno pod osjo valjev in je zgornji valj v svoji najnižji legi)

KorF – korekcijski faktor, ki ga je potrebno upoštevati zaradi konkavnosti pečatov

d – premik zgornjega predkompresijskega valja

Zveza med merjenim premikom in maso je linearna (slika 2).



Slika 2: Občutljivost nadzora mase plasti oz. tablete z merjenjem premika

1.1.1.3.2. RAZSLOJEVANJE IN TVORBA KAPICE

Razslojevanje plasti pri večplastnih tabletah je pogost pojav, posebno pri tabletiranju na rotirkah (7). Pojavi se lahko takoj po stiskanju, med shranjevanjem, pakiranjem in transportom (3). Razlogi za razslojevanje so lahko neustrezna stisljivost in kompaktilnost zmesi za tabletiranje in razlike v elastičnih in viskoelastičnih lastnostih med posameznimi plastmi (7). Takoj po končanem stiskanju se lahko ena izmed plasti nesorazmerno elastično relaksira. To lahko povzroči razpoke na drugi plasti in zmanjša adhezijo na stični površini. Zmesi za tabletiranje morajo zato imeti primerljivo stisljivost in kompaktilnost.

Na tendenco po razslojevanju vpliva tudi število interakcij in stopnja adhezije na stični površini dveh plasti. Stopnja adhezije je odvisna od lastnosti stične površine in količine dodanega drsila (3, 4). Na lastnosti stične površine vplivamo tudi s silo predstiskanja. Večja kot je sila predstiskanja prve plasti, manjša je hrapavost površine. Za več interakcij in boljšo adhezijo je potrebna določena hrapavost površine prve plasti. Manjša hrapavost prve plasti signifikantno zmanjša stično površino z drugo plastjo. Posledica manjše stične površine je manjša adhezija na stični površini in zato večja možnost za razslojevanje (4).

Če je prva plast manj hrapava zaradi predstiskanja, je število interakcij na stični površini odvisno od količine dodanega drsila. Gladkost površine tablet narašča z naraščajočo količino dodanega drsila. Dietrich in sod. (2000) so v študiji ugotovili, da je za boljšo adhezijo plasti poleg majhne sile predstiskanja prve plasti pomembna tudi majhna koncentracija drsila (3).

1.1.1.3.3. NAVZKRIŽNO ONESNAŽENJE IN OSTRA LOČNA MEJA

Število stiskanj je odvisno od števila plasti v večplastni tableti. Da bi se izognili navzkrižnemu onesnaženju na stični površini, je potrebno stisniti predhodno plast, preden vsujemo naslednjo plast v matrično vdolbino. Če stiskanje predhodne plasti izpustimo, lahko pride na stični površini do nekontroliranega mešanja granulata iz obeh plasti. Posledica je neostra ločna meja med plastema. Ostra ločna meja je zelena, ker vidno zagotavlja, da ni prišlo do navzkrižnega onesnaženja na stični površini. Doseganje ostre

ločne meje z uporabo večjih sil predstiskanja pa poveča možnost za razslojevanje tablet, zato je potreben kompromis pri izbiri sile predstiskanja.

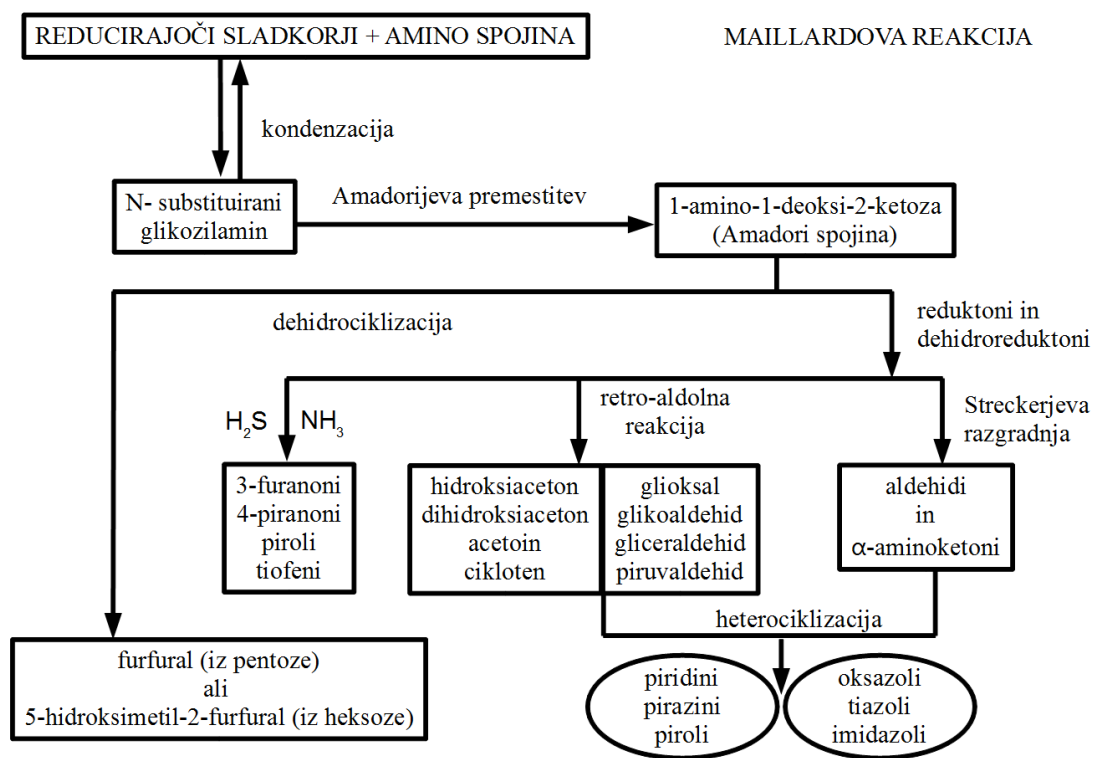
1.2. MAILLARDOVA REAKCIJA

Louis-Camille Maillard je leta 1912 prvi objavil, da nekateri amini reagirajo z reducirajočimi sladkorji, pri čemer nastajajo rjavo obarvani produkti. Zaradi rjavo obarvanih produktov se reakcija imenuje tudi neencimska porjavitvena reakcija. Sprva je bila reakcija zanimiva predvsem za živilsko industrijo. Produkti Maillardove reakcije so hlapne in nehlapne snovi, ki so odgovorne za poseben vonj in okus toplotno obdelanih živil. Rjavo obarvani produkti značilnega vonja nastajajo npr. pri pečenju mesa, pripravi toasta, praženju kave in kakava, proizvodnji balzamičnega kisa (8, 9, 10). Kasneje je reakcija postala zanimiva tudi za farmacevtsko industrijo. Maillardova reakcija lahko poteka tudi pod milejšimi pogoji v farmacevtskih izdelkih, ki vsebujejo zdravilno učinkovino z amino skupino in kot polnilo reducirajoč sladkor. Primeri zdravilnih učinkovin z amino skupino so fluoksetin, aminofilin, amlodipin, aciklovir, baklofen, memantin (11).

Maillardova reakcija poteka med reducirajočimi sladkorji (npr. laktozo, glukozo, maltozo) in primarno ali sekundarno alifatsko ali aromatsko amino skupino. Obseg reakcije in s tem tudi stopnja obarvanosti produktov je odvisna od tipa amino skupine in tipa sladkorja. V splošnem velja, da so primarni amini bolj reaktivni kot sekundarni amini, aldoze bolj od ketoz, pentoze bolj od heksoz. Maillardova reakcija ne poteka z nereducirajočimi sladkorji (npr. manitolom, saharozo) (12, 13).

Z Maillardovo reakcijo poimenujemo skupek več reakcij. Poenostavljeno reakcijsko shemo Maillardove reakcije po Hodge-u prikazuje slika 3 (14). Shemo lahko razdelimo v tri stopnje. V začetni stopnji poteče kondenzacija med karbonilno skupino (aldehidom ali ketonom iz reducirajočega sladkorja) in amino skupino. Nastali produkt je N-substituiran glikozilamin. Sledi Amadorijeva premestitev, t. j. izomerizacija aldozaminov v ketozamine oz. ketozaminov v aldozamine. Amadorijeva premestitev je ključna stopnja Maillardove

reakcije. Sledijo reakcije dehidracije, 1,2-enolizacije, fragmentacije sladkorjev, razpada aminokislin in druge. Zadnja stopnja obsega reakcije aldolne kondenzacije, polimerizacije, tvorbe S-, N- in O- heterociklov in tvorbo melanoidinov, rjavo obarvanih produktov (8, 9, 10).



Slika 3: Poenostavljen prikaz Maillardove reakcije po Hodgu (14)

Potek reakcij in s tem vrsta in količina nastalih produktov so odvisni tudi od reakcijskih pogojev, predvsem temperature in pH. Reakcija poteče hitreje pri povišani temperaturi in višjih vrednostih pH. Kvantifikacija in identifikacija nastalih produktov je zelo zahtevna (11). Primer sklopljene analitske tehnike za detekcijo hlapnih produktov Maillardove reakcije, ki nastanejo med laktozo in sekundarnim aminom v fluoksetinu, je plinska kromatografija z masno spektrometrijo (GC/MS) (13). Primer za detekcijo produktov Amadorijeve premestitve, ki nastajajo med laktozo in primarnim aminom v hidroklortiazidu, je sklopljena tehnika tekočinska kromatografija z masno spektrometrijo in protonsko magnetno resonanco (LC-MS, ¹H NMR) (12).

1.3. STABILNOSTNI TESTI

Stabilnostni testi so testiranja, namenjena pridobivanju informacij o stabilnosti farmacevtskega izdelka z namenom opredeliti njegov rok uporabnosti in rok utilizacije za določeno ovojnino pri določenih pogojih shranjevanja. Rok uporabnosti je časovno obdobje, v katerem se pričakuje, da zdravilo ostaja znotraj potrjenih specifikacijskih mej roka uporabnosti pod pogojem, da se shranjuje pod pogoji, navedenimi na nalepki v predlagani embalaži (15). Rok utilizacije je časovno obdobje, znotraj katerega se lahko uporabi rekonstituiran produkt ali končna zdravilna oblika v odprtem, večodmernem vsebniku (16). Osnovni namen stabilnostnih testov je torej ugotoviti, kako se spreminja učinkovina ali produkt s časom pod pogoji, kot so temperatura, vlažnost, svetloba. Namenjena so tudi določitvi roka retestiranja za učinkovino in opredelitvi priporočenih pogojev shranjevanja zdravila. Rok retestiranja je časovno obdobje, v katerem se predvideva, da je učinkovina znotraj specifikacijskih mej in se lahko uporabi za izdelavo končnega izdelka pod pogojem, da se ustrezno shranjuje (15).

Stabilnostno testiranje obsega tri vrste testov, in sicer stresne, pospešene in dolgoročne teste. Stresno testiranje, ki se nanaša na samo učinkovino, se izvaja v ostrih pogojih, ki lahko bistveno vplivajo na stabilnost učinkovine. Smoter stresnih testov je opredeliti intrinzično stabilnost učinkovine, razpadne mehanizme in razpadne produkte in podati stališče o ustreznosti stabilnostno-indikativne metode. Pospešeno testiranje se izvaja v manj ostrih pogojih kot stresno testiranje. Ločimo dva tipa pospešenih testov: testi v formalnih študijah (namenjenih za registracijo zdravil) in testi v okviru razvoja zdravil. Namen pospešenih testov v formalnih študijah je dokazovanje odpornosti učinkovine in izdelka na odstopa od ustreznih pogojev, namen pospešenih testov v okviru razvoja pa hitrejše napovedovanje obstojnosti pri normalnih pogojih shranjevanja. Dolgoročno testiranje se izvaja v okviru predvidenih pogojev shranjevanja (temperatura, vlaga) glede na rok uporabnosti in rok retestiranja (15).

1.3.1. STRESNO TESTIRANJE

Stresno testiranje učinkovine se izvaja pod ostrejšimi pogoji kot pospešeno testiranje z namenom ugotoviti intrinzično stabilnost učinkovine. Stresno testiranje izdelka je testiranje, ki se izvaja pod ostrimi pogoji in vključuje fotostabilnostne teste in druge specifične teste (17). Stresno testiranje lahko poteka v raztopini in/ali trdnem stanju. Običajno se izvaja na eni seriji učinkovine in vključuje pogoje, pri katerih ugotavljamo termolitično, hidrolitično, oksidativno in fotolitično razgradnjo učinkovine in produkta. Stresno testiranje ni del uradne stabilnostne študije (18). Farmacevtske družbe običajno opravijo stresne teste že v dobi predformulacije. Informacije, pridobljene iz stresnih testov, so lahko v pomoč pri izboru ustreznih pomožnih snovi pri razvoju formulacije, načinu proizvodnje, izbiri ovojnine (17, 19).

Namen stresnega testiranja je:

- ugotavljanje razpadnih mehanizmov učinkovine in izdelka,
- ugotavljanje strukture razpadnih produktov,
- razlikovanje razpadnih produktov, ki so posledica učinkovine, od razpadnih produktov, ki so posledica pomožnih snovi,
- ugotavljanje intrinzične stabilnosti učinkovine,
- razvoj in validacija stabilnostno-indikativne metode,
- ugotavljanje termolitičnih, hidrolitičnih, oksidativnih in fotolitičnih mehanizmov razpada (15).

ICH smernice zelo splošno opredeljujejo parametre stresnega testiranja. Smernice priporočajo, naj se stresno testiranje izvaja na eni seriji učinkovine. Nadalje priporočajo, da stresno testiranje vključuje parameter temperature in vlažnosti. Temperatura naj bi bila za 10 °C višja kot pri pospešenih testih, vlažnost pa večja ali enaka 75 % relativne vlažnosti. Stresno testiranje naj bi obsegalo tudi testiranje občutljivosti učinkovine za oksidacijo, fotolitični razpad in hidrolitični razpad v širokem pH območju v primeru raztopine ali suspenzije (15).

Zgornje smernice zelo ohlapno predlagajo pogoje stresnega testiranja. Pogosto vprašanje je, kako ostri naj bodo izbrani pogoji. Ustrezno izbrani pogoji so ključni za uspešno izvedbo stresnega testiranja. Preostri stresni pogoji so neustrezni, ker lahko vodijo do nastanka sekundarnih razpadnih produktov. Sekundarni razpadni produkti niso značilni za normalne pogoje shranjevanja in onemogočajo razvoj primerne stabilnostno-indikativne metode (18). Prav tako niso ustrezni preblagi stresni pogoji, ker ne prikažejo značilne razgradnje poti in relevantnih razpadnih produktov (17). Izbira ustreznih pogojev je najzahtevnejša za slabo topne učinkovine in za zelo stabilne učinkovine (18).

Klick in sod. (17) predlagajo bolj specifična priporočila za izbiro ustreznih pogojev. Ustrezno izbrani pogoji so tisti, ki vodijo v namenski razpad učinkovine in predvidijo pravi mehanizem razpada. Učinkovina naj bi razpadla v relevantne razpadne produkte (preglednica I). Stresni pogoji naj bi povzročili razpad učinkovine v obsegu 5-15 %. Ko je želen obseg razpada zdravilne učinkovine dosežen, bi stresno testiranje zaključili. Stresno testiranje naj ne bi trajalo dlje od treh mesecev (17).

Preglednica I: Značilnosti glede na izbrane pogoje stresnega testiranja (17)

Kategorija	Razlaga
blagi	ni značilne razgradnje, zato ni relevantnih razpadnih produktov
neustrezni	precejšen delež razgradnje (< 15 %), kljub temu ni relevantnih razpadnih produktov
ustrezni	precejšen delež razgradnje (< 15 %) in vsaj en ali vsi razpadni produkti
preostri	15-100 % razgradnja in vsaj en relevanten razpadni produkt
mного preostri	15-100 % razgradnja, kljub temu ni relevantnih razpadnih produktov

1.3.1.1. STABILNOSTNO-INDIKATIVNA METODA

Za analizo vzorcev, ki smo jih izpostavili stabilnostnim testom, uporabljamo stabilnostno-indikativne metode (SIM). SIM je validirana, kvantitativna analitska metoda, ki je sposobna zaznati spremembe lastnosti učinkovine ali farmacevtske oblike s časom. SIM točno meri vsebnost učinkovine, brez interferenc razpadnih produktov, nečistot, pomožnih snovi ali drugih potencialnih nečistot. Torej SIM mora biti validirana, specifična, ponovljiva, kvantitativna metoda, ki omogoča ugotavljanje fizikalnih, kemijskih in mikrobioloških sprememb s časom. Najpogosteje se kot SIM uporablja tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (19).

2. NAMEN

Namen diplomskega dela je ovrednotiti vpliv placebo plasti na razpadnost, profil raztapljanja in stabilnost modelne učinkovine v tabletah. Vplive bomo preučevali na dvoplastnih tabletah in sistemih dveh enoplastnih tablet. Za namen stabilnostnih študij bomo izdelali tudi komprimete.

Dvoplastne tablete bomo izdelali z zaporednim stiskanjem placebo plasti in plasti z modelno učinkovino. Plast z modelno učinkovino bo v direktnem stiku s placebo plastjo preko stične površine. Zanimal nas bo vpliv placebo plasti na plast z modelno učinkovino v dvoplastni tableti in v ločenem sistemu vpliv placebo enoplastne tablete na enoplastno tableto z modelno učinkovino, ki bo v njeni neposredni bližini. Odzive merjenih parametrov za serije dvoplastnih tablet bomo primerjali z odzivi za sisteme dveh enoplastnih tablet. Da bi zagotovili primerljivost dvoplastnih tablet s sistemi dveh enoplastnih tablet, bomo vse tablete izdelali na način, da bodo imele enako poroznost in primerljivo trdnost. V komprimatih bo placebo granulat pomešan z granulatom z učinkovino, zato bo med njima največja stična površina. Komprimete bomo izdelali pri najmanjši sili, ki jo bomo uporabili za izdelavo tablet.

Za namen vrednotenja vpliva pH potenciala placebo plasti na modelno učinkovino bomo izdelali sedem placebo granulatov in en granulat z modelno učinkovino. Granulate bomo pripravili s tehnologijo z vrtinčenjem. Placebo granulate bomo izdelali tako, da bo njihova vodna suspenzija (25 % m/m deleža) imela kisle, nevtralne in bazične pH vrednosti. V območju kislih pH vrednosti bomo izdelali tri granulate s pH vrednostmi okrog 2, 4 in 6 s polnilom manitol. V nevtralnem in bazičnem območju bomo izdelali po dva granulata s pH vrednostmi okrog 7 in 12 s polnili manitol in laktoza. Namen izdelave dveh serij granulatov v nevtralnem in bazičnem območju, ki se razlikujeta le po polnilu, bo vrednotenje vpliva vrste polnila na stabilnost sistema.

Izdelanim granulatom bomo dodali drsila in tako pripravili zmesi za tabletiranje. Granulate in zmesi za tabletiranje bomo ovrednotili s parametri, pomembnimi za nadaljnji proces tabletiranja. Določili bomo porazdelitev velikosti delcev s sejhalno analizo in pretočne

lastnosti z metodami nasipnega kota, pretočnega časa in Haussnerjevega razmerja oz. Carr-ovega indeksa. Granulatom in zmesem za tabletiranje bomo pomerili tudi vsebnost vlage.

Iz zmesi za tabletiranje bomo izdelali enoplastne in dvoplastne tablete ter komprimite. Izdelane tablete bomo vrednotili po dvajsetih dneh od izdelave s preskusi enakomernosti mase, enakomernosti trdnosti, enakomernosti vsebnosti modelne učinkovine, razpadnosti, testi raztapljanja, stopnjo močenja, z meritvami velikosti tablet in z izračuni za natezno trdnost in poroznost.

Test razpadnosti bomo izvedli pri dveh temperaturah, pri 37 °C in 25 °C. Za dodatno temperaturo 25 °C smo se odločili zaradi načina zaužitja tablete – tableta se spije s kozarcem hladne vode. Test raztapljanja bomo iz enakega razloga izvedli pri temperaturi 25 °C.

Stabilnost modelne učinkovine v enoplastnih in dvoplastnih tabletah ter komprimatih bomo vrednotili z metodo stresnega testiranja. Določali bomo vsebnost glavne nečistote B in celokupnih nečistot po dveh mesecih od izdelave. Prisotnost melanoidinov bomo vrednotili kvalitativno s slikanjem enoplastnih in dvoplastnih tablet ob izdelavi, po dveh tednih in po dveh mesecih od izdelave.

3. EKSPERIMENTALNO DELO

3.1. MATERIALI

Za izdelavo tablet smo uporabili modelno učinkovino in naslednje pomožne snovi:

- **polnila:**

manitol (kontrolna št.: UE9157),

laktoza (kontrolna št.: UE7497),

- **veziva:**

polivinilpirolidon (kontrolna št.: UF0081),

hidroksipropil celuloza (kontrolna št.: UE9069),

- **drsila:**

magnezijev stearat (kontrolna št.: UE5790),

natrijev stearil fumarat (kontrolna št.: UD2219),

koloidni silicijev dioksid (kontrolna št.: UE1115),

- **sredstva za uravnavanje pH vrednosti:**

citronska kislina (kontrolna št.: UD2906),

trinatrijev citrat dihidrat (kontrolna št.: UD9055),

natrijev hidroksid (kontrolna št.: UE0519),

meglumin (kontrolna št.: UE2905).

3.2. NAPRAVE

Pri diplomskem delu smo uporabljali naslednje naprave:

- analizna tehtnica Excelence XS205, Mettler Toledo, Švica;
- analizna tehtnica AG245, Mettler Toledo, Švica;
- pH meter SevenMulti, Mettler Toledo, Švica;
- magnetno mešalo z grelcem IKA RCT basic, IKA Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Nemčija;
- naprava za granuliranje GPCG-3 fluid bed granulator, Glatt GmbH, Nemčija;
- naprava za merjenje vlage HR73, Mettler Toledo, Švica;
- naprava za določanje zbitega volumna Jet Stampfvolumeter STAV 2003, Nemčija;
- naprava za določanje pretočnosti Pharma Test PTG-S3, Sartorius, Nemčija;
- laboratorijski sejalek, 200LS-N, Hosokawa Alpine, Nemčija;
- hidravlična tabletirka, SP 300, Kilian (IMA), Nemčija;
- naprava za merjenje trdnosti tablet, Vanderkap[®], VK 200 Tablet hardness tester, Varian, ZDA;
- naprava za test raztapljanja (USP 2), VK 7000, Vankel, ZDA; avtomatski vzorčevalnik, VK 8000, Vankel, ZDA;
- sistem HPLC Agilent 1100 Series, Agilent Technologies Inc., ZDA;
- centrifuga Centric 322A, Tehnica, Slovenija;
- naprava za razpadnost Erweka ZT 301, Erweka, Nemčija;
- helijev piknometar AccuPyc 1330, Micromeritics, ZDA;
- naprava za merjenje stičnega kota Drop Shape Analysis System, DSA 100, Contact Angle Meter, Krüss, Nemčija.

3.3. METODE DELA

3.3.1. IZDELAVA GRANULATA S POSTOPKOM VLAŽNEGA GRANULIRANJA

Izdelali smo placebo granulate s pH vrednostmi v vseh treh pH območjih (pH vrednost smo določili 25 % vodni suspenziji izdelanih zrn.). V kislem območju smo pripravili tri različne granulate s pH vrednostmi 2, 4 in 6 z manitolom kot polnilom. V nevtralnem pH območju smo izdelali dva granulata s pH vrednostmi 7-8, enega z manitolom in enega z laktozo kot polnilom. V bazičnem območju smo izdelali dva granulata s pH vrednostmi 12-13, enega z manitolom in enega z laktozo kot polnilom.

Raztopino za granuliranje smo pripravili tako, da smo v 250 mL prečiščene vode ob stalnem mešanju na magnetnem mešalu raztopili predpisano količino polivilpirolidona. Raztopini smo dodali pH modifikatorje: citronsko kislino in trinatrijev citrat dihidrat pri izdelavi placebo kislih granulotov, meglumin in natrijev hidroksid pri izdelavi placebo bazičnih granulotov. Placebo nevtralna granulata smo izdelali brez dodatka pH modifikatorjev. Pripravljenim raztopinam za granuliranje smo pomerili pH vrednosti in jim določili fizikalne lastnosti.

Granulate smo izdelali na napravi GPCG-3 fluid bed granulatorju proizvajalca Glatt. Natehtali smo predpisano količino polnila, manitola ali laktoze, in ga prenesli v procesno komoro na napravi za granuliranje. Granulate smo izdelali s tehnologijo z vrtinčenjem z uporabo procesne komore z razprševanjem od zgoraj. Pred pričetkom dela smo zrak v sistemu za granuliranje segreli na 60 °C in ga osušili oz. ovlažili na 2 g vlage/kg zraka. Pretok zraka smo nastavili na 40 %, stresanje filtrov 3x/20". Skozi binarno šobo velikosti 1,2 mm smo s hitrostjo črpalke 6 obratov/minuto pod tlakom 3 bare razprševali pripravljeno raztopino za granuliranje na delce polnila, ki so potovali s tokom zraka v smeri od perforirane plošče proti šobi. Po končanem razprševanju raztopine za granuliranje smo dodatno razprševali še 50 mL prečiščene vode za spiranje sistema. Granulat smo sušili pri 42 °C 5 minut do predpisane vsebnosti vlage 1-2 %.

Nastali granulati smo stehali in presejali (potisnili) skozi sito mesh 30 (velikost odprtín 600 μm). Granulatu smo pomerili vsebnost vlage.

Uporabili smo predhodno izdelan granulati z učinkovino. Granulati z učinkovino je poleg modelne učinkovine vseboval polnilo manitol, vezivo hidroksipropil celulozo in barvilo železov oksid.

3.3.2. VREDNOTENJE USTREZNOSTI GRANULATA

3.3.2.1. VLAGA

Na napravo za določanje izgube mase pri sušenju smo natehtali 5-10 g granulata. Granulati smo sušili 5 min pri 105 °C. Po 5 min smo odčitali izgubo mase pri sušenju, ki smo jo pripisali vsebnosti vlage v granulatu. Rezultat smo podali v odstotkih.

3.3.2.2. PRETOČNE LASTNOSTI

Pretočne lastnosti smo granulatu določili z metodami nasipnega kota, pretočnega časa in kompresibilnostnega faktorja (Carr-ovega indeksa) oz. Hausnerjevega razmerja.

3.3.2.2.1. PRETOČNI ČAS

Pretočni čas smo določali po farmakopejskem testu za pretočnost – 2.9.16. Flowability, Ph. Eur. 7th Ed. V lij z zaprtim izlivom velikosti izliva 1 (10 mm) na napravi za določanje pretočnosti smo stresli 100 g granulata. Hitrost mešanja smo nastavili na 15 obratov/minuto. Izliv smo odprli in merili pretočni čas od trenutka, ko se pretok prične, do trenutka, ko se pretoči ves granulati. Pretočni čas smo merili s pomočjo snemalne naprave. Rezultate smo podali v sekundah in desetinkah sekunde na 100 g granulata.

Farmakopeja pretočnih lastnosti na podlagi pretočnega časa ne klasificira v razrede, ker je pretok v veliki meri odvisen od načina izvedbe poskusa. V splošnem velja, da daljši kot je pretočni čas, slabše pretočne lastnosti ima granulat.

3.3.2.2.2. NASIPNI KOT

Merjenje nasipnega kota smo izvajali sočasno z merjenjem pretočnega časa na napravi za določanje pretočnosti Pharma Test PTG-S3. Snemalna naprava je, potem ko je ves granulat stekel skozi lij, pomerila nasipni kot, t. j. kot, ki ga oklepa stranica stožca z osnovno ploskvijo. Nasipni kot smo pomerili vsem serijam izdelanega granulata. Rezultate smo podali v stopinjah.

Velikost nasipnega kota je odvisna od sile trenja med delci granulata. Pri granulat z dobrimi pretočnimi lastnostmi je prisotna manjša sila trenja med pretokom delcev. Dobro pretočen granulat zavzame večjo ploščino osnovne ploskve, zato tvori nižji stožec, kar se odrazi v manjšem nasipnem kotu. Farmakopeja deli pretočne lastnosti v odvisnosti od izmerjenega nasipnega kota v sedem razredov. Podani so v preglednici II.

Preglednica II: Pretočne lastnosti v odvisnosti od izmerjenega nasipnega kota (°) po Ph. Eur. 7th Ed.

Pretočne lastnosti	Nasipni kot (°)
odlične	25-30
dobre	31-35
zmerne	36-40
sprejemljive	41-45
slabe	46-55
zelo slabe	56-65
zelo, zelo slabe	> 65

3.3.2.2.3. KOMPRESIBILNOSTNI FAKTOR IN HAUSNERJEVO RAZMERJE

Pretočne lastnosti smo ocenili tudi na podlagi izračunanega kompresibilnostnega faktorja in Hausnerjevega razmerja. Kompresibilnostni faktor in Hausnerjevo razmerje smo izračunali iz pomerjenih nasipnih in zbitih volumnov. Nasipni in zbiti volumen smo določili po farmakopejskem testu za nasipni volumen – 2.9.15. Apparent volume, Ph. Eur. 7th Ed. Starirali smo 250 mL merilni valj in vanj natehtali 100 g granulata. Odčitali smo nasipni volumen. Rezultat smo podali v mL. Granulat smo pretresli v merilni valj na mehanskem stresalniku in stresali s 1250 udarci. Odčitali smo zbiti volumen. Rezultat smo podali v mL.

Na podlagi podatkov za nasipni in zbiti volumen smo izračunali nasipno in zbito gostoto po naslednjih enačbah.

Nasipna gostota:

$$\rho_n = \frac{m_g}{V_n}$$

/enačba 2/

ρ_n – nasipna gostota (g/cm³)

m_g – masa granulata (g)

V_n – nasipni volumen (cm³)

Zbita gostota:

$$\rho_z = \frac{m_g}{V_z}$$

/enačba 3/

ρ_z – zbita gostota (g/cm³)

m_g – masa granulata (g)

V_z – zbiti volumen (cm³)

Na podlagi pomerjenih nasipnih in zbitih volumnov ali izračunanih nasipnih in zbitih

gostot smo izračunali kompresibilnostni faktor po enačbi:

$$C = \frac{(V_n - V_z)}{V_n} \times 100 = \frac{(\rho_z - \rho_n)}{\rho_z} \times 100$$

/enačba 4/

C – kompresibilnostni faktor (%)

V_n – nasipni volumen (mL)

V_z – zbiti volumen (mL)

ρ_z – zbita gostota (g/mL)

ρ_n – nasipna gostota (g/mL)

Spremembo v pretočnih lastnostih granulata opazimo pri vrednostih kompresibilnostnega faktorja 20-21 %. Pri vrednostih večjih od 20-21 % opazimo slabše pretočne lastnosti, pri manjših vrednostih pa boljše pretočne lastnosti (20).

Hausnerjevo razmerje smo izračunali po enačbi:

$$H = \frac{V_n}{V_z} = \frac{\rho_z}{\rho_n}$$

/enačba 5/

H – Hausnerjevo razmerje

V_n – nasipni volumen (mL)

V_z – zbiti volumen (mL)

ρ_z – zbita gostota (g/cm³)

ρ_n – nasipna gostota (g/cm³)

Večja kot je sprememba volumna oz. gostote po stresanju, večji je kompresibilnostni faktor oz. Hausnerjevo razmerje, slabše so pretočne lastnosti. Farmakopeja deli pretočne lastnosti na podlagi kompresibilnostnega faktorja oz. Hausnerjevega razmerja v sedem razredov. Prikazani so v preglednici III.

Preglednica III: Opredelitev pretočnih lastnosti glede na vrednost kompresibilnostnega faktorja in Hausnerjevega razmerja po Ph. Eur. 7th Ed.

Kompresibilnostni faktor (%)	Pretočne lastnosti	Hausnerjevo razmerje
1-10	odlične	1.00-1.11
11-15	dobre	1.12-1.18
16-20	zmerne	1.19-1.25
21-25	sprejemljive	1.26-1.34
26-31	slabe	1.35-1.45
32-37	zelo slabe	1.46-1.59
> 38	zelo, zelo slabe	> 1.60

3.3.2.3. PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV GRANULATA

Porazdelitev velikosti delcev granulata smo določali s sejalno analizo. Analizo smo izvajali po farmakopejskem testu 2.9.12. Sieve test na laboratorijskem sejalniku. Granulat smo sejali skozi sita z velikostjo odprtín 71, 125, 250, 500 in 710 μm . Na stresalnik smo posamično namestili sita po naraščajoči velikosti odprtín. Sito z najmanjšo velikostjo odprtín smo starirali in nanj zatehtali 20 g granulata. Sito smo pričvrstili na vibracijski stresalnik z odsesavanjem in pokrili s pokrovom. Stresali smo 180 sekund pri maksimalni amplitudi in podtlaku 2000 Pa. Po stresanju smo sito z granulatom ponovno stehtali. Ostanek granulata smo prenesli na naslednje sito. Tako smo nadaljevali do zadnjega sita z največjimi odprtínami. Maso frakcije posameznega velikostnega razreda smo izračunali iz razlike med začetno in končno maso sita. Rezultate smo podali z masnimi deleži posameznih velikostnih frakcij. Porazdelitev velikosti granulata smo prikazali v obliki histograma.

3.3.3. IZDELAVA ZMESI ZA TABLETIRANJE IN KOMPAKTIRANJE

Zmesi za tabletiranje smo izdelali z namenom, da izboljšamo pretočne lastnosti granulata. Za izdelavo placebo zmesi smo uporabili kombinacijo hidrofobnega in hidrofilnega drsila. Kot hidrofoбно drsilo smo uporabili magnezijev stearat, kot hidrofilno drsilo natrijev stearilfumarat. Magnezijev stearat ima vlogo maziva, antiadheziva in pravega drsila. Natrijev stearil fumarat ima vlogo pravega drsila in maziva. Za izdelavo zmesi z učinkovino smo ravno tako uporabili kombinacijo hidrofobnega in hidrofilnega drsila: koloidni silicijev dioksid kot hidrofoбно drsilo in natrijev stearil fumarat kot hidrofilno drsilo. Koloidni silicijev dioksid ima vlogo pravega drsila (2).

Zmesi za tabletiranje smo izdelali tako, da smo drsila presejali skozi sito mesh 30 (600 µm). V vrečko smo natehtali predpisano količino granulata in drsil. Vsebinsko vrečke smo homogeno premešali. Oznake zmesi za tabletiranje smo podali v preglednici IV. Zmesi za izdelavo homogenih komprimatov smo izdelali s kombinacijo zmesi za tabletiranje. V vrečki smo pomešali placebo zmes in zmes z učinkovino v razmerju mas, kot je v dvoplastni tableti (1,067: 1,000).

Preglednica IV: Oznake zmesi za tabletiranje s pripadajočimi pH vrednostmi in vrsto polnila

Zmes za tabletiranje	Oznaka zmesi	Želen pH 25 % suspenzije zrn	Polnilo
zmes z učinkovino	Z-U	7	manitol
placebo kisl 1	PZ-02K	2	manitol
placebo kisl 2	PZ-04K	4	manitol
placebo kisl 3	PZ-06K	6	manitol
placebo nevtralna 1	PZ-NM	7	manitol
placebo nevtralna 2	PZ-NL	7	laktoza
placebo bazična 1	PZ-BM	13	manitol
placebo bazična 2	PZ-BL	13	laktoza

3.3.4. VREDNOTENJE USTREZNOSTI ZMESI ZA TABLETIRANJE

Zmesi za tabletiranje smo vrednotili z enakimi parametri, kot so opisani v poglavju Vrednotenje ustreznosti granulata.

3.3.5. TABLETIRANJE

Tablete smo izdelali ročno na tabletirki na udarec. Izdelali smo 320 mg placebo enoplastne tablete, 300 mg enoplastne tablete z učinkovino in 620 mg dvoplastne tablete. Za namen stabilnostnih študij smo izdelali tudi 620 mg komprimatov. Izdelali smo po štirideset tablet vsake serije in po 12 komprimatov vsake serije. Izdelali smo okrogle tablete s pečati premera $\phi = 12$ mm in posnetim robom. Izdelane tablete so imele po elastični relaksaciji enako poroznost in primerljivo trdnost. Pri vseh izdelanih tabletah smo želeli doseči poroznost tablete $22 \% \pm 2 \%$.

Enoplastne tablete smo izdelali tako, da smo natehtali 300 mg zmesi z učinkovino oz. 320 mg placebo zmesi za tabletiranje na papirnat čolniček. Zatehto smo kvantitativno prenesli v matrično vdolbino. Matrično vdolbino smo polnili pri najnižji legi spodnjega pečata in najvišji legi zgornjega pečata. Tableto smo stisnili v t.i. koračnem načinu tabletiranja pri hitrosti stiskanja 35 tbl./min. Ko se je spodnji pečat bližal najnižji legi, zgornji pa najvišji, smo tableto odstranili iz tabletirke. Tableta je zaradi elastične relaksacije v radialni smeri ostala nad matrično vdolbino. Deset minut po izdelavi smo tableti pomerili maso, debelino in premer ter izračunali poroznost. Ustrezno poroznost smo iskali s spreminjanjem odmika zgornjega pečata. Odmik spodnjega pečata med tabletiranjem in kompaktiranjem nismo spreminjali. Odmik spodnjega pečata je bil vedno 15,00 mm. Poleg poroznosti smo beležili tudi silo stiskanja na zgornjem pečatu. Ko so tri tablete zapovrstjo izkazovale želeno poroznost $22 \% \pm 2 \%$, smo izdelali po štirideset tablet vsake serije.

Dvoplastne tablete smo izdelali pri enakem odmiku spodnjega pečata kot enoplastne tablete, t. j. 15,00 mm. Zgornji pečat smo nastavili v položaj, da je izdelana dvoplastna tableta izkazala želeno poroznost $22 \% \pm 2 \%$. Na papirnate čolničke smo natehtali po 320

mg placebo zmesi in 300 mg zmesi z učinkovino. V matrično vdolbino smo kvantitativno prenesli zatehto prve plasti, to je zatehta s placebo zmesjo. Površino prve plasti smo poravnali in stisnili ročno z namensko izdelanim orodjem, ki se prilega obliki matrične odprtine. Na prvo plast smo kvantitativno prenesli zatehto druge plasti, t. j. zatehta zmesi z učinkovino. Stisnili smo 620 mg tableto. Pri iskanju ustreznega odmika zgornjega pečata smo postopali enako, kot smo opisali v zgornjem odstavku za primer enoplastnih tablet.

Za namen stabilnostnih študij smo izdelali 620 mg komprimat. Na papirnate čolničke smo natehtali po 620 mg zmesi (mešanica placebo zmesi in zmesi z učinkovino). Pri komprimatih nismo zasledovali enake poroznosti, temveč smo jih stisnili pri najnižji sili, pri kateri so bile izdelane tablete, t. j. $5,8 \text{ kN} \pm 1 \text{ kN}$. Sestave enoplastnih in dvoplastnih tablet in komprimatov smo podali v preglednici V.

Preglednica V: Oznake in sestave serij enoplastnih tablet, dvoplastnih tablet in komprimatov (Opisi oznak plasti so podani v preglednici IV.)

Enoplastne tablete		Dvoplastne tablete			Komprimati	
serija	plast	serija	1.plast	2.plast	serija	plast
1plK1	PZ-02K	2plK1	PZ-02K	Z-U	kK1	PZ-02K + Z-U
1plK2	PZ-04K	2plK2	PZ-04K	Z-U	kK2	PZ-04K + Z-U
1plK3	PZ-06K	2plK3	PZ-06K	Z-U	kK3	PZ-06K + Z-U
1plNM	PZ-NM	2plNM	PZ-NM	Z-U	kNM	PZ-NM + Z-U
1plNL	PZ-NL	2plNL	PZ-NL	Z-U	kNL	PZ-NL + Z-U
1plBM	PZ-BM	2plBM	PZ-BM	Z-U	kBM	PZ-BM + Z-U
1plBL	PZ-BL	2plBL	PZ-BL	Z-U	kBL	PZ-BL + Z-U
1plU	Z-U					

3.3.6. VREDNOTENJE FARMACEVTSKO-TEHNOLOŠKIH PARAMETROV TABLET

3.3.6.1. ENAKOMERNOST MASE

Test enakomernost mase smo izvedli po farmakopejskem predpisu za enakomernost mase enoodmernih farmacevtskih oblik – 2.9.5. Uniformity of mass of single-dose preparations, Ph. Eur. 7th Ed. Posamično smo stekali dvajset naključno izbranih tablet vsake serije. Izračunali smo povprečno maso tablet in odstotek odstopanja od povprečne mase za vsako tableto. Farmakopejski predpis za tablete, težje od 250 mg, določa, da največ dve posamezni masi lahko odstopata od povprečne mase za več kot 5 %, nobena masa pa ne sme odstopati za več kot 10 %. Rezultate smo podali s povprečno, najmanjšo in največjo maso v miligramih in odstotki odstopanja od povprečne mase.

3.3.6.2. VELIKOST IN TRDNOST TABLET

Naključnim desetim tabletam iz vsake serije smo določili premer in debelino s kljunastim merilom. Rezultate smo podali s povprečno, najmanjšo in največjo vrednostjo v milimetrih.

Preskus trdnosti tablet smo izvedli po farmakopejskem predpisu za trdnost tablet – 2.9.8. Resistance of crushing of tablets, Ph. Eur. 7th Ed. – na napravi VanKel 200 Tablet Hardness Tester. Zaradi omejenega števila vzorcev smo trdnost določili šestim tabletam in ne desetim, kot je predpisano v farmakopeji. Rezultate smo podali s povprečno, najmanjšo in največjo silo v N.

Izračunali smo tudi natezno trdnost. Natezna trdnost ocenjuje silo na enoto površine, ki je potrebna, da se tableta zlomi. Natezna trdnost je za razliko od navadne trdnosti bolj osnovna meritev mehanske trdnosti tablete in upošteva geometrijo in velikost tablete (4). Za okrogle tablete z ravno zgornjo in spodnjo ploskvijo se natezna trdnost izračuna po naslednji enačbi:

$$\sigma = \frac{2 \times F}{\pi \times 2r \times d}$$

/enačba 6/

 σ – natezna trdnost

F – sila, potrebna da se tableta zlomi

2r – premer tablete

d – debelina tablete

Za tablete z neravnimi površinami je v enačbi potrebno upoštevati še krivinske radije (2).

3.3.6.3. IZRAČUN POROZNOSTI PO 20 DNEH OD IZDELAVE TABLET

Poroznost tablet smo določili naključnim šestim tabletam vsake serije po dvajsetih dneh od izdelave. Za izračun poroznosti smo po dvajsetih dneh pomerili debelino in premer tablet, maso tablet, pravi volumen zmesi za tabletiranje. Izračunali smo pravo gostoto zmesi za tabletiranje in gostoto tablete.

Debelino in premer tablet smo pomerili s kljunastim merilom. Rezultate smo podali v milimetrih. Tablete smo tehtali in maso podali v mg. Iz meritev debeline, premera in mase smo izračunali gostoto tablet po enačbi:

$$\rho_{tbl} = \frac{m_{tbl}}{\pi \times r^2 \times d}$$

/enačba 7/

 ρ_{tbl} – gostota tablete (g/cm³) m_{tbl} – masa tablete (g)

r – polmer tablete (cm)

d – debelina tablete (cm)

Pravi volumen zmesi za tabletiranje smo določili s helijevim piknometrom. V celico za

vzorec smo vložili stehtan vzorec zmesi za tabletiranje. Zaprli smo ventile in v celico za vzorec spustili znano množino helija. Naprava na osnovi plinskega zakona poda pravi volumen merjenega vzorca v cm^3 . Pravo gostoto zmesi za tabletiranje smo izračunali tako, da smo delili zatehto vzorca s pravim volumnom. Rezultat smo podali v g/cm^3 .

Enačba za izračun prave gostote:

$$\rho_p = \frac{m_{vz}}{V_p}$$

/enačba 8/

ρ_p – prava gostota (g/cm^3)

m_{vz} – masa vzorca (g)

V_p – pravi volumen (cm^3)

Poroznost tablet smo izračunali po naslednji enačbi:

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{\rho_{tbl}}{\rho_p}\right) \times 100$$

/enačba 9/

ε – poroznost (%)

ρ_{tbl} – gostota tablete (g/cm^3)

ρ_p – prava gostota (g/cm^3)

3.3.6.4. DOLOČITEV ENAČBE UMERITVENE PREMICE

Koncentracijo modelne učinkovine smo določali s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti z uporabo UV detektorja pri valovni dolžini 225 nm. Predhodno smo določili enačbo umeritvene premice.

Za izdelavo umeritvene premice smo pripravili standardno raztopino modelne učinkovine. Natehtali smo 28 mg standarda modelne učinkovine s točnostjo 0,5 mg. Natehto smo kvantitativno prenesli v 1000 mL bučko in z bidestilirano vodo bučko dopolnili do oznake.

Standard modelne učinkovine smo raztapljali 2 uri z intenzivnim mešanjem na magnetnem mešalu. Iz standardne raztopine smo z redčenjem osnovne raztopine pripravili raztopine znanih koncentracij v koncentracijskem območju modelne učinkovine 0,000278-0,027844 mg/mL (preglednica VI).

Preglednica VI: Podatki za izdelavo umeritvene premice: redčitve osnovne raztopine, masne koncentracije raztopin po redčenju osnovne raztopine, pripadajoče površine kromatografskih vrhov za učinkovino

Redčitev	γ (mg/mL)	A (mAU×s)
1/100	0,000278	7,1
1/50	0,000557	13,9
1/20	0,001392	34,4
1/10	0,002784	68,7
5/10	0,013922	338,1
standardna raztop.	0,027844	668,7

Raztopine za določitev enačbe umeritvene premice smo centrifugirali 10 min na 3500 obratih/minuto. Supernatante smo filtrirali skozi 0,22 μ m membranske filtre. Tako pripravljene raztopine smo polnili v vial. Injicirali smo po 4 μ L vsake od pripravljenih raztopin. Modelno učinkovino smo ločili na predpisani koloni z vnaprej pripravljeno mobilno fazo (MF). Koncentracijo modelne učinkovine smo izmerili z UV detektorjem pri valovni dolžini 225 nm. Kromatografski pogoji so interni podatek podjetja Krka. S pomočjo linearne regresije smo izračunali enačbo umeritvene premice in koeficient korelacije.

Enačba umeritvene premice:

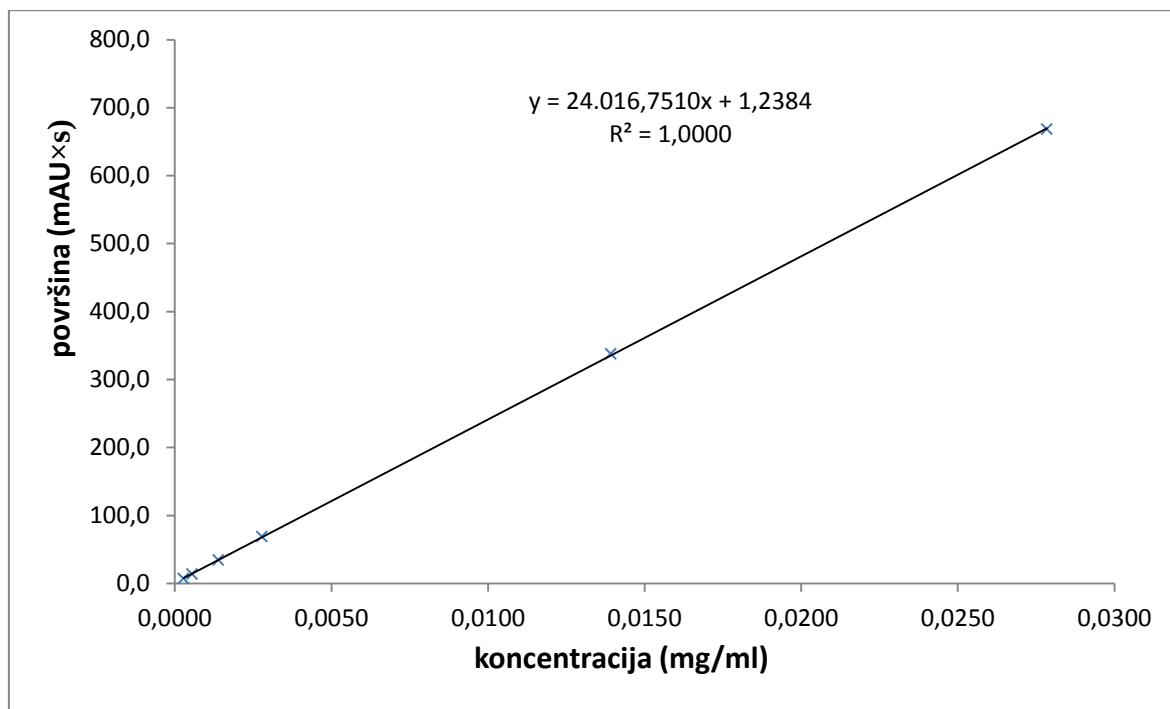
$$A = 24016,7510 \times \gamma + 1,2384$$

/enačba 10/

A – površina pod vrhom modelne učinkovine

γ – koncentracija modelne učinkovine (mg/mL)

Naklon umeritvene premice znaša 24016,7510 mL/mg, odsek na y osi 1,2384, korelacijski koeficient 1,0000.



Slika 4: Grafični prikaz umeritvene premice za modelno učinkovino v vodnem mediju

3.3.6.5. VSEBNOST UČINKOVINE V TABLETAH

Vsebnost učinkovine v tabletah smo analizirali s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti po farmakopejskem predpisu za enakomernost vsebnosti enodoznih farmacevtskih oblik – 2.9.6. Uniformity of content of single-dose preparations, Ph. Eur. 7th Ed. Farmakopejski predpis smo prilagodili v številu analiziranih tablet. Zaradi omejenega števila tablet smo preskus izvajali na treh tabletah vsake serije namesto na desetih.

Analizirano tableto smo prenesli v 250 mL bučko in bučko dopolnili s topilom do oznake. Kot topilo smo uporabili bidestilirano vodo in acetonitril v razmerju 1:1. Vsebino bučke smo raztapljali dve uri z mešanjem na magnetnem mešalu. Raztopino smo centrifugirali 10

min na 3500 obratih/minuto in supernatant filtrirali skozi 0,22 μm filtre. Tako pripravljeno raztopino smo polnili v vialo. Kromatografski pogoji, pri katerih smo določali koncentracijo učinkovine v vzorcu, so bili enaki kot pri izdelavi umeritvene premice.

Rezultate smo podali z najmanjšo, največjo in povprečno vsebnostjo učinkovine v seriji. Podali smo tudi absolutno največje odstopanje vsebnosti (%) od povprečne vsebnosti v seriji. Po farmakopejskem predpisu serija ustreza predpisu enakomernosti vsebnosti, če je vsaka posamezna vsebnost med 85 % in 115 % povprečne vsebnosti.

3.3.6.6. MERJENJE STIČNEGA KOTA IN ČASA PRONICANJA KAPLJEVINE V TABLETO

Pomerili smo začetni stični kot, pri katerem prečiščena voda moči tableto, in čas, ki je potreben, da 2 μL kapljica prečiščene vode ponikne v tableto. Meritev smo izvajali z metodo sedeče kapljice na obeh straneh enoplastnih in dvoplastnih tablet. Meritev smo ponovili trikrat za vsako serijo tablet.

Tableto smo postavili pod mikroskop. S pomočjo mikrobirete smo kanili na tableto 2 μL kapljico prečiščene vode in posneli 40 sekundni film. Film smo analizirali. Določili smo čas, ko kapljica ponikne v tableto. Rezultat smo podali v sekundah. Začetni stični kot smo izmerili s pomočjo »Contact angle« metra. Ko je kapljica na ploskvi tablete zavzela največji radij, smo določili tangento, ki oklepa na gladino kapljevine ob stiku s ploskvijo stični kot. Stični kot smo podali v $^{\circ}$.

3.3.6.7. RAZPADNOST TABLET

Preskus razpadnosti tablet smo izvedli po farmakopejskem predpisu za preskus razpadnosti tablet in kapsul - 2.9.1. Disintegration of tablets and capsules, Ph. Eur. 7th Ed. Razpadnost smo določali na treh tabletah vsake serije dvoplastnih tablet in še na treh sistemih dveh

enoplastnih tablet. Sistem dveh enoplastnih tablet je bil sestavljen iz placebo enoplastne tablete in enoplastne tablete z učinkovino.

Vodno kopel smo segreli na $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Čašo za določanje razpadnosti smo dopolnili z 800 mL prečiščene vode, predhodno segrete na $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po tri tablete vsake serije smo prenesli v cilindre v košarici. Zaradi lepljenja tablet na diske smo test izvajali brez uporabe diskov. Merili smo čas, v katerem je dvoplastna tableta/sistem dveh enoplastnih tablet popolnoma razpadel. Rezultat smo podali v minutah in desetinkah minute.

Zgoraj opisani preskus razpadnosti smo izvedli pri dodatni temperaturi $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, tako da smo temperaturo vodne kopeli in prečiščene vode v čaši za določanje segreli na $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Za dodatno temperaturo $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ smo se odločili zaradi načina zaužitja tablete – tableta se zaužije s kozarcem hladne vode. Pri temperaturi $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ smo izvedli tudi preskus raztapljanja tablet.

3.3.6.8. PRESKUS RAZTAPLJANJA

Preskus raztapljanja tablet smo izvedli po farmakopejskem predpisu za raztapljanje trdnih farmacevtskih oblik – 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms – na napravi z vesli – naprava 2 po USP. Farmakopejski predpis smo prilagodili v dveh postavkah. Preskus smo izvedli pri $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ namesto pri predpisanih $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ zaradi načina zaužitja tablete – tableta se zaužije s kozarcem hladne vode. Zaradi omejenega števila vzorcev smo preskus naredili na treh tabletah namesto na šestih.

Vrednotenim tabletam smo določili maso. Vodno kopel v kadički smo termostatirali na $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. V posode naprave za preskus raztapljanja smo nalili 900 mL medija. Kot medij smo uporabili prečiščeno vodo z namenom, da bi se bolje izrazil vpliv lokalne pH vrednosti placebo plasti na kinetiko raztapljanja modelne učinkovine. Hitrost vrtenja vesel smo nastavili na 50 obratov/minuto in počakali, da se je voda v posodah naprave za preskus raztapljanja segrela na $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ob $t = 0$, t. j. času, ko je imela voda v posodah $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, smo dali v posode tablete. Vzorčili smo po 10 mL medija za

raztapljanje ob naslednjih časovnih točkah: 2, 5, 10, 15, 30, 45 in 60 min. Vzorčenje smo izvajali s pomočjo avtomatskega vzorčevalnika in uporabo 10 µm filtrov. Ko je bil vzorčen zadnji vzorec, t. j. ob $t=60$ min, smo odvzete deset mililitrske vzorce centrifugirali 10 min na 3500 obratih/minuto. Supernatant smo filtrirali skozi 0,22 µm filtre in raztopino polnili v vialo. Koncentracijo modelne učinkovine v vzorcih smo določali na HPLC po interni metodi podjetja Krka.

Na osnovi dobljenih površin smo s pomočjo enačbe umeritvene premice (enačba 10) preračunali delež raztopljene učinkovine. Odvzetega medija po vzorčenju nismo nadomeščali s svežim medijem, zato se je volumen celokupnega medija tekom poskusa zmanjševal po enačbi:

$$V_n = V_0 - (n \times V_{vz})$$

/enačba 11/

V_n – volumen medija po n-tem vzorčenju (mL)

V_0 – začetni volumen medija (900 mL)

V_{vz} – volumen vzorca (10 mL)

n – število vzorčenj

Maso raztopljene učinkovine ob n-tem vzorčenju smo izračunali po enačbi 12. Enačba upošteva predhodno odvzete volumne oz. maso učinkovine, ki je bila odvzeta v predhodnih časih vzorčenja.

$$m_n = \gamma_n \times V_n + \sum_{n=1}^n (\gamma_n \times V_{vz})$$

/enačba 12/

m_n – masa raztopljene učinkovine po n-tem vzorčenju (mg)

γ_n – masna koncentracija raztopljene učinkovine ob n-tem vzorcu (mg/mL)

Delež raztopljene učinkovine (%) ob n-tem vzorčenju smo izračunali po enačbi 13.

$$X_n = \frac{m_n}{m_0} \times 100$$

/enačba 13/

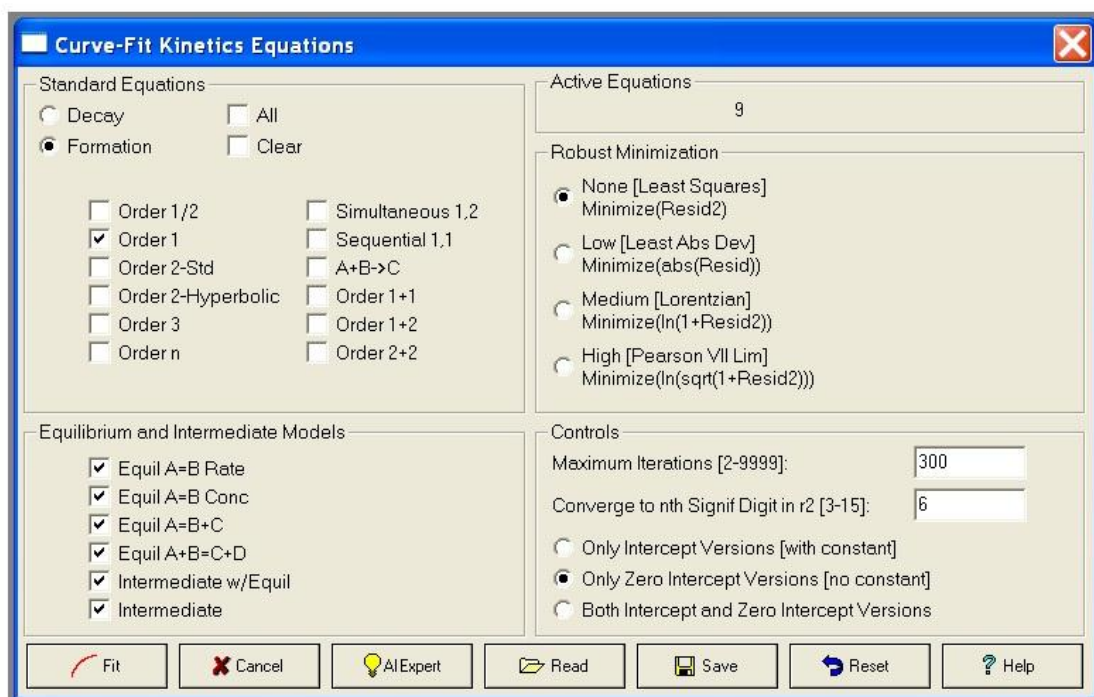
X_n – delež sproščene učinkovine (%)

m_0 – povprečna masa učinkovine v tableti (mg), določena s testom enakomernost vsebnosti

S pomočjo programa TableCurve 2D v5.01.01 (Systat Software Inc.) smo izračunali konstanto hitrosti raztapljanja. Predhodno smo v Excelov dokument v dva stolpca vpisali podatke o času raztapljanja in odstotku raztopljene učinkovine. Podatke vzorca treh tablet za vsako serijo smo vpisali v ločene Excelove dokumente.

V programu TableCurve 2D izberemo meni *File* in podmeni *Import* (ali na tipkovnici *Ctrl+I*). V novo odprtem oknu izberemo datoteko s podatki, ki smo jo predhodno pripravili v Excelu. Izbiro potrdimo z *Open*. Odpre se novo okno *Select columns for X-Y data table*. V njem določimo stolpec (nanašajoč se na Excelov dokument), ki ustreza vrednostim X, in stolpec, ki ustreza vrednostim Y. Na primer s klikom na *(1)Sheet1!A* določimo X stolpec, s klikom na *(1)Sheet1!B* določimo Y stolpec. Izbiro potrdimo z *OK*. Odpre se novo okno *Data description and variable names*. V oknu poimenujemo X in Y osi. Izbiro potrdimo z *OK*. Program izriše profil raztapljanja.

V meniju izberemo *Process* in v podmeniju *Curve-fit kinetic equations*. V novo odprtem oknu izberemo ukaze, kot jih prikazuje slika 5 in izberemo gumb *Fit*.



Slika 5: Nastavitve za izračun ujemanja profila sproščanja z enačbo 1. reda

V novo odprtem oknu izberemo gumb *Graph start*. Program izbere eno izmed funkcij za prvi red in izriše graf. V spodnjem oknu lahko spreminjamo izbrano funkcijo. (Če se spodnje okno ne odpre samodejno, kliknemo na gumb *Eqn. List* na levi strani menija.) Izberemo funkcijo, ki ima najboljši koeficient korelacije in se najbolj prilega našim točkam. Mi smo izbrali funkcijo 1. reda pod številko 8100 oz. *Form 1_(a,b)*. Enačbo, ki popisuje izbrano funkcijo, najdemo v meniju *Help* in podmeniju *List equations*.

Enačba funkcije prvega reda pod številko 8100 je:

$$y = a \times (1 - e^{-kx})$$

/enačba 14/

y – odstotek raztopljene učinkovine

x – čas raztapljanja (min)

a – največji odstotek raztopljene učinkovine

k – konstanta hitrosti raztapljanja (min^{-1})

Izračunali smo čas, potreben za raztopitev 50 odstotkov učinkovine (t (min) 50%), in čas, potreben za raztopitev 90 odstotkov učinkovine (t (min) 90 %). T (min) 50% in t (min) 90

% smo izračunali po naslednjih enačbah:

$$t_{90\%} = \frac{\ln 1,11}{k}$$

/enačba 15/

$$t_{50\%} = \frac{\ln 2}{k}$$

/enačba 16/

3.3.6.9. VSEBNOST NEČISTOTE B IN CELOKUPNIH NEČISTOT

Vsebnost nečistote B in celokupnih nečistot smo analizirali s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti z uporabo UV detektorja pri izbrani valovni dolžini. Vsebnosti nečistote B in celokupnih nečistot smo določali v dveh paralelkah posamezne serije enoplastnih tablet z učinkovino, dvoplastnih tabletah in komprimatov. Eno paralelko vzorcev vsake serije smo po izdelavi za dva meseca izpostavili sobnim pogojem, drugo paralelko vzorcev pa smo v času dveh mesecev za 14 dni dodatno izpostavili stresnim pogojem: 50° C, 75 % relativna vlažnost. Obema vzorcema smo po dveh mesecih od izdelave določili vsebnost nečistote B. Vsebnost nečistote B smo določali v eni tableti. Kot rezultat smo podali površino vrha za nečistoto B, normirano na zatehto, oz. vsoto površin vrhov detektiranih spojin brez vrha učinkovine, normirano na zatehto.

Kromatografski pogoji določevanja vsebnosti nečistote B in celokupnih nečistot so interni podatek podjetja Krka.

3.3.6.10. KVALITATIVNO VREDNOTENJE NASTANKA PRODUKTOV MAILLARDOVE REAKCIJE

Nastanek produktov Maillardove reakcije smo vrednotili kvalitativno. Po izbranem času smo opazovali spremembo barve tablet. Če Maillardova reakcija poteče do konca, so prisotni melanoidini, rjavo obarvani produkti (8). Za namen vrednotenja spremembe barve tablet s časom shranjevanja smo posneli slike vseh serij enoplastnih in dvoplastnih tablet ter komprimatov ob izdelavi.

Po tri tablete vsake serije enoplastnih in dvoplastnih tablet smo izpostavili za dva tedna na sobne pogoje. Vzorce smo slikali: enoplastne s ptičje perspektive, dvoplastne izometrično ter s ptičje perspektive obrnjene s placebo plastjo navzgor in še s plastjo učinkovine navzgor. Komprimata nismo izpostavili sobnim pogojem.

Po tri tablete vsake serije enoplastnih tablet, dvoplastnih tablet in komprimatov smo izpostavili za 14 dni na stresne pogoje, nato pa še za 46 dni na sobne pogoje. Po skupno dveh mesecih od izdelave smo vzorce slikali. Serije enoplastnih tablet smo slikali s ptičje perspektive, serije dvoplastnih tablet izometrično ter s ptičje perspektive s placebo plastjo navzgor in s plastjo z učinkovino navzgor. Komprimata smo slikali le izometrično.

Primerjali smo barvo tablet na slikah po 2 tednih in po 2 mesecih od izdelave z barvo tablet ob izdelavi. Če so prisotni produkti Maillardove reakcije, barva tablete dobi rjave tone. Ob izdelavi je bila barva vseh placebo zmesi bela, z izjemo placebo zmesi PZ-BL, ki je bila svetlo rumena. Zmes z učinkovino je bila ob izdelavi svetlo rumene barve.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1. VREDNOTENJE GRANULATA

Granulat smo izdelali z namenom, da izboljšamo pretočne lastnosti prahov in tako omogočimo izdelavo tablet z majhno variacijo mas, povečamo homogenost, zmanjšamo možnost segregacije, izboljšamo kompaktilnostne lastnosti (2). Izdelali smo ga z vrtninoslojno tehnologijo. V nadaljevanju bomo podali rezultate fizikalno-kemijskih lastnosti tekočine za granuliranje, porazdelitev velikosti delcev granulata in rezultate vrednotenja parametrov pretočnih lastnosti granulata.

4.1.1. FIZIKALNO-KEMIJSKE LASTNOSTI GRANULACIJSKE TEKOČINE

Pripravljenim granulacijskim tekočinam smo pred pričetkom granuliranja določili pH vrednosti. Vse granulacijske tekočine so bile raztopine svetlo rumene barve s pH vrednostmi, prikazanimi v preglednici VII.

Preglednica VII: Izmerjene pH vrednosti granulacijske tekočine

Serija	PG-02K	PG-04K	PG-06K	PG-NM	PG-NL	PG-BM	PG-BL
pH	2,11	4,25	5,92	3,75	3,75	13,37	12,70

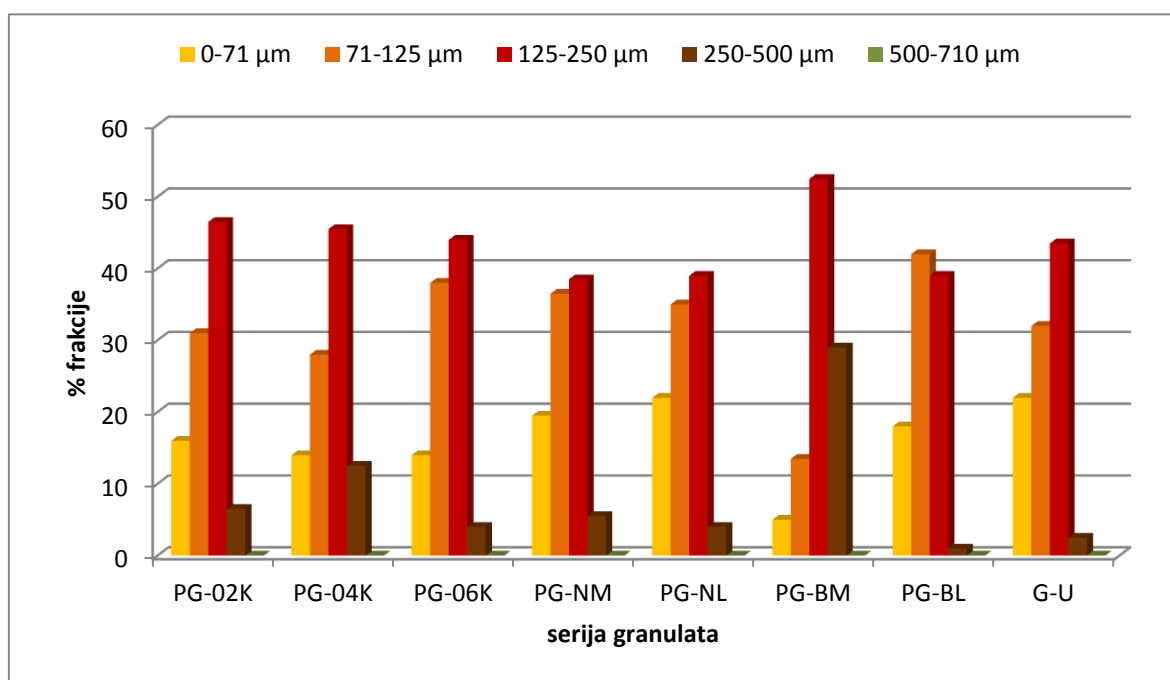
Pomerjene pH vrednosti granulacijske tekočine so v okviru pričakovanih pH vrednosti.

4.1.2. PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV GRANULATA

Izdelanemu granulatu smo določili porazdelitev velikosti s sejalno analizo. Naš cilj je bil pripraviti granulat s čim ožjo porazdelitvijo velikosti delcev, saj le-ta vpliva na nadaljnji proces tabletiranja (21). Rezultate sejalne analize smo podali v preglednici VIII in na histogramu na sliki 6.

Preglednica VIII: Porazdelitev velikosti delcev granulata: deleži (%) posamezne velikostne frakcije glede na serijo

Velikostni razred (μm) Serija	0-71	71-125	125-250	250-500	500-710
PG-02K	16,0	31,0	46,5	6,5	0
PG-04K	14,0	28,0	45,5	12,5	0
PG-06K	14,0	38,0	44,0	4,0	0
PG-NM	19,5	36,5	38,5	5,5	0
PG-NL	22,0	35,0	39,0	4,0	0
PG-BM	5,0	13,5	52,5	29,0	0
PG-BL	18,0	42,0	39,0	1,0	0
G-U	22,0	32,0	43,5	2,5	0



Slika 6: Grafični prikaz porazdelitve velikosti delcev granulata glede na serijo granulata

Med serijami granulatov ni bilo večjih razlik v porazdelitvi velikosti delcev. Rezultati sejalne analize kažejo, da je bila pri vseh serijah velikost delcev pomaknjena k manjšim velikostnim razredom. Pri vseh serijah, z izjemo serije PG-BL, je bila najštevilčnejša frakcija velikostnega razreda 125-250 µm, tej je sledila frakcija velikosti 71-125 µm, nato frakcija 0-71 µm. Najmanj številčna frakcija je bila frakcija s srednje velikimi delci velikosti 250-500 µm. Delci, večji od 500 µm, v nobenem od analiziranih vzorcev niso bili prisotni. Slednje je posledica načina priprave granulata, saj smo granulat po izdelavi presejali (potisnili) skozi sito z velikostjo odprtin 600 µm.

Serijska oznaka PG-BL je imela porazdelitev velikosti delcev najbolj pomaknjeno k manjšim velikostnim razredom. Najštevilčnejša frakcija je bila 71-125 µm, tej sta sledili frakciji 125-250 µm, nato 0-71 µm. Delcev, večjih od 250 µm, je bilo 1 %. Serijska oznaka PG-BM ima velikost delcev najbolj pomaknjeno k večjima velikostnima razredoma (125-500 µm). Delcev, manjših od 125 µm je relativno najmanj glede na ostale serije.

V splošnem velja, da manjši delci slabše tečejo zaradi prevlade privlačnih van der Waalsovih sil nad gravitacijsko silo (21). Pri vseh serijah je bila porazdelitev velikosti

delcev pomaknjena k manjšim velikostnim razredom, zato smo pričakovali slabše pretočne lastnosti granulata.

4.1.3. PRETOČNE LASTNOSTI GRANULATA

Za opredelitev pretočnih lastnosti smo uporabili tri farmakopejske metode: pretočni čas, nasipni kot, kompresibilnostni faktor oz. Hausnerjevo razmerje. Rezultate meritev in izračunov smo podali v preglednici IX.

Preglednica IX: Pretočne lastnosti granulata: nasipni in zbiti volumen, pretočni čas, nasipni kot, kompresibilnostni faktor, Hausnerjevo razmerje, vsebnost vlage

Serija	V _n (mL)	V _z (mL)	Pretočni čas (s/100 g)	Nasipni kot (°)	C ¹ (%)	H ²	Vlaga (%)
PG-02K	210,0	166,0	22,3	35,7	21,0	1,26	0,24
PG-04K	226,0	174,0	19,7	35,3	23,0	1,29	0,42
PG-06K	216,0	170,0	17,5	33,4	21,3	1,27	0,78
PG-NM	212,0	166,0	18,0	31,9	21,7	1,28	0,25
PG-NL	202,0	158,0	21,4	34,4	21,8	1,28	0,53
PG-BM	254,0	204,0	19,4	34,7	19,7	1,25	1,13
PG-BL	174,0	142,0	18,9	30,7	18,4	1,23	3,50

¹ C – Carr-ov indeks

² H – Hausnerjevo razmerje

Ustrezne pretočne lastnosti so pomembne za nadaljnji proces tabletiranja, saj zagotavljajo ustrezno polnjenje matrične vdolbine in s tem pripomorejo k izdelavi tablet, ki imajo čim ožjo porazdelitev enakomernosti mase. Vplivajo tudi na variabilnost trdnosti tablet in s tem na variabilnost razpadnosti in raztapljanja tablet (21). Na pretočne lastnosti granulata vplivajo lastnosti samega granulata, kot so: velikost in porazdelitev velikosti delcev, oblika delcev, površinska morfologija, kohezivnost med delci, tendenca po segregaciji, interakcije med delci, obraba delcev, nagnjenost k elektrostatskemu naboju. Poleg lastnosti granulata vplivajo na pretočne lastnosti tudi dejavniki, kot so poroznost nasutja delcev, vsebnost vlage v granulatu (tudi funkcija RH okoliškega zraka), temperatura, elektrostatski naboj, pogoji skladiščenja in transporta ter drugi (22). Rezultati porazdelitve velikosti (preglednica VIII) so nakazovali slabše pretočne lastnosti granulata zaradi porazdelitve delcev k manjšim velikostnim razredom.

Po metodi pretočnega časa je imela najkrajši pretočni čas serija zrn PG-06K. Zapovrstjo so sledile serije zrn PG-NM, PG-BL, PG-BM, PG-04K, PG-NL. Najdaljši pretočni čas je imela serija PG-02K. Krajši kot je pretočni čas, boljše so pretočne lastnosti. Razlike v pretočnih časih med serijami so bile majhne, zato težko govorimo o pomembnih razlikah v pretočnih lastnostih med serijami.

Po metodi nasipnega kota smo izmerili najmanjši nasipni kot pri seriji PG-BL, največjega pri seriji PG-02K. Manjši kot je nasipni kot, boljše pretočne lastnosti lahko pripišemo zrnem. Seriji zrn PG-02K zato po metodi nasipnega kota pripišemo najslabše pretočne lastnosti. Najslabše pretočne lastnosti za serijo PG-02K smo ocenili tudi po metodi pretočnega časa. Pri ostalih serijah se razvrstitev po pretočnih lastnostih po metodi pretočnega časa malo razlikuje in ni enaka razvrstitvi po metodi nasipnega kota. Tudi z metodo nasipnega kota nismo našli značilnih razlik v pretočnih lastnostih med serijami granulatov. Vse serije granulatov, z izjemo serije PG-02K, lahko glede na nasipni kot (preglednica II) umestimo v razred z dobrimi pretočnimi lastnostmi. PG-02K umeščamo v razred z zmernimi pretočnimi lastnostmi, vendar je tudi njegova vrednost mejna med razredoma z zmernimi in dobrimi pretočnimi lastnostmi.

Metoda izračuna Carr-ovega indeksa in Hausnerjevega razmerja razvršča serije zrn po pretočnih lastnostih drugače kot metoda nasipnega kota. Pri Carr-ovem indeksu je pomembna razlika med zbito in nasipno gostoto. Granulat z dobrimi pretočnimi lastnostmi

ima manjšo razliko v gostotah kot granulat s slabimi pretočnimi lastnostmi, kar se odraži v manjši vrednosti Carr-ovega indeksa. Vzrok je v manjšem številu interpartikularnih interakcij, zaradi česar delci granulata lažje drsijo drug mimo drugega in posledično zasedejo manjši nasipni volumen. Glede na farmakopejske razrede (Preglednica III) lahko po metodi izračuna Carr-ovega indeksa ali Hausnerjevega razmerja vse granulate opišemo s sprejemljivimi pretočnimi lastnostmi, z izjemo PG-BM in PG-BL, ki imata zmerne pretočne lastnosti.

Vse tri uporabljene metode za vrednotenje pretočnih lastnosti drugače razvrščajo serije granulatov po pretočnih lastnostih. Izrazitih razlik v pretočnih lastnostih med serijami ni pokazala nobena metoda. Prav tako ni nobena metoda nakazala na vpliv izbire polnila na pretočne lastnosti. Glede na farmakopejske razrede lahko pretočne lastnosti serij opišemo z dobrimi do zmernimi pretočnimi lastnostmi.

Na pretočne lastnosti vpliva tudi vsebnost vlage v granulatu. Vpliv vlage je odvisen od sestave granulata. Vlaga lahko na delce vpliva na dva načina: s spremembo površinskih lastnosti delca in s povezovanjem delcev v večje skupke preko tekočinskih mostičkov. Visoka vsebnost vlage ni želena, saj zmanjšuje pretočne lastnosti in s tem otežuje enakomerno polnjenje matric in enakomernost mase tablet. Prav tako ni želena prenizka vsebnost vlage, ki ravno tako poslabša pretočne lastnosti zaradi elektrostatskega naboja na delcih (21).

Vsebnost vlage je bila največja pri PG-BL in PG-BM, kar je lahko posledica vsebnosti higroskopnih sredstev za uravnavanje pH. Oba bazična granulata smo od izdelave do tabletiranja hranili v zaprtih plastičnih vrečkah s sušilnim sredstvom.

4.2. VREDNOTENJE ZMESI ZA TABLETIRANJE

4.2.1. FIZIKALNO-KEMIJSKE LASTNOSTI ZMESI ZA TABLETIRANJE

Pripravili smo 25 % suspenzijo zmesi za tabletiranje in ji pomerili pH vrednosti. Rezultate smo podali v preglednici X. Vrednosti pH so v okviru želenih vrednosti, t. j. okrog 2, 4 in 6 za placebo kisle granulate, 7-8 za placebo nevtralna granulata in okrog 12 za placebo bazična granulata.

Preglednica X: Izmerjene pH vrednosti 25 % suspenzije zmesi za tabletiranje

Serija	PG-02K	PG-04K	PG-06K	PG-NM	PG-NL	PG-BM	PG-BL	G-U
pH	2,40	4,20	6,37	8,20	7,03	12,07	11,32	7,20

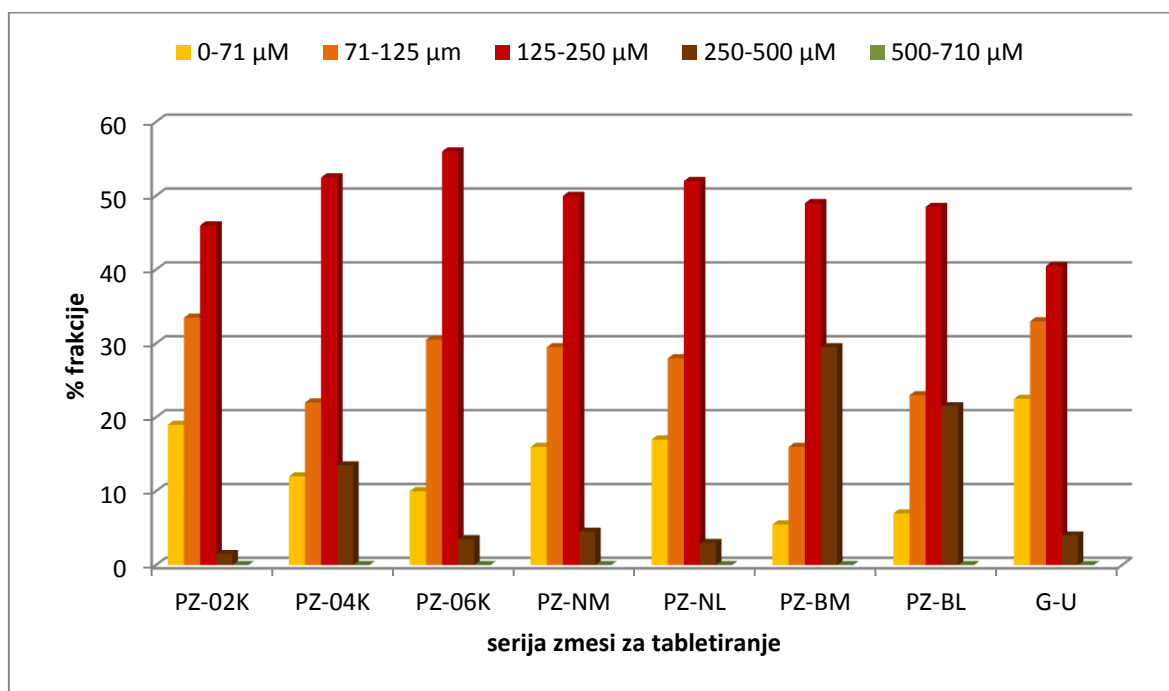
4.2.2. PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV ZMESI ZA TABLETIRANJE

Zmesem za tabletiranje smo določili porazdelitev velikosti delcev s sejhalno analizo. Rezultate sejhalne analize smo podali v preglednici XI in na histogramu na sliki 7.

Preglednica XI: Porazdelitev velikosti delcev zmesi za tabletiranje: deleži (%) posamezne velikostne frakcije glede na serijo

Velikostni razred (μm)	0-71 μm	71-125	125-250	250-500	500-710
Serija					

PZ-02K	19,0	33,5	46,0	1,5	0
PZ-04K	12,0	22,0	52,5	13,5	0
PZ-06K	10,0	30,5	56,0	3,5	0
PZ-NM	16,0	29,5	50,0	4,5	0
PZ-NL	17,0	28,0	52,0	3,0	0
PZ-BM	5,5	16,0	49,0	29,5	0
PZ-BL	7,0	23,0	48,5	21,5	0
Z-U	22,5	33,0	40,5	4,0	0



Slika 7: Prikaz porazdelitve velikosti delcev glede na serijo zmesi za tabletiranje

Med serijami zmesi za tabletiranje je porazdelitev velikosti delcev večinoma podobna. Navzgor odstopata seriji PZ-BM in PZ-BL. Pri vseh serijah je najštevilčnejša frakcija 125-

250 μm , kar je enako kot pri serijah granulatov. Pri seriji PZ-BL glede na PG-BL opazimo pomik porazdelitve velikosti delcev k večjim velikostnim razredom.

4.2.3. PRETOČNE LASTNOSTI ZMESI ZA TABLETIRANJE

Zmesem za tabletiranje smo določili pretočne lastnosti po istih metodah kot granulatu: merili smo pretočni čas, nasipni kot in izračunali Carr-ov indeks in Hausnerjevo razmerje. Rezultate meritev in izračunov smo podali v preglednici XII.

Preglednica XII: Pretočne lastnosti zmesi za tabletiranje: nasipni in zbiti volumen, pretočni čas, nasipni kot, vlaga, Carr-ov indeks in Hausnerjevo razmerje

Serijska	V_n (mL)	V_z (mL)	Pretočni čas (s/100 g)	Nasipni kot ($^\circ$)	C^3 (%)	H^4	Vlaga (%)
PZ-02K	204,0	156,0	23,1	35,2	23,5	1,31	1,24
PZ-04K	218,0	170,0	18,5	35,6	22,0	1,28	3,12
PZ-06K	204,0	164,0	17,9	34,5	19,6	1,24	3,69
PZ-NM	202,0	158,0	19,8	34,9	21,8	1,28	3,45
PZ-NL	202,0	158,0	21,4	34,4	21,8	1,28	1,42
PZ-BM	240,0	192,0	16,7	34,3	20,0	1,25	3,96
PZ-BL	160,0	128,0	21,0	34,6	20,0	1,25	5,09
Z-U	178,0	148,0	29,4	36,9	16,9	1,20	1,36

Pričakovali smo, da bo dodatek drsil izboljšal pretočne lastnosti granulata. Delci drsila, ki smo jih dodali, so bili mikrometrške velikosti. Tako majhni delci imajo veliko tendenco po tvorbi agregatov. Agregati se adsorbirajo na površino granulata, zaradi česar se poveča

³ C – Carr-ov indeks

⁴ H – Hausnerjevo razmerje

razdalja med sosednjimi delci granulata in zmanjšajo privlačne van der Waalsovih sile. K zmanjšanju privlačnih van der Waalsovih sil prispeva tudi nizka površinska energija, ki jo imajo delci drsila. Delci drsila tudi zapolnijo intrapartikularne pore in zgladijo površino, zaradi česar se med gibanjem delcev ustvarja manjša sila trenja. Posledično delci lepše tečejo. Dodatek drsil– soli– zmanjša statični naboj na površini delcev granulata. Vsi naštetih mehanizmi o vplivu dodatka drsil pripomorejo k izboljšanju pretočnih lastnosti granulata. Vpliv drsil na pretočne lastnosti je odvisen od afinitete drsila do granulata, velikosti in oblike delcev drsila, količine dodanega drsila, intenzivnosti mešanja, časa mešanja in vsebnosti vlage v granulatu (2).

Dobljeni rezultati so nepričakovani in zgornje predpostavke večinoma ne potrjujejo. Po dodatku drsil se je pretočni čas zmanjšal le pri dveh serijah zmesi, in sicer pri PZ-BM za 2,7 sekunde in pri PZ-04K za 1,2 sekunde. Pretočni časi ostalih zmesi so se rahlo povečali ali ostali nespremenjeni glede na pretočne čase istoserijskih granulotov. Tudi nasipni kot se je po dodatku drsil neznatno zmanjšal le pri dveh serijah zmesi, in sicer pri PZ-02K za 0,5° in pri PZ-BM za 0,4°. Pri ostalih zmesih je nasipni kot ostal nespremenjen ali se celo rahlo povečal. Po farmakopejski lestvici (preglednica II) glede na nasipni kot lahko vse serije zmesi za tabletiranje uvrstimo v razred z dobrimi pretočnimi lastnostmi, z izjemo serije PZ-04K, ki sodi v razred z zmernimi pretočnimi lastnostmi. Razredi pretočnih lastnosti pri zmesih so ostali večinoma nespremenjeni glede na razrede pretočnih lastnosti pri istoserijskih granulatih. Razred pretočnih lastnosti se je spremenil le pri dveh serijah zmesi: pri seriji PZ-02K se je razred pretočnih lastnosti izboljšal iz zmerne v dobrega, pri seriji PZ-04K pa poslabšal iz dobrega v zmerne. Razredi pretočnih lastnosti zmesi po metodi izračuna Carr-ovega indeksa in Hausnerjevega razmerja se niso spremenili glede na razrede istoserijskih granulotov, z izjemo izboljšanja pretočnih lastnosti v seriji PZ-06K iz razreda sprejemljivih v razred z zmernimi pretočnimi lastnostmi.

Rezultati pretočnih lastnosti zmesi, dobljeni po vseh treh metodah, se malo razlikujejo od rezultatov pretočnih lastnosti istoserijskih granulotov, zato težko govorimo o značilnih razlikah v pretočnih lastnostih po dodatku drsil.

Vsebnost vlage v zmesih smo pomerili po končanem tabletiranju. Vsebnost vlage je največja v PZ-BL (5,09 %). Visoka je tudi pri PZ-BM (3,96 %), PZ-NM (3,45 %) in PZ-06K (3,69 %).

4.3. VREDNOTENJE FARMACEVTSKO-TEHNOLOŠKIH PARAMETROV TABLET

4.3.1. ISKANJE ODMIKA ZGORNJEGA PEČATA ZA IZDELAVNO TABLET ENAKE POROZNOSTI IN PRIMERLJIVE TRDNOSTI

Iz pripravljenih zmesi za tabletiranje smo želeli izdelati tablete enake poroznosti in primerljive trdnosti. Zmesi za tabletiranje so se po sestavi razlikovale po polnilu in sredstvih za uravnavanje pH vrednosti. Zaradi različne oblike, porazdelitve velikosti in površinskih lastnosti izdelanih serij granulata smo pričakovali tudi različno poroznost pri enakih silah – tlakih stiskanja. Razlike med zmesmi za tabletiranje smo želeli zmanjšati z izdelavo tablet enake poroznosti. Poroznost je namreč tisti parameter tablete, ki preko natezne trdnosti tablete vpliva na razpadnost tablete oz. na difuzijo raztopljene učinkovine, v primeru da tableta ne razpade na večja ali manjša zrnca.

Enako poroznost pri tabletiranju različnih serij zmesi smo dosegli s spreminjanjem odmika zgornjega pečata, kot je opisano v metodah dela v poglavju Tabletiranje. Primer iskanja odmika zgornjega pečata, ki bo dal ustrezno poroznost pri enoplastnih tabletah serije 1plK1 in dvoplastnih tabletah serije 2plK1, je prikazan v preglednici XIII.

Preglednica XIII: Primer iskanja ustreznega odmika zgornjega pečata za serijo 1plK1 in 2plK1, ki bo omogočil izdelavo tablet želene poroznosti $22\% \pm 2\%$, in parametri, potrebni za izračun poroznosti, vrednost poroznosti in sila stiskanja

Serija	d ⁵ (mm)	2r ⁶ (mm)	m ⁷ (mg)	ρ_{tbl} (g/cm ³)	ρ_{prava} (g/cm ³)	ε (%)	F _{stisk} (kN)	ZP ⁸ (mm)	SP ⁹ (mm)
--------	------------------------	-------------------------	------------------------	--------------------------------------	--	-------------------	----------------------------	-------------------------	-------------------------

⁵ d – debelina tablete

⁶ 2r – premer tablete

⁷ m – masa tablete

⁸ ZP – odmik zgornjega pečata

⁹ SP – odmik spodnjega pečata

1pIK1	2,280	12,065	320,6	1,2299	1,4536	15,4	17,60	14,30	15,00
	2,400	12,070	319,9	1,1649	1,4536	19,9	12,20	14,10	15,00
	2,420	12,060	320,3	1,1587	1,4536	20,3	11,00	14,00	15,00
	2,420	12,060	320,4	1,1590	1,4536	20,3	10,40	14,00	15,00
	2,500	12,090	320,2	1,1157	1,4536	23,2	8,40	13,90	15,00
	2,520	12,075	319,7	1,1078	1,4536	23,8	8,60	13,90	15,00
	2,480	12,070	320,1	1,1281	1,4536	22,4	8,80	13,90	15,00
	2,490	12,080	320,2	1,1220	1,4536	22,8	8,40	13,90	15,00
	2,460	12,060	320,3	1,1398	1,4536	21,6	9,30	13,95	15,00
	2,475	12,070	320,2	1,1307	1,4536	22,2	9,40	13,95	15,00
	2,440	12,060	320,0	1,1481	1,4536	21,0	9,30	13,95	15,00
2pIK1	4,070	12,070	618,9	1,3290	1,4778	10,1	32,10	13,00	15,00
	4,570	12,070	619,6	1,1849	1,4778	19,8	11,90	12,00	15,00
	4,670	12,070	620,8	1,1618	1,4778	21,4	7,50	11,60	15,00
	5,010	12,080	620,8	1,0812	1,4778	26,8	6,00	11,40	15,00
	4,670	12,080	620,5	1,1593	1,4778	21,6	9,90	11,85	15,00
	4,660	12,070	619,9	1,1626	1,4778	21,3	9,90	11,85	15,00
	4,720	12,080	620,4	1,1468	1,4778	22,4	9,40	11,80	15,00
	4,720	12,080	620,2	1,1465	1,4778	22,4	9,40	11,80	15,00
	4,710	12,080	619,8	1,1482	1,4778	22,3	9,40	11,80	15,00

Odmike zgornjega pečata, pri katerih smo izdelali tablete, smo podali v preglednici XIV. Pri podanih odmikih zgornjega pečata smo določili, da dajo pri določeni seriji zmesi želene poroznost tablet. V preglednici smo podali tudi povprečno silo stiskanja, povprečne vrednosti parametrov za izračun poroznosti, izračunane povprečne poroznosti. Vsi parametri so bili določeni ob izdelavi tablet na vzorcu treh do sedmih tablet.

Preglednica XIV: Odmik zgornjega in spodnjega pečata za izdelavo tablet zelene poroznosti, povprečna sila stiskanja, povprečna masa, povprečni premer, povprečna debelina in povprečna poroznost tablet

Serijska	ZP (mm)	SP (mm)	Povp. F_{stisk} (kN)	Povp. m (mg)	Povp. 2r (mm)	Povp. d (mm)	Povp. ϵ (%)
1pIK1	13,75	15,00	9,3	320,3	12,065	2,468	21,9

1plK2	13,75	15,00	9,6	320,1	12,073	2,470	22,1
1plK3	13,78	15,00	10,0	320,2	12,077	2,452	21,6
1plNM	13,70	15,00	8,5	320,4	12,070	2,490	22,2
1plNL	13,90	15,00	12,1	319,2	12,073	2,377	22,0
1plBM	13,60	15,00	6,8	321,3	12,055	2,505	22,1
1plBL	13,70	15,00	5,7	320,7	12,070	2,505	22,6
1plU	14,10	15,00	15,2	300,0	12,090	2,240	22,4
2plK1	11,60	15,00	9,5	620,1	12,080	4,717	22,4
2plK2	11,65	15,00	10,2	620,4	12,078	4,680	21,7
2plK3	11,65	15,00	10,0	620,6	12,080	4,678	21,7
2plNM	11,55	15,00	8,9	620,0	12,073	4,757	22,7
2plNL	11,70	15,00	10,5	620,2	12,078	4,637	22,4
2plBM	11,50	15,00	8,1	620,7	12,053	4,730	21,9
2plBL	11,65	15,00	7,6	620,6	12,070	4,630	20,5

Da smo dobili želeno poroznost enoplastnih tablet, smo uporabili največjo silo stiskanja pri zmesi Z-U, 15,2 kN. Med placebo zmesmi za izdelavo enoplastnih tablet enake poroznosti je bilo potrebno z največjo povprečno silo stisniti zmes PZ-NL. S povprečno silo med 9,3 in 10,0 kN smo stisnili kisle zmesi PZ-K3, PZ-K2, PZ-K1. Nekoliko manjši povprečni sili smo uporabili za zmesi PZ-NM in PZ-BM. Zmes PZ-BL smo stisniti pri najmanjši povprečni sili 5,7 kN. Razlika med najmanjšo in največjo povprečno silo stiskanja placebo zmesi za izdelavo enoplastnih tablet je bila 6,4 kN.

Za izdelavo dvoplastnih tablet enake poroznosti je vrstni red placebo zmesi glede na padajočo povprečno silo stiskanja podoben kot pri enoplastnih tabletah. Z največjo

povprečno silo smo stisnili tablete serije 2plNL. S povprečnimi silami med 9,5 in 10,2 kN smo stisnili dvoplastne tablete s kislimi placebo plastmi serij 2plK2, 2plK3 in 2plK1. Nekoliko manjši sili smo uporabili pri serijah 2plNM in 2plBM. Pri najmanjši povprečni sili, 7,6 kN, smo stisnili dvoplastne tablete serije 2plBL. Razlika med največjo in najmanjšo povprečno silo stiskanja za izdelavo dvoplastnih tablet želene poroznosti je bila 2,9 kN in je manjša kot pri enoplastnih tabletah (6,4 kN oz. 9,5 kN, če primerjamo glede na granulat z učinkovino). Pri dvoplastnih tabletah smo sicer dosegli načrtovano povprečno vrednost poroznosti tablete, vendar ne moremo ločeno podati poroznosti placebo plasti in plasti tablete z učinkovino. Glede na parametre stiskanja enoplastnih tablet je možno, da ima placebo plast nekoliko manjšo poroznost kot plast z učinkovino.

Komprimat smo stisnili pri sili 5,7 kN, t. j. najmanjši sili, ki smo jo uporabili za izdelavo tablet enake poroznosti (serija 1plBL). Odmike zgornjega pečata za posamezno zmes smo podali v preglednici XV. Odmik spodnjega pečata nismo spreminjali.

Preglednica XV: Odmik zgornjega in spodnjega pečata za izdelavo komprimatov pri sili stiskanja 5,7 kN

Serija	ZP (mm)	SP (mm)
kK1	11,60	15,00
kK2	11,60	15,00
kK3	11,60	15,00
kNM	11,50	15,00
kNL	11,50	15,00
kBM	11,50	15,00
kBL	11,50	15,00

Po dvajsetih dneh od izdelave tablet smo naključnim šestim tabletam vsake serije določili poroznost. Rezultate smo podali v preglednici XVI.

Preglednica XVI: Poroznosti tablet po 20 dneh od izdelave tablet: največja, najmanjša in povprečna poroznost, SD, RSD

Serija	POROZNOST (%)			SD (%)	RSD (%)
	Najmanjša	Največja	Povprečna		
1plK1	21,4	21,8	21,6	0,15	0,69
1plK2	21,0	21,5	21,3	0,17	0,79
1plK3	20,4	20,6	20,5	0,09	0,45
1plNM	21,2	21,4	21,3	0,10	0,46
1plNL	21,1	22,1	21,5	0,36	1,67
1plBM	20,4	22,4	21,5	0,71	3,29
1plBL	18,9	29,8	22,4	4,84	21,67
1plU	21,5	22,0	21,8	0,20	0,91
2plK1	21,1	21,3	21,3	0,08	0,37
2plK2	20,1	20,4	20,3	0,12	0,57
2plK3	20,2	20,7	20,3	0,34	1,65
2plNM	21,5	21,9	21,6	0,14	0,63
2plNL	21,8	22,1	21,9	0,10	0,46
2plBM	21,2	21,7	21,5	0,20	0,92
2plBL	18,6	19,5	18,9	0,36	1,92

Rezultati v preglednici XVI kažejo, da izven okvira želene povprečne poroznosti pade serija 2plBL s povprečno poroznostjo 18,9 %. Na spodnji meji želene povprečne poroznosti so serije 2plK2, 2plK3 in 1plK3. Problematična je tudi serija 1plBL, ki sicer glede na vrednost povprečne poroznosti ustreza željeni vrednosti, vendar ima nesprejemljivo velik RSD. Poroznosti ostalih serij so ustrezne.

Rezultate povprečne poroznosti po 20 dneh (preglednica XVI) smo primerjali z rezultati povprečne poroznosti ob izdelavi (preglednica XIV) in jih podali v preglednici XVII. Vrednosti povprečne poroznosti ob izdelavi so bile izračunane na podlagi meritev treh in ne šestih naključno izbranih tablet kot vrednosti povprečne poroznosti po dvajsetih dneh.

Preglednica XVII: Sprememba povprečne poroznosti tablet po 20 dneh od izdelave, povprečna poroznost ob izdelavi, povprečna poroznost po 20 dneh od izdelave tablet

Seriya	Povprečna poroznost ob izdelavi tablet (%)	Povprečna poroznost po 20 dneh od izdelave tablet (%)	Razlika v povprečni poroznosti (%)
1plK1	21,9	21,6	0,3
1plK2	22,1	21,3	0,8
1plK3	21,6	20,5	1,1
1plNM	22,2	21,3	0,9
1plNL	22,0	21,5	0,5
1plBM	22,1	21,5	0,6
1plBL	22,6	22,4	0,2
1plU	22,4	21,8	0,6
2plK1	22,4	21,3	1,1

2plK2	21,7	20,3	1,4
2plK3	21,7	20,3	1,4
2plNM	22,7	21,6	1,1
2plNL	22,4	21,9	0,5
2plBM	21,9	21,5	0,4
2plBL	20,5	18,9	1,6

Iz preglednice XVII je razvidno, da je imela serija 2plBL ob izdelavi povprečno poroznost 20,5 %, kar je na spodnji meji želene vrednosti. Po dvajsetih dneh se je povprečna poroznost zmanjšala za 1,6 % na 18,9 %, zato serija tablet 2plBL po poroznosti več ne ustreza želenim vrednostim. Vzrok za padec povprečne poroznosti bi lahko bil v vezavi večje količine vode med shranjevanjem, zaradi česar se je povečala povprečna masa tablete s 620,6 mg na 628,0 mg (preglednica XIX). Debelina tablet se je zmanjšala s 4,630 mm na 4,606 mm, premer tablet pa se je rahlo povečal (s 12,070 mm na 12,080 mm). Spremenjeni parametri mase, debeline in premera serije 2plBL so vplivali na vrednost gostote tablet in s tem na vrednost poroznosti.

Naslednji največji padec povprečne poroznosti je bil pri serijah 2plK2 in 2plK3 za 1,4 %. Za 1,1 % se je povprečna poroznost zmanjšala serijam 1plK3, 2plK1 in 2plNM. Pri ostalih serijah je bil padec poroznosti manjši in nepomemben glede na želen okvir $22 \% \pm 2 \%$.

Zaradi visokoelastične relaksacije smo pričakovali povečanje poroznosti tablet. Domnevamo, da je poglavitni razlog za zmanjšanje poroznosti predvsem vezava vode med shranjevanjem tablet. Zaradi vezave vode se je povečala povprečna masa tablet. Presenetljivo pa je, da je pri večini serij prišlo hkrati do zmanjšanja debeline in premera tablet. Vzrok za to bi lahko bil negativni kapilarni tlak kot posledica tekočinskih mostičkov, ki so nastali po tabletiranju zaradi kapilarne kondenzacije vode v porah tablete.

4.3.2. ENAKOMERNOST MASE

Test enakomernosti mase smo naredili na vzorcu 20 tablet vsake serije, kot je opisano v metodah dela v poglavju 4.3.6.1. Enakomernost mase. Rezultate testa smo podali v preglednici XVIII.

Preglednica XVIII: Enakomernost mase tablet: največja, najmanjša in povprečna masa tablet, SD, RSD, največje odstopanje mase od povprečne mase, ustreznost glede na predpis enakomernosti mase

Serija	MASA (mg)			SD (mg)	RSD (%)	Največje odstopanje (%) od povp. mase	Ustreza
	Najmanjša	Največja	Povprečna				
1plK1	319,8	320,9	320,5	0,27	0,08	0,22	da
1plK2	321,1	322,2	321,9	0,30	0,09	0,25	da
1plK3	322,7	323,7	323,2	0,28	0,09	0,15	da
1plNM	320,5	322,1	321,2	0,37	0,12	0,28	da
1plNL	319,6	321,5	320,8	0,47	0,15	0,37	da
1plBM	321,6	323,1	322,5	0,44	0,13	0,28	da
1plBL	327,6	324,3	326,0	0,77	0,24	0,52	da
1plU	299,3	300,4	299,8	0,28	0,09	0,20	da
2plK1	619,7	621,3	620,7	0,36	0,06	0,16	da
2plK2	619,5	621,7	620,3	0,539	0,09	0,23	da
2plK3	621,8	625,4	623,6	0,94	0,15	0,29	da
2plNM	620,4	621,8	621,1	0,39	0,06	0,11	da

2plNL	619,8	621,6	620,5	0,51	0,08	0,18	da
2plBM	620,0	623,1	621,9	0,76	0,12	0,31	da
2plBL	627,0	629,4	628,0	0,71	0,11	0,22	da

Tablete vseh serij so ustrezale preskusu za enakomernost mase enoodmernih farmacevtskih oblik po Ph. Eur. 7th Ed., saj nobena masa ni odstopala od povprečne mase več kot 5 %. Največje odstopanje med serijami enoplastnih tablet je bilo pri 1plBL (0,52 %), med serijami dvoplastnih tablet pri 2plBL (0,31 %).

Pri tabletiranju zmesi PZ-BL smo imeli težave. Tako enoplastne kot dvoplastne tablete, izdelane iz zmesi PZ-BL, so se močno lepile na spodnji pečat. Poleg tega se spodnji pečat zaradi povečanega trenja s steno matrice med tabletiranjem zmesi PZ-BL ni spustil vedno v nastavljen najnižjo lego. Problem smo reševali tako, da smo med tabletiranjem zmesi PZ-BL večkrat izdelali tableto iz magnezijevega stearata. Problematičnost zmesi PZ-BL za tabletiranje je nakazovala že visoka vsebnost vlage (preglednici XII).

V preglednici XVIII opazimo veliko odstopanje povprečne mase tablet od nominalne teoretične mase (320 mg za placebo enoplastne, 620 za dvoplastne tablete) pri serijah 1plBL (326,0 mg) in 2plBL (628,0 mg). Večje odstopanje je tudi pri serijah 1plK3 (323,2 mg) in 2plK3 (623,6 mg), 1plK2 (621,9 mg), 1plNM (621,2 mg), 2pl BM (621,9 mg) in 2pl NM (621,1 mg). Povprečne mase tablet so odvisne od točnosti zateht ene ali obeh plasti ter tudi od higroskopsnosti serije tablet.

Test enakomernosti mase tablet smo naredili po dvajsetih dneh od izdelave tablet. Tablete smo od izdelave dalje hranili v zaprtih plastičnih vsebnikih pri sobnih pogojih. Takoj po izdelavi tablet smo pomerili mase 3-7 tabletam vsake serije z namenom izračuna poroznosti (preglednica XIV). Za izračun spremembe povprečne mase tablet od izdelave do testa enakomernosti mase (preglednica XIX) smo uporabili rezultate povprečnih mas tablet (ob izdelavi in po 20 dneh od izdelave). Iz razlik povprečnih mas opazimo, da so se mase po 20 dneh od izdelave najbolj povečale tabletam serije BL, in sicer 1plBL za 5,3 mg in 2plBL za 7,4 mg. Povprečna masa se je povečala tudi serijam tablet K3, in sicer 1plK3 za 3,0 mg in 2plK3 za 3,0 mg. Naslednja zapovrstjo po povečanju mase je 1plK2 za 1,8 mg

in 1plNL za 1,6 mg, 2plBM za 1,2 in 2plNM za 1,1 mg. Če potegnemo korelacijo z vsebnostjo vlage v zmesih, ravno tako ugotovimo, da smo največjo vsebnost vlage določili v zmesi PZ-BL (5,09 %), veliko (več kot 3 %) v zmesih PZ-BM, PZ-06K, PZ-NM. Povečanje povprečne mase tablet lahko tako verjetno pripišemo neustreznemu shranjevanju tablet zaradi higroskopnosti posamezne serije tablet.

Preglednica XIX: Prirastek k povprečni masi tablet po 20 dneh od izdelave, povprečna masa tablet ob izdelavi, povprečna masa tablet po 20 dneh od izdelave

Seriya	Povprečna masa tablet ob izdelavi (mg)	Povprečna masa tablet po 20 dneh od izdelave (mg)	Prirastek k povprečni masi (mg)
1plK1	320,3	320,5	0,2
1plK2	320,1	321,9	1,8
1plK3	320,2	323,2	3,0
1plNM	320,4	321,2	0,8
1plNL	319,2	320,8	1,6
1plBM	321,3	322,5	1,2
1plBL	320,7	326,0	5,3
1plU	300,0	299,8	-0,2
2plK1	620,1	620,7	0,6
2plK2	620,4	620,3	-0,1
2plK3	620,6	623,6	3,0
2plNM	620,0	621,1	1,1
2plNL	620,2	620,5	0,3
2plBM	620,7	621,9	1,2

2plBL	620,6	628,0	7,4
-------	-------	-------	-----

4.3.3. VELIKOST TABLET

Velikost tablet vpliva na parameter poroznosti, zato nas je zanimalo variiranje velikosti znotraj serije. Velikost tablet smo določili desetim naključno izbranim tabletam vsake serije po dvajsetih dneh od izdelave. S kljunastim merilom smo pomerili debelino in premer tablet. Rezultate smo podali v preglednicah XX in XXI.

Preglednica XX: Debeline tablet: največja, najmanjša in povprečna debelina tablet, SD, RSD

Serija	DEBELINA (mm)			SD (mg)	RSD (%)
	Najmanjša	Največja	Povprečna		
1plK1	2,440	2,460	2,450	0,006	0,255
1plK2	2,450	2,465	2,459	0,004	0,160
1plK3	2,425	2,445	2,437	0,006	0,241
1plNM	2,460	2,475	2,468	0,004	0,172
1plNL	2,360	2,380	2,370	0,007	0,281
1plBM	2,480	2,520	2,498	0,016	0,621
1plBL	2,440	2,865	2,539	0,147	5,807
1plU	2,230	2,245	2,238	0,005	0,241
2plK1	4,660	4,675	4,669	0,005	0,098
2plK2	4,610	4,630	4,624	0,007	0,145

2plK3	4,620	4,650	4,638	0,009	0,198
2plNM	4,615	4,725	4,709	0,033	0,706
2plNL	4,610	4,625	4,618	0,005	0,117
2plBM	4,710	4,745	4,733	0,012	0,255
2plBL	4,590	4,620	4,606	0,011	0,233

Preglednica XXI: Premer tablet: največji, najmanjši in povprečen premer tablet, SD, RSD

Serija	PREMER (mm)			SD (mg)	RSD (%)
	Najmanjši	Največji	Povprečni		
1plK1	12,060	12,070	12,062	0,003	0,029
1plK2	12,060	12,090	12,071	0,008	0,066
1plK3	12,065	12,080	12,075	0,006	0,050
1plNM	12,060	12,080	12,069	0,007	0,055
1plNL	12,070	12,090	12,078	0,005	0,045
1plBM	12,040	12,070	12,057	0,011	0,088
1plBL	11,950	12,080	11,991	0,038	0,317
1plU	12,040	12,070	12,052	0,011	0,088
2plK1	12,060	12,070	12,062	0,003	0,029
2plK2	12,040	12,060	12,048	0,006	0,049
2plK3	12,050	12,070	12,062	0,006	0,048
2plNM	12,050	12,060	12,053	0,004	0,035

2plNL	12,070	12,090	12,074	0,007	0,055
2plBM	12,040	12,050	12,042	0,003	0,029
2plBL	12,040	12,080	12,053	0,011	0,088

Po premeru in debelini najbolj odstopajo tablete serije 1plBL. Pri seriji 1plBL smo po dvajsetih dneh od izdelave določili tudi največje odstopanje povprečne mase tablet od nominalne teoretične mase. Odstopanje povprečne mase tablet od nominalne teoretične mase se odraža v odstopanju debeline tablet. Pri tabletah ostalih serij so odstopanja majhna in med seboj primerljiva.

4.3.4. VSEBNOST MODELNE UČINKOVINE

Določanje vsebnosti učinkovine in okviren preskus enakomernosti vsebnosti smo opravili na treh tabletah. Rezultate preskusa smo podali v preglednici XXII.

Preglednica XXII: Vsebnost učinkovine v tableti: najmanjša (Min), največja (Max) in povprečna (Povp.) vsebnost modelne učinkovine v tableti, SD, najmanjša in največja vsebnost (%) učinkovine glede na povprečno vsebnost, ustreznost vsebnosti glede na farmakopejski predpis (2.9.6. Enakomernost vsebnosti enodermnih farmacevtskih oblik)

Serija	Vsebnost učinkovine v tabletih (mg)			SD (mg)	Najmanjša vsebnost (%)	Največja vsebnost (%)	Ustreza
	Min	Max	Povp				
2plK1	24,23	24,33	24,30	0,054	99,71	100,12	da
2plK2	24,37	24,43	24,40	0,029	99,88	100,12	da
2plK3	23,81	24,35	24,17	0,313	98,51	100,74	da

2plNM	24,28	24,39	24,33	0,080	99,79	100,25	da
2plNL	24,62	24,80	24,68	0,106	100,00	100,73	da
2plBM	24,58	24,70	24,65	0,065	99,72	100,20	da
2plBL	24,31	24,76	24,57	0,232	98,94	100,77	da
1plU	24,28	24,39	24,35	0,062	99,71	100,16	da

Za vse serije smo dobili okvirno potrditev, da ustrezajo predpisu enakomernost vsebnosti, saj nobena izmed treh tablet znotraj določene serije ni odstopala od povprečne vsebnosti za več kot $\pm 15\%$. Povprečna vsebnost učinkovine je bila za vse izdelane serije tablet med 96,7 in 98,6 % nominalne vrednosti modelne učinkovine (25 mg), kar je glede na način izdelave tablet ustrezen rezultat.

4.3.5. TRDNOST TABLET

Test trdnosti smo opravili po dvajsetih dneh od izdelave tablet. Trdnost smo določili šestim tabletam vsake serije. Rezultate smo podali v Preglednici XXIII.

Preglednica XXIII: Trdnost tablet: največja, najmanjša in povprečna trdnost tablet, SD, RSD

Serija	TRDNOST (N)			SD (N)	RSD (%)
	Najmanjša	Največja	Povprečna		
1plK1	52,7	58,0	54,8	1,80	3,29
1plK2	52,8	58,1	55,3	1,78	3,22
1plK3	63,1	81,5	71,2	6,30	8,85

1plNM	42,1	56,5	51,2	6,09	11,89
1plNL	56,1	64,2	60,3	3,00	4,97
1plBM	66,0	85,0	75,4	8,30	11,00
1plBL	62,4	82,5	70,1	7,17	10,23
1plU	59,5	79,7	67,6	8,42	12,45
2plK1	122,1	127,8	125,0	1,95	1,56
2plK2	160,6	176,5	169,5	5,77	3,40
2plK3	144,3	166,3	156,7	8,18	5,22
2plNM	109,7	126,7	120,1	6,16	5,13
2plNL	103,7	117,6	109,7	5,65	5,15
2plBM	141,7	157,9	149,8	6,08	4,06
2plBL	86,5	112,1	102,5	9,86	9,61

Rezultati testa kažejo, da je trdnost posameznih serij tablet z enako poraznostjo različna, opaziti pa je tudi variabilnost trdnosti znotraj posameznih serij. Serije enoplastnih tablet, razvrščene po padajoči povprečni trdnosti, so: 1plBM, 1plK3, 1plBL, 1plU, 1plNL, 1plK2, 1plK1 in 1plNM. Razlika med največjo in najmanjšo vrednostjo povprečne trdnosti med serijami enoplastnih tablet je bila 24,2 N. Odstopanja trdnosti so bila tudi znotraj posameznih serij enoplastnih tablet v rangi ± 15 N, kar je sprejemljivo.

Serije dvoplastnih tablet, razvrščene po padajoči povprečni trdnosti, so: 2plK2, 2plK3, 2plBM, 2plK1, 2plNM, 2plNL, 2plBL. Razlika med največjo in najmanjšo vrednostjo povprečne trdnosti med serijami dvoplastnih tablet je 67,0 N. Nihanja znotraj posameznih serij dvoplastnih tablet so v rangi ± 20 N, kar je sprejemljivo.

Z namenom primerjati trdnosti enoplastnih in dvoplastnih tablet smo izračunali natezne trdnosti. Natezna trdnost omogoča normalizacijo mehanskih lastnosti tablete na dimenzijo tablet. Vrednosti natezne trdnosti smo podali v preglednici XXIV.

Preglednica XXIV: Natezne trdnosti za serije enoplastnih tablet

Serijska	1plK1	1plK2	1plK3	1plNM	1plNL	1plBM	1plBL	1plU
σ (MPa)	1,18	1,19	1,54	1,09	1,34	1,59	1,47	1,60
Serijska	2plK1	2plK2	2plK3	2plNM	2plNL	2plBM	2plBL	
σ (MPa)	1,41	1,94	1,78	1,35	1,25	1,67	1,18	

Padajoč vrstni red enoplastnih in dvoplastnih tablet po natezni trdnosti ostaja nespremenjen, kot smo ga navedli pri povprečni trdnosti. Vse serije dvoplastnih tablet, z izjemo serij 1plBL in 1plNL, imajo nekoliko večjo natezno trdnost kot serije enoplastnih tablet z isto placebo plastjo. Razlika v natezni trdnosti med serijami dvoplastnih tablet in enoplastnih tablet z isto placebo plastjo je med 0,08 in 0,75 MPa. Največja razlika (0,75 MPa) je pri seriji s K2, najmanjša (0,08 MPa) pri seriji z BM. Razlike nateznih trdnosti med serijami dvoplastnih tablet in enoplastnih tablet z isto placebo plastjo niso velike, zato lahko trdimo, da smo z različnimi silami stiskanja dosegli primerljivo poroznost in natezno trdnost izdelanih tablet.

4.3.6. STIČNI KOT IN ČAS PRONICANJA KAPLJEVINE V TABLETO

V preglednici XXV smo podali povprečen čas pronicanja kapljevine v tableto in povprečen začetni stični kot močenja za serije enoplastnih tablet, v preglednici XXVI za serije dvoplastnih tablet.

Preglednica XXV: Povprečen čas in povprečen stični kot za enoplastne tablete

Serija	Povprečen čas (s)	Povprečen stični kot (°)
1plK1	> 40 s	40,9
1plK2	> 40 s	39,3
1plK3	> 40 s	39,8
1plNM	> 40 s	42,1
1plNL	> 40 s	38,2
1plBM	> 40 s	38,9
1plBL	> 40 s	33,2
1plU	32,4	62,1

Preglednica XXVI: Povprečen čas in povprečen stični kot za dvoplastne tablete

Serija	Povprečen čas (s)	Povprečen stični kot (°)	Povprečen čas (s)	Povprečen stični kot (°)
	PLAST Z UČINKOVINO		PLACEBO PLAST	
2plK1	9,1	41,9	> 40 s	37,9
2plK2	10,0	42,6	> 40 s	37,1
2plK3	9,3	44,5	> 40 s	43,6
2plNM	7,5	45,5	> 40 s	36,6
2plNL	14,4	47,5	> 40 s	36,4
2plBM	6,3	37,7	> 40 s	41,5

2plBL	3,0	40,7	> 40 s	31,6
-------	-----	------	--------	------

Krajši kot je čas pronicanja kapljevine, bolje kapljevina moči tableto. Krajše čase pronicanja (3,0-14,4 s) smo zasledili pri plasti z učinkovino, in sicer za serije dvoplastnih tablet, daljši čas (32,4 s) pri enoplastni tableti z učinkovino. Čas pronicanja v enoplastno tableto z učinkovino in plasti z učinkovino pri dvoplastnih tabletah dobro kolerirajo ($R^2=0,970$) s povprečno maksimalno silo stiskanja tablet. To lahko razložimo s tem, da je verjetno zgornja ploskev tablete bolj kompaktna, manj porozna pri večjih silah stiskanja. V času izvajanja meritve (40 s) kapljevina ni poniknila pri placebo plasteh v dvoplastnih tabletah in placebo enoplastnih tabletah.

Stopnjo močenja lahko ocenjujemo tudi s kotom močenja. Manjši kot je kot močenja, bolje kapljevina moči površino tablete. Kot močenja je bil najmanjši pri placebo plasteh dvoplastnih tablet, večji pri placebo enoplastnih tabletah, še večji pri plasti z učinkovino pri dvoplastnih tabletah in največji pri seriji 1plU.

Rezultati časa pronicanja in kota močenja, s katerimi ocenjujemo stopnjo močenja, ne korelirajo dobro. Rezultati časa pronicanja pojasnjujejo naša opažanja pri testu razpadnosti, da je hitreje razpadla plast z učinkovino v dvoplastnih tabletah oz. enoplastna tableta z učinkovino pri sistemih dveh enoplastnih tablet. Čas pronicanja kapljevine je krajši pri seriji enoplastne tablete z učinkovino kot pri serijah enoplastnih placebo tablet oz. krajši pri plasti z učinkovino kot pri placebo plasteh v dvoplastnih tabletah. Rezultati kota močenja tega ne potrjujejo.

4.3.7. RAZPADNOST TABLET

Test razpadnosti smo naredili na vzorcu treh tablet pri dveh različnih temperaturah, 25 °C in 37 °C. Dodatno temperaturo 25 °C smo izbrali, ker smo pri tej temperaturi delali tudi test sproščanja. Primerjali smo čase razpadnosti za dvoplastne tablete s časi razpadnosti za sistem dveh enoplastnih tablet. Sistem dveh enoplastnih tablet je vključeval placebo

enoplastno tableto in enoplastno tableto z učinkovino. Namen takšnega preučevanja je bil ovrednotiti lokalni vpliv pH placebo plasti na razpad dvoplastne tablete oz. placebo enoplastne tablete na razpad enoplastne tablete z učinkovino. Rezultate testa smo podali v preglednici XXVII.

Preglednica XXVII: Čas razpadnosti za dvoplastne tablete in sisteme dveh enoplastnih tablet pri $25\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ in $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$

Serija	Čas razpadnosti (min) pri	Čas razpadnosti (min) pri
	$T = 25\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$	$T = 37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$
1plU	[4.3, 4.5]	[3.3, 3.5]
1plK1 + 1plU	[11.9, 12.5]	[8.4, 8.8]
1plK2 + 1plU	[10.5, 10.9]	[6.5, 7.1]
1plK3 + 1plU	[8.9, 9.3]	[5.8, 6.1]
1plNM + 1plU	[9.9, 10.9]	[6.7, 7.2]
1plNL + 1plU	[19.8, 21.6]	[13.5, 14.1]
1plBM + 1plU	[11.2, 11.5]	[6.9, 7.6]
1plBL + 1plU	[7.3]	[5.3, 5.5]
2plK1	[16.6, 17.0]	[10.0, 11.3]
2plK2	[15.3, 15.4]	[8.9, 10.3]
2plK3	[12.3, 12.5]	[8.4, 8.6]
2plNM	[15.1]	[9.6, 10.2]
2plNL	[22.8, 22.9]	[15.9, 16.8]
2plBM	[15.0, 16.8]	[9.6, 10.9]
2plBL	[10.4, 11.7]	[5.6, 8.4]

Rezultati kažejo, da so vsi sistemi enoplastnih tablet razpadli hitreje kot istoserijske dvoplastne tablete. Vzrok za to bi lahko bila večja omočena površina pri enoplastnih tabletah. Pri 37 °C so vse serije razen 2pNL ustrezale zahtevam za razpadnost, saj so tablete razpadle v manj kot 15 minutah. Pri 25 °C so v manj kot 15 minutah razpadli vsi sistemi enoplastnih tablet razen 1pNL, med serijami dvoplastnih tablet pa le dve seriji, in sicer 2pBL in 2pK3.

Pri obeh temperaturah so najhitreje razpadle tablete s placebo zmesjo BL in K3. Ti dve zmesi sta imeli najbolj izražene higroskopne lastnosti, kar sta pokazala tudi testa vsebnosti vlage v zmesih in posredno še test enakomernosti mase tablet.

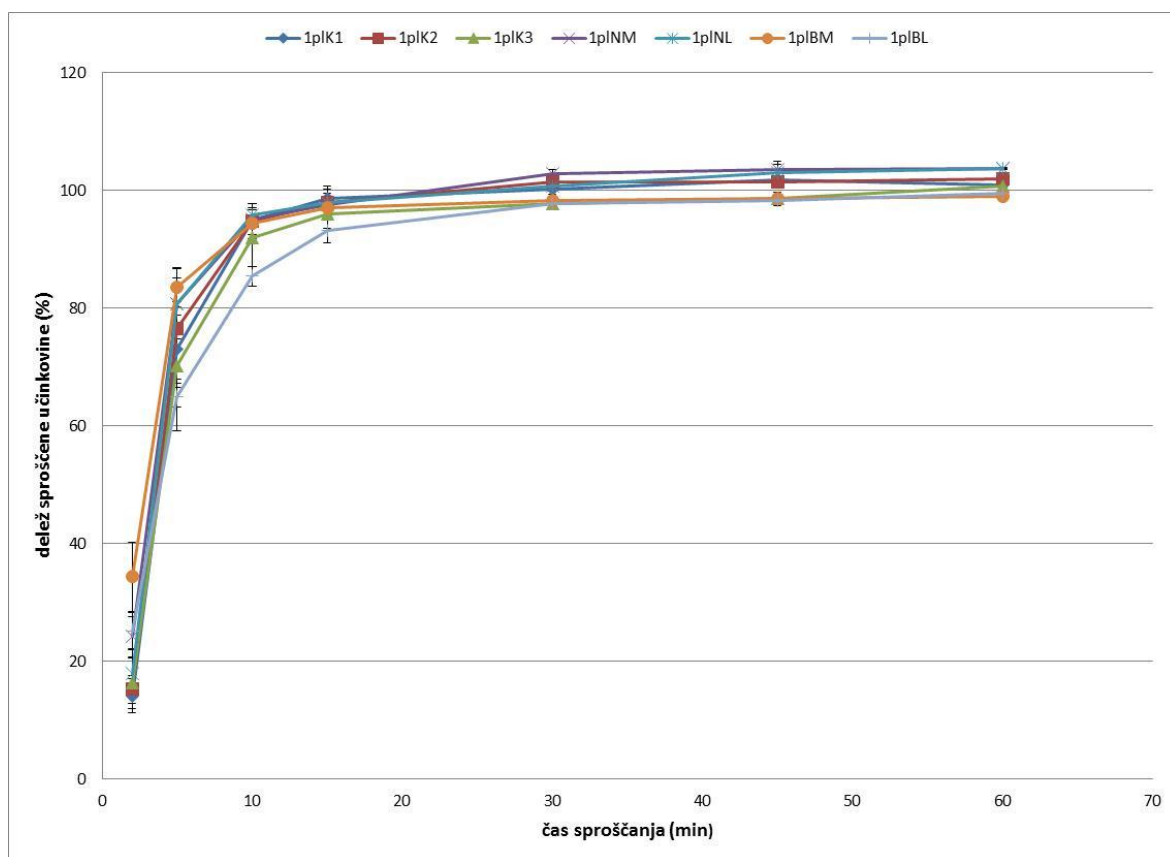
Pri testu razpadnosti je potrebno opozoriti, da smo pri vseh serijah enoplastnih in dvoplastnih tablet opazili, da je čas razpadnosti določala placebo plast v primeru dvoplastnih tablet oz. placebo enoplastna tableta v primeru vrednotenja sistema dveh enoplastnih tablet. Plast z učinkovino oz. enoplastna tableta z učinkovino je razpadla neprimerno hitreje kot placebo plast oz. placebo tableta.

4.3.8. RAZTAPLJANJE UČINKOVINE IZ TABLET

Test raztapljanja smo izvedli na treh tabletah vsake serije. Zanimal nas je vpliv lokalnega pH okolja na profil raztapljanja učinkovine. Primerjali smo profile raztapljanja za dvoplastne tablete z ekvivalentnim sistemom dveh enoplastnih tablet. Rezultate smo podali v odstotkih raztopljene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja v tabelarični in grafični obliki. Predstavljeni so v preglednici XXVIII in na sliki 8 za sisteme enoplastnih tablet in na sliki 9 za dvoplastne tablete.

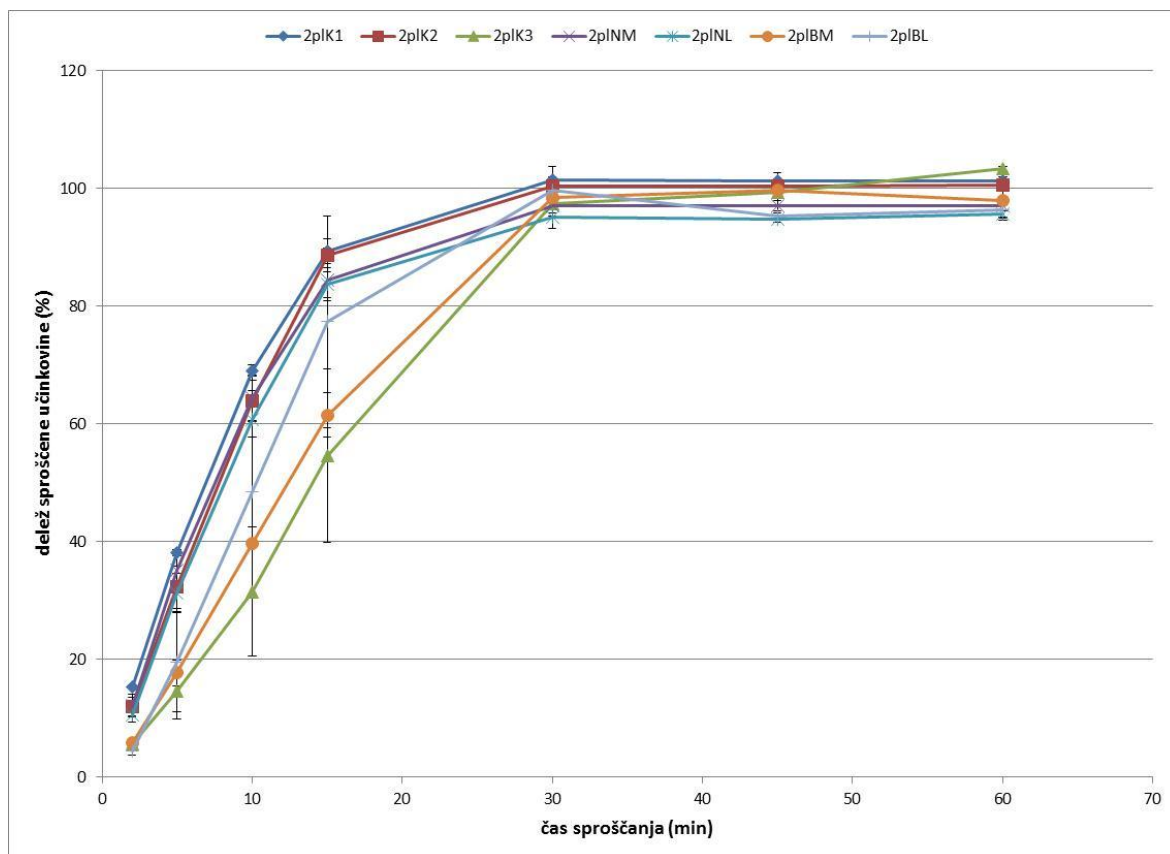
Preglednica XXVIII: Povprečje deležev raztopljene učinkovine (povp. %) v odvisnosti od časa raztapljanja in SD (%)

serija	ČAS RAZTAPLJANJA (min)													
	2		5		10		15		30		45		60	
	povp. (%)	SD (%)	povp. (%)	SD (%)	povp. (%)	SD (%)	povp. (%)	SD (%)	povp. (%)	SD (%)	povp. (%)	SD (%)	povp. (%)	SD (%)
1plK1 + 1plU	14,15	2,94	73,04	5,84	94,98	0,87	98,59	2,19	100,16	0,38	101,74	0,80	100,90	0,55
1plK2 + 1plU	15,26	2,34	76,51	8,55	94,78	3,01	97,93	2,22	101,47	0,70	101,40	0,94	101,97	0,55
1plK3 + 1plU	16,30	4,32	70,13	10,91	91,94	4,84	95,95	2,32	97,74	0,65	98,57	1,11	100,73	0,95
1plNM + 1plU	24,19	3,37	80,82	5,99	95,08	2,66	97,65	0,97	102,81	0,69	103,53	0,97	103,67	0,07
1plNL + 1plU	17,96	3,98	80,73	3,34	95,79	1,28	97,98	1,44	100,81	1,48	103,06	1,90	103,70	0,16
1plBM + 1plU	34,36	5,91	83,46	3,29	94,37	0,67	96,97	0,09	98,34	0,43	98,54	0,77	99,00	0,46
1plBL + 1plU	25,19	3,06	64,92	1,65	85,45	1,65	93,27	2,26	97,80	1,16	98,30	0,44	99,43	0,54
2plK1	15,34	0,24	38,18	0,52	69,05	0,97	89,40	0,42	101,52	0,38	101,23	0,34	101,32	0,69
2plK2	11,90	1,73	32,24	3,57	63,98	3,51	88,68	2,83	100,36	0,25	100,37	0,33	100,50	0,49
2plK3	5,70	0,47	14,66	4,87	31,49	10,92	54,56	14,74	97,44	0,96	99,32	0,34	103,35	0,43
2plNM	12,23	1,83	35,08	3,59	64,45	3,83	84,35	2,86	97,10	1,22	97,01	0,86	96,97	0,72
2plNL	10,52	1,14	31,36	3,31	60,82	3,05	83,68	2,83	95,16	0,20	94,76	0,56	95,62	0,58
2plBM	5,80	0,75	17,75	2,19	39,74	0,04	60,17	1,61	97,14	3,76	98,40	1,27	96,62	1,35
2plBL	4,35	0,67	19,49	8,47	48,40	17,30	77,33	17,96	99,71	0,16	95,31	0,46	96,38	1,46



Slika 8: Primerjava profilov raztapljanja modelne učinkovine med sistemi dveh enoplastnih tablet v 900 mL medija pri 25 °C

Vse serije enoplastnih tablet so v času raztapljanja popolnoma razpadle. Enoplastna tableta z učinkovino je v sistemu dveh enoplastnih tablet vedno razpadala prej kot placebo enoplastna tableta. Profili za enoplastne tablete so si precej podobni in izkazujejo dinamiko takojšnjega raztapljanja učinkovine. Iz profilov lahko vidimo, da se je iz vseh serij enoplastnih tablet raztopila vsa učinkovina. Učinkovina se je raztapljala po kinetiki prvega reda. Najpočasnejšo hitrost raztapljanja je imela serija 1pIBL. Najhitrejšo hitrost raztapljanja je imela serija 1pIBM. Časovni interval, potreben za raztopitev 50 % učinkovine iz sistemov enoplastnih tablet, je 2,43-3,61 minut (preglednica XXIX). Časovni interval, potreben za raztopitev 90 % učinkovine iz sistemov enoplastnih tablet, je 8,08-12,00 minut (preglednica XXIX).



Slika 9: Primerjava profilov raztapljanja modelne učinkovine med serijami dvoplastnih tablet v 900 mL medija pri 25 °C

Vse serije dvoplastnih tablet so do konca testa raztapljanja popolnoma razpadle. Pri vseh serijah dvoplastnih tablet je plast z učinkovino razpadla hitreje kot placebo plast, ki je definirala interval časa razpadnosti celotne tablete. Tudi iz dvoplastnih tablet se učinkovina raztaplja po kinetiki prvega reda. Razlike v profilih raztapljanja med serijami dvoplastnih tablet so večje kot med profili serij enoplastnih tablet. Samo vzorca 2plK1 in 2plK2 namreč izkazujeta profil raztapljanja, kjer se v 15 minutah raztopi več kot 85 % vsebovane učinkovine. Najhitrejšo hitrost raztapljanja ima serija 2plK1, najpočasnejšo serija 2plK3. Relativno počasno hitrost raztapljanja imata tudi seriji 2plBM in 2plBL. Pri serijah 2plK1, 2plK2, 2plK3 se raztopi vsa učinkovina, pri serijah 2plNM 96,97 %, 2plNL 95,62 %, 2plBM 96,62 % in 2plBL 96,38 %. Časovni interval, potreben za raztopitev 50 % učinkovine iz dvoplastnih tabletah, je 6,45-17,10 minut (preglednica XXIX). Časovni interval, potreben za raztopitev 90 % učinkovine iz dvoplastnih tablet, je 21,43-56,79 minut (preglednica XXIX). T50 % in t90 % za dvoplastne tablete sta bistveno daljša kot za

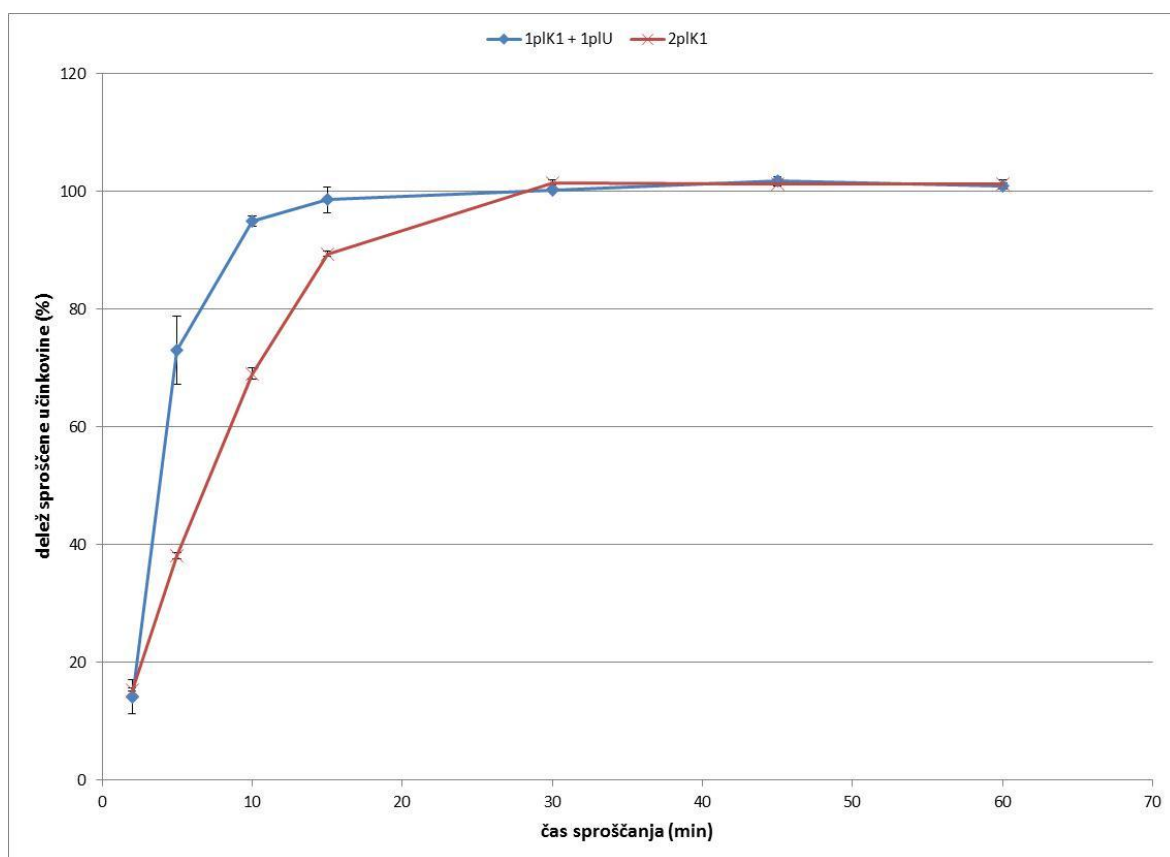
sisteme enoplastnih tablet, bistveno daljši je tudi časovni interval vseh vzorcev za t50 % in t 90 %.

Za posamezne profile raztapljanja smo v programu TableCurve 2D izračunali konstanto hitrosti raztapljanja. Izračunali smo tudi t (min) 50 % in t (min) 90 %. Rezultate smo podali v preglednici XXIX.

Preglednica XXIX: Konstante hitrosti raztapljanja, t (min) 50 % in t (min) 90 % za sisteme enoplastnih tablet in dvoplastne tablete

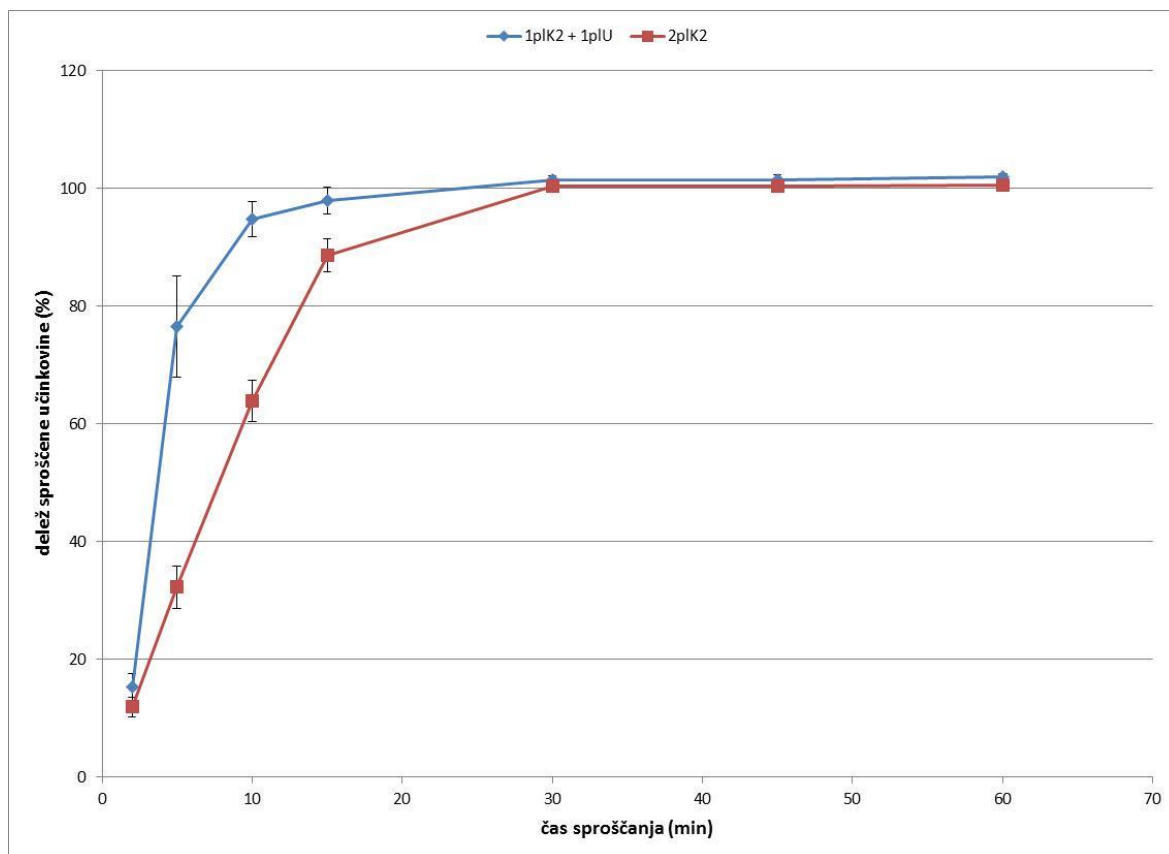
Serija	k (min ⁻¹)	t (min) 50 %	t (min) 90 %
1plK1	0,196195	3,53	11,74
1plK2	0,203303	3,41	11,33
1plK3	0,195304	3,55	11,79
1plNM	0,226986	3,05	10,14
1plNL	0,216564	3,20	10,63
1plBM	0,284854	2,43	8,08
1plBL	0,191857	3,61	12,00
2plK1	0,107453	6,45	21,43
2plK2	0,096502	7,18	23,86
2plK3	0,040544	17,10	56,79
2plNM	0,102030	6,79	22,57
2plNL	0,096676	7,17	23,82
2plBM	0,053070	13,06	43,39
2plBL	0,070879	9,78	32,49

Za večjo preglednost in lažjo primerjavo profilov smo v nadaljevanju primerjali profile raztapljanja za dvoplastne tablete s profili za istoserijski sistem dveh enoplastnih tablet, in sicer na ločenih grafih.



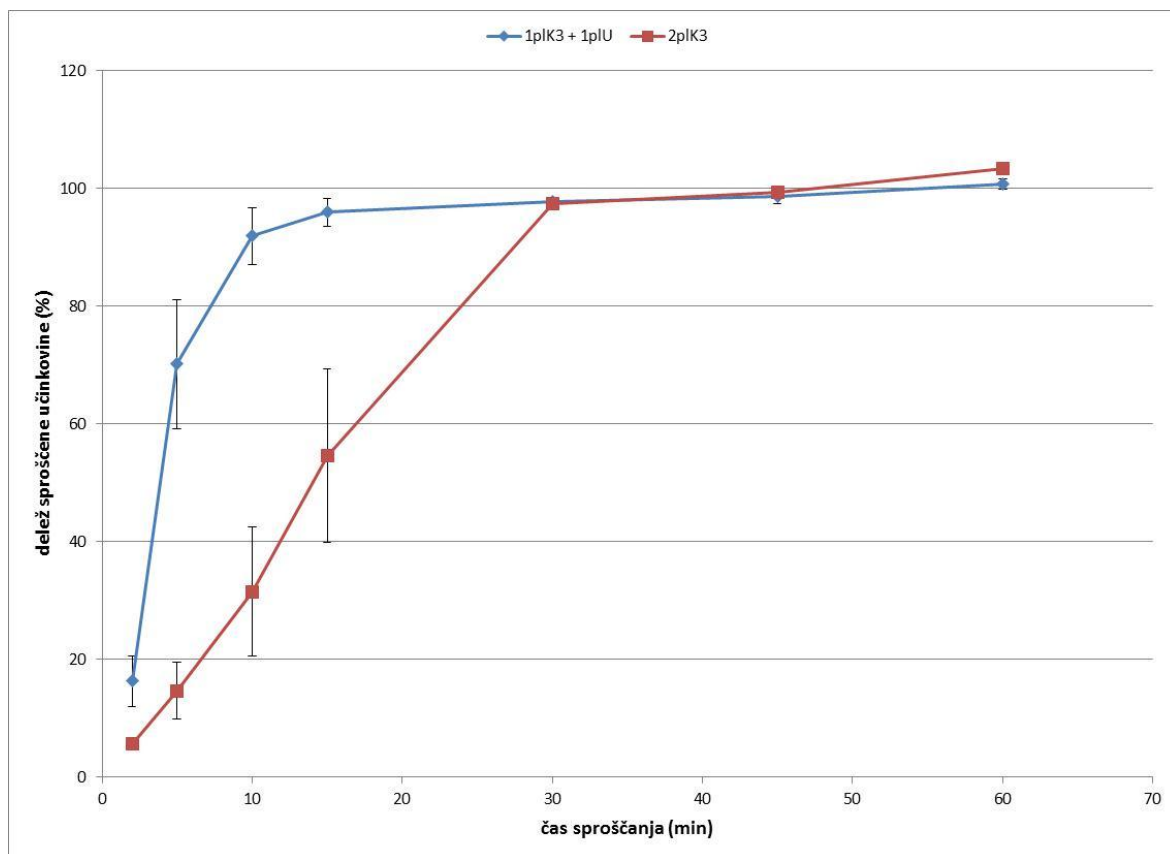
Slika 10: Primerjava profilov raztapljanja modelne učinkovine iz serije dvoplastnih tablet 2pLK1 in sistema enoplastnih tablet 1pLK1 v 900 mL medija pri 25 °C

Raztapljanje iz sistema 1pLK1 je primerljivo glede na ostale serije enoplastnih tablet, iz serije 2pLK1 pa najhitrejša med serijami dvoplastnih tablet. Konstanta hitrosti raztapljanja za sistem 1pLK1 je $0,1962 \text{ min}^{-1}$ in je večja kot za 2pLK1, ki znaša $0,1075 \text{ min}^{-1}$. Posledično je $t_{50\%}$ krajši za sistem 1pLK1 (3,53 min) kot za 2pLK1 (6,45 min), prav tako je krajši tudi $t_{90\%}$ za sistem 1pLK1 (11,74 min) kot za 2pLK1 (21,43 min). Povprečen čas razpadnosti za sistem 1pLK1, ki smo ga določili s testom razpadnosti, je 12,2 min, za 2pLK1 16,8 min. Čas razpadnosti za sistem 1pLK1 je blizu $t_{90\%}$, medtem ko je za 2pLK1 čas razpadnosti 0,8-krat krajši kot $t_{90\%}$. Učinkovina je torej pri 2pLK1 potrebovala nekoliko dlje, da se je raztopila, potem ko je tableta že razpadla.



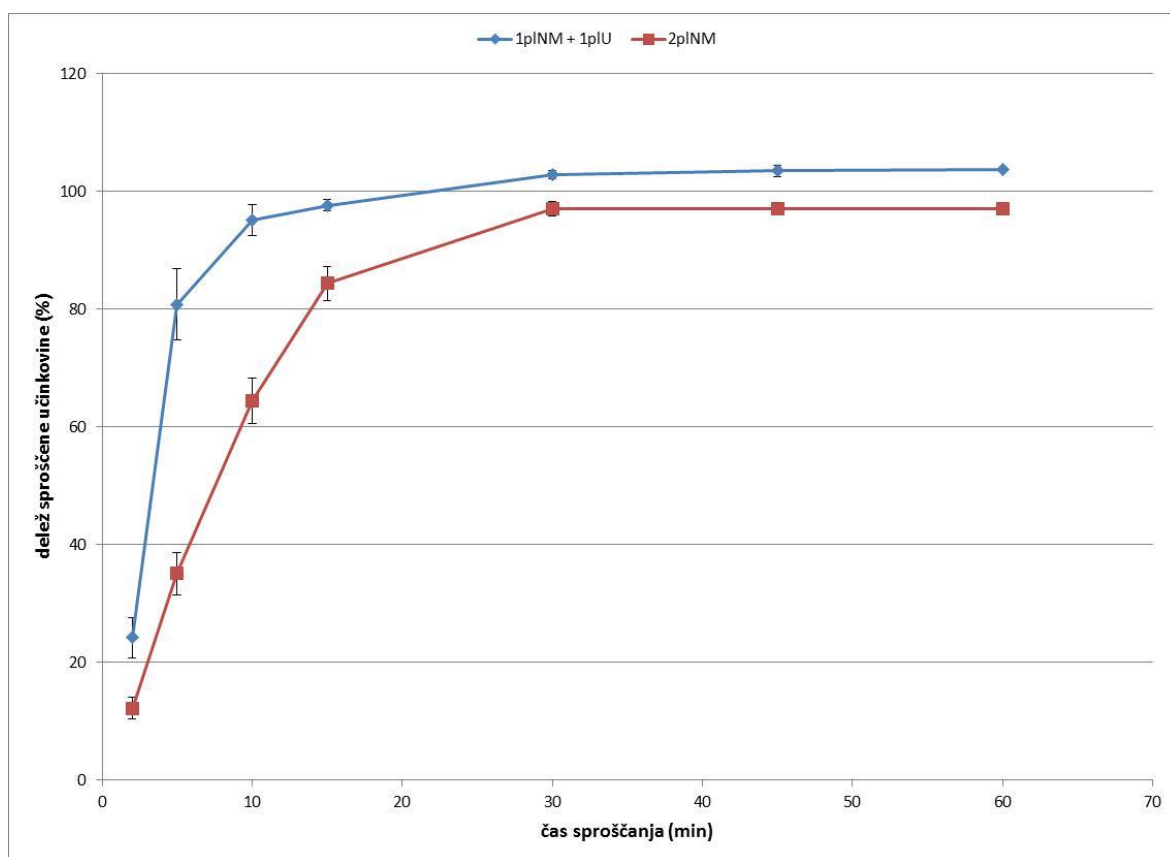
Slika 11: Primerjava profilov raztapljanja modelne učinkovine iz serije dvoplastnih tablet 2plK2 in sistema enoplastnih tablet 1plK2 v 900 mL medija pri 25 °C

Konstanta hitrosti raztapljanja za sistem 1plK2 je $0,2033 \text{ min}^{-1}$ in je praktično enkrat večja kot za 2plK2, ki znaša $0,0965 \text{ min}^{-1}$. Posledično je $t_{50\%}$ krajši za sistem 1plK2 (3,41 min) kot za 2plK2 (7,18 min), prav tako je krajši tudi $t_{90\%}$ za sistem 1plK2 (11,33 min) kot za 2plK2 (23,86 min). Povprečen čas razpadnosti, ki smo ga določili s testom razpadnosti, je za sistem 1plK2 10,7 min, za 2plK2 15,4 min. Čas razpadnosti za sistem 1plK2 je blizu $t_{90\%}$, medtem ko je za 2plK2 čas razpadnosti 0,6-krat krajši kot $t_{90\%}$. Učinkovina je torej pri 2plK2 potrebovala dlje, da se je raztopila, potem ko je tableta že razpadla.



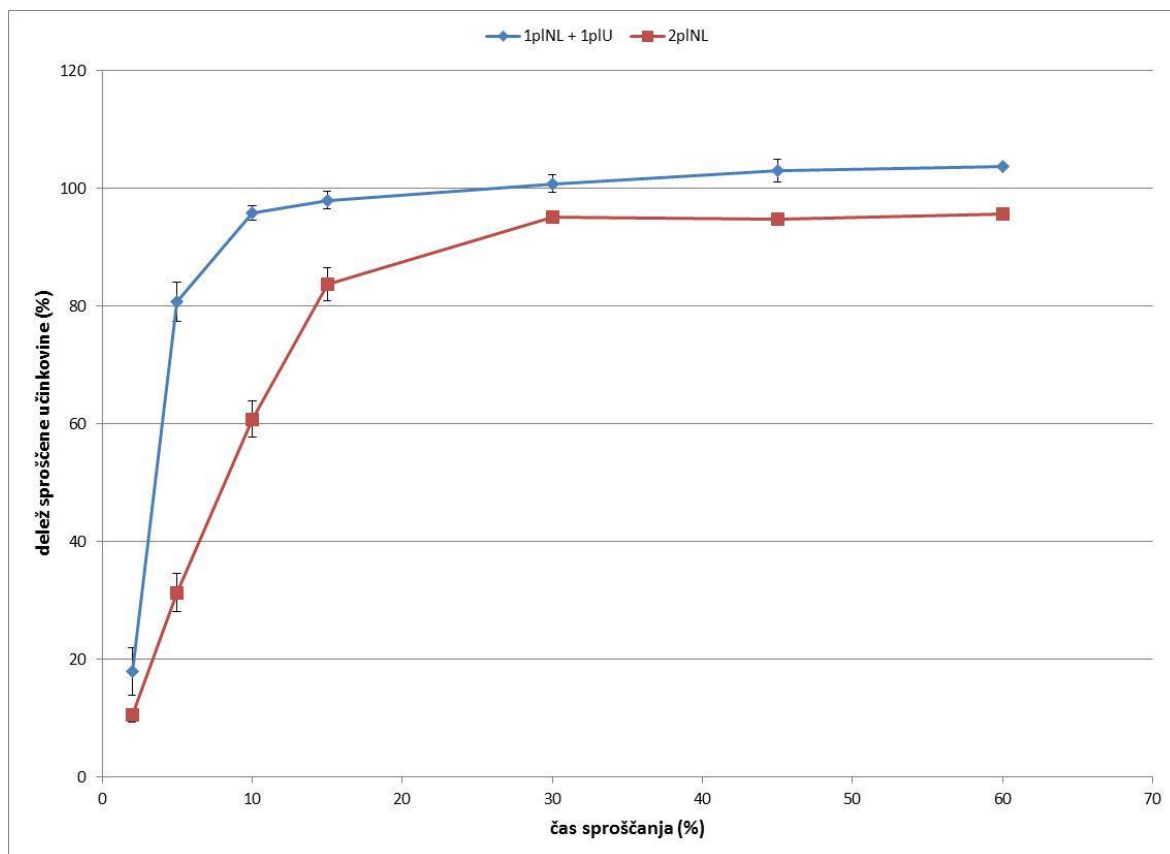
Slika 12: Primerjava profilov raztapljanja modelne učinkovine iz serije dvoplastnih tablet 2plK3 in sistema enoplastnih tablet 1plK3 v 900 mL medija pri 25 °C

Serija 2plK3 ima najpočasnejšo hitrost raztapljanja med vsemi serijami dvoplastnih tablet. Konstanta hitrosti raztapljanja za sistem 1plK3 znaša $0,1953 \text{ min}^{-1}$, za 2plK3 $0,0405 \text{ min}^{-1}$. Posledično sta tudi $t_{50\%}$ in $t_{90\%}$ za 2plK3 najdaljša med serijami tablet. $T_{50\%}$ za 2plK3 je 17,10 min, $t_{90\%}$ je 56,79 min. Za sistem 1plK3 je $t_{50\%}$ 3,55 min, $t_{90\%}$ pa 11,79 min. $T_{50\%}$ se pri 2plK3 podaljša za 13,55 minut napram sistemu 1plK3, $t_{90\%}$ za 45 minut, kar je največje podaljšanje $t_{50\%}$ in $t_{90\%}$ med serijami dvoplastnih tablet napram sistemu enoplastnih tablet. Povprečni čas razpadnosti, ki smo ga določili s testom razpadnosti, je za sistem 1plK3 9,1 min, za 2plK3 12,4 min. Čas razpadnosti za sistem 1plK3 je blizu $t_{90\%}$, medtem ko je čas razpadnosti za 2plK3 4,6-krat krajši kot $t_{90\%}$. Učinkovina je pri 2plK3 potrebovala mnogo dlje, da se je raztopila, potem ko je tableta že razpadla.



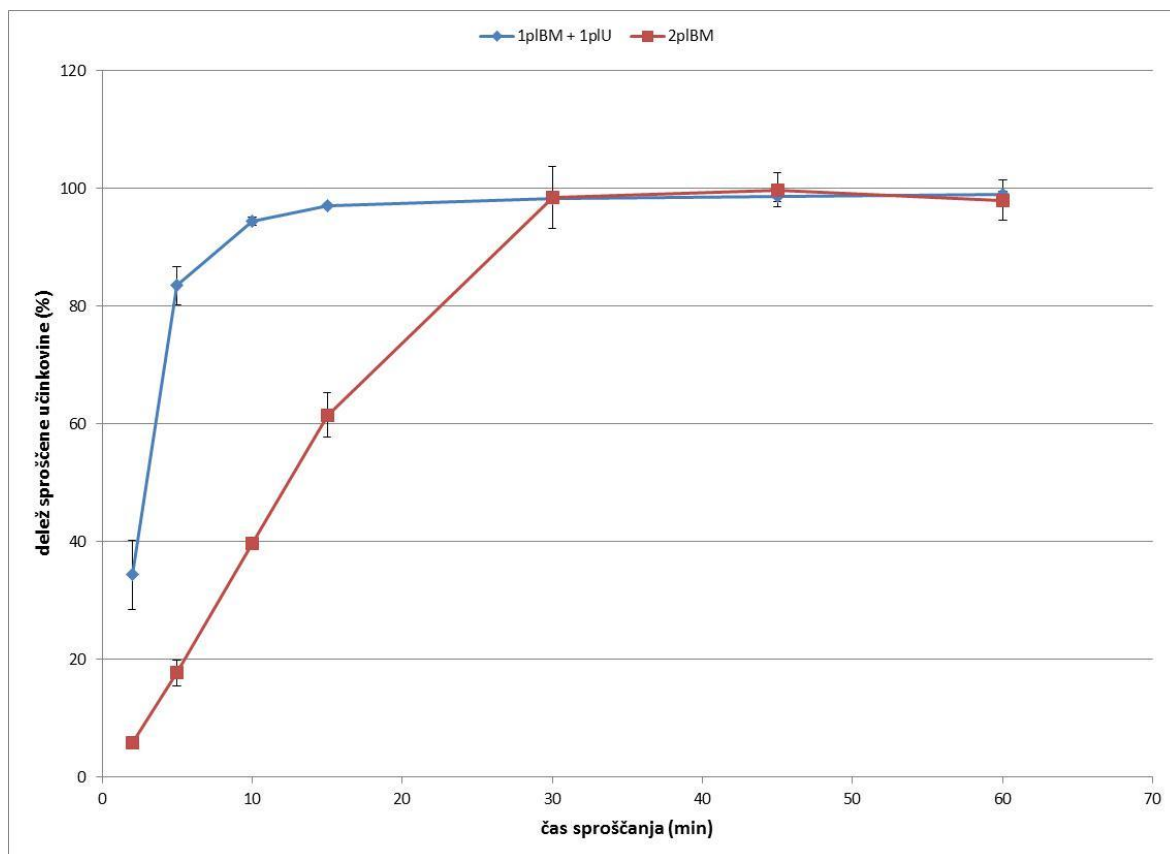
Slika 13: Primerjava profilov raztapljanja modelne učinkovine iz serije dvoplastnih tablet 2pINM in sistema enoplastnih tablet 1pINM v 900 mL medija pri 25 °C

Raztapljanje iz sistema 1pINM je primerljivo z ostalimi enoplastnimi tabletami, raztapljanje iz serije 2pINM pa je med hitrejšimi iz nabora dvoplastnih tablet. Konstanta hitrosti raztapljanja za sistem 1pINM znaša $0,2270 \text{ min}^{-1}$, za 2pINM $0,1020 \text{ min}^{-1}$. Posledično je $t_{50\%}$ krajši za sistem 1pINM (3,05 min) kot za 2pINM (6,79 min), prav tako je krajši $t_{90\%}$ za sistem 1pINM (10,14 min) kot za 2pINM (22,57 min). Povprečen čas razpadnosti za sistem 1pINM, ki smo ga določili s testom razpadnosti, je 10,4 min, za 2pINM 15,1 min. Čas razpadnosti za sistem 1pINM je blizu $t_{90\%}$. Čas razpadnosti za 2pINM je 0,7-krat krajši kot $t_{90\%}$. Učinkovina je pri 2pINM potrebovala dlje, da se je raztopila, potem ko je tableta že razpadla.



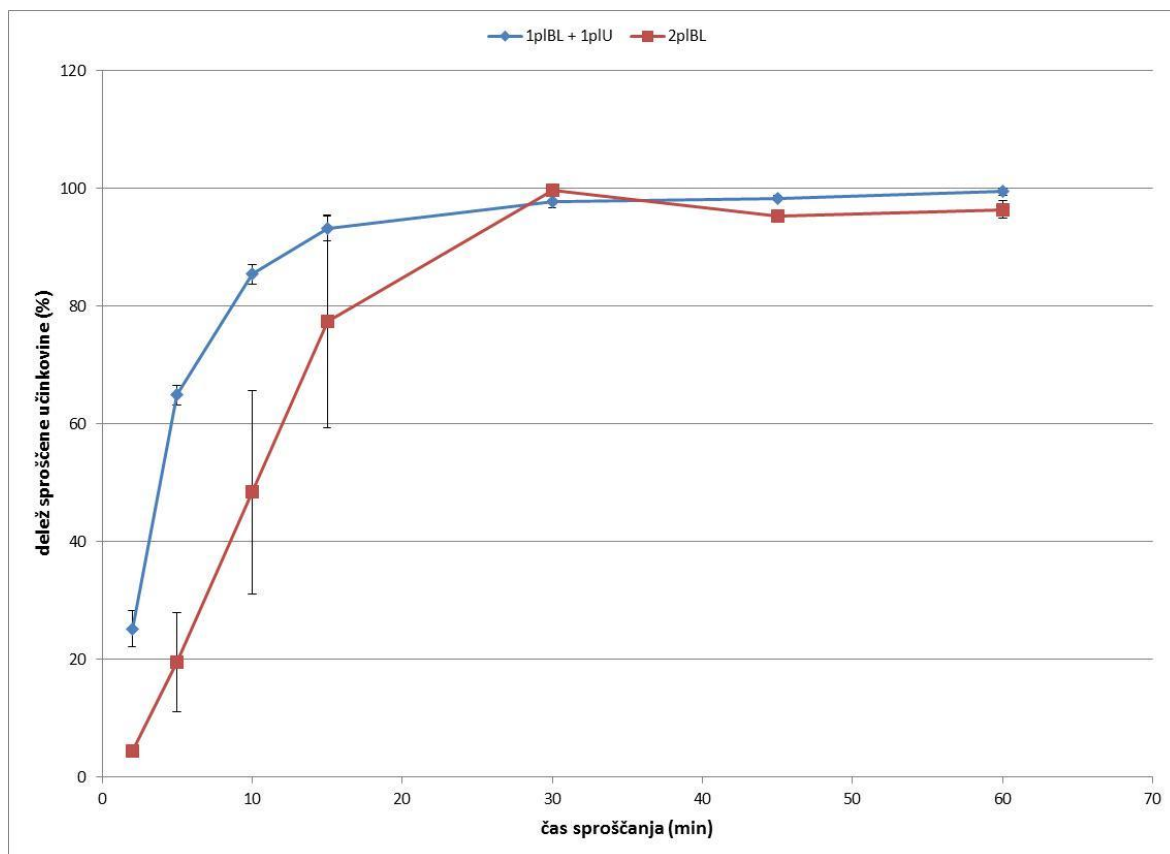
Slika 14: Primerjava profilov raztapljanja modelne učinkovine iz serije dvoplastnih tablet 2pINL in sistema enoplastnih tablet 1pINL v 900 mL medija pri 25 °C

Raztapljanje za sistem 1pINL je primerljivo hitro glede na ostale enoplastne serije, za 2pINL pa je med hitrejšimi med dvoplastnimi serijami. Konstanta hitrosti raztapljanja za sistem 1pINL znaša $0,2166 \text{ min}^{-1}$ in je večja kot za 2pINL, ki je $0,0967 \text{ min}^{-1}$. Posledično je $t_{50\%}$ krajši za sistem 1pINL (3,20 min) kot za 2pINL (7,17 min). Tudi $t_{90\%}$ je krajši za sistem 1pINL (10,63 min) kot za 2pINL (23,82 min). Povprečen čas razpadnosti, ki smo ga določili s testom razpadnosti, je za sistem 1pINL 20,7 min, za 2pINL 22,9 min. Čas razpadnosti za sistem 1pINL je približno dvakrat daljši kot $t_{90\%}$, medtem ko je za 2pINL čas razpadnosti primerljiv $t_{90\%}$. Učinkovina se je pri sistemu 1pINL raztopila dvakrat hitreje, kot je sistem enoplastnih tablet razpadel. To anomalijo lahko pojasnimo s hitrejšim dejanskim razpadom enoplastne tablete z učinkovino glede na placebo tableto, ki v bistvu določa čas razpada.



Slika 15: Primerjava profilov raztapljanja modelne učinkovine iz serije dvoplastnih tablet 2plBM in sistema enoplastnih tablet 1plBM v 900 mL medija pri 25 °C

Raztapljanje iz sistema 1plBM je najhitrejšje med vsemi serijami, raztapljanje serije 2plBM pa je drugo najpočasnejše med dvoplastnimi serijami. Konstanta hitrosti raztapljanja za sistem 1plBM je $0,2849 \text{ min}^{-1}$, za 2plBM $0,0531 \text{ min}^{-1}$. Posledično je $t_{50\%}$ za sistem 1plBM (2,43 min) najkrajši med vsemi serijami, ravno tako je najkrajši tudi $t_{90\%}$ (8,08 min). Za 2plBM je $t_{50\%}$ 13,06 min, $t_{90\%}$ 43,39 min. $T_{90\%}$ za 2plBM je daljši za 35,31 minut glede na sistem 1plBM, kar je drugo največje podaljšanje $t_{90\%}$ med serijami dvoplastnih tablet glede na enoplastne sisteme. Povprečen čas razpadnosti za sistem 1plBM, ki smo ga določili s testom razpadnosti, je 11,4 min, za 2plBM 15,9 min. Čas razpadnosti za sistem 1plBM je blizu $t_{90\%}$, medtem ko je za 2plBM čas razpadnosti 2,7-krat krajši kot $t_{90\%}$. Učinkovina je pri 2plBM potrebovala vsaj 2,7-krat dlje, da se je raztopila, potem ko je tableta že razpadla.



Slika 16: Primerjava profilov raztapljanja modelne učinkovine iz serije dvoplastnih tablet 2plBL in sistema enoplastnih tablet 1plBL v 900 mL medija pri 25 °C

Raztapljanje iz sistema 1plBL je najpočasnejše med serijami enoplastnih tablet, iz serije 2plBL pa tretje najpočasnejše med serijami dvoplastnih tablet. Konstanta hitrosti raztapljanja za sistem 1plBL je $0,1919 \text{ min}^{-1}$, za 2plBL $0,07088 \text{ min}^{-1}$. Posledično sta $t_{50\%}$ in $t_{90\%}$ za sistem 1plBL najdaljša med sistemi enoplastnih tablet. $T_{50\%}$ znaša 3,61 min, $t_{90\%}$ 12,00. Za 2plBL je $t_{50\%}$ 9,78 min, $t_{90\%}$ 32,49 min. Povprečen čas razpadnosti za sistem 1plBL, ki smo ga določili s testom razpadnosti, je 7,3 min, za 2plBL 11,1 min. Čas razpadnosti za sistem 1plBL in 2plBL je krajši kot $t_{90\%}$. Učinkovina je pri sistemu 1plBL in 2plBL potrebovala dlje časa, da se je raztopila, potem ko je tableta že razpadla.

4.3.9. VSEBNOST NEČISTOTE B IN CELOKUPNIH NEČISTOT

Izdelanim tabletam in komprimatom smo po dveh mesecih od izdelave s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti pri valovni dolžini 225 nm določili površino vrha pri retencijskem času, značilnem za nečistoto B, in celokupno površino vrhov detektiranih spojin brez vrha modelne učinkovine. Kot rezultate smo podali površino vrha za nečistoto B, normirano na zatehto, oz. vsoto površin vrhov detektiranih spojin brez vrha učinkovine, normirano na zatehto. Rezultate smo podali v preglednici XXX in na slikah 17 in 18.

Površine vrhov v serijah dvoplastnih tablet smo primerjali s površinami vrhov v serijah komprimatov. V dvoplastnih tabletah je bila učinkovina v stiku s placebo plastjo le preko stične površine obeh plasti tablete, v komprimatih pa je bila med delci učinkovine in delci placebo granulata stična površina bistveno večja. Primerjali smo tudi površine vrha za nečistoto B za vzorce, ki smo jih dodatno izpostavili stresnim pogojem, s površinami istoserijskih vzorcev, ki smo jih izpostavili le sobnim pogojem. Zanimala nas je tudi primerjava površin vrha za nečistoto B v dvoplastnih tabletah in komprimatih s površino vrha za nečistoto B v enoplastni tableti z učinkovino.

Preglednica XXX: Površine vrha za nečistoto B in vsote površin vrhov detektiranih spojin brez vrha modelne učinkovine (MU), normirane na zatehto, po 2 mesecih od izdelave, v vzorcih, ki smo jih izpostavili: A) sobnim pogojem, B) 14 dni stresnim pogojem, ostalo sobnim pogojem

Serija	Površina vrha za nečistoto B, normirana na zatehto, po 2 mesecih (sobni pogoji) (mAU×s/mg)	Površina vrha za nečistoto B, normirana na zatehto, po 2 mesecih (14 dni stresni, ostalo sobni pogoji) (mAU×s/mg)	Vsota površin vrhov detekt. sp. brez vrha MU, normirana na zatehto, po 2 mesecih (sobni pogoji) (mAU×s/mg)	Vsota površin vrhov detekt. sp. brez vrha MU, normirana na zatehto, po 2 mesecih (14 dni stresni, ostalo sobni pogoji) (mAU×s/mg)
ENOPLASTNE TABLETE				
1pIU	0,032	0,037	0,032	0,037

DVOPLASTNE TABLETE				
2pIK1	0,010	0,018	0,099	0,050
2pIK2	0,012	0,020	0,084	0,074
2pIK3	0,021	0,029	0,088	0,090
2pINM	0,020	0,031	0,030	0,041
2pINL	0,020	0,029	0,020	0,041
2pIBM	0,037	0,381	0,059	0,447
2pIBL	0,052	0,151	1,501	5,907
KOMPRIMATI				
kK1	0,010	0,011	0,042	0,052
kK2	0,012	0,014	0,076	0,072
kK3	0,024	0,028	0,075	0,087
kNM	0,020	0,024	0,030	0,036
kNL	0,020	0,027	0,031	0,027
kBM	0,039	1,425	0,039	1,515
kBL	0,050	0,506	0,306	2,672

Na podlagi ugotovitev predhodne diplomske naloge (23) smo pričakovali največjo stabilnost modelne učinkovine v stiku s kislo placebo plastjo, manjšo v stiku z nevtralno placebo plastjo in najmanjšo v stiku z bazično placebo plastjo (23). Pri bazični placebo plasti z laktozo smo predvidevali večjo vsebnost celokupnih nečistot kot pri bazični placebo plasti z manitolom, ker v bazičnem okolju lahko laktoza reagira s sekundarnim aminom (modelna učinkovina in pH modifikator – meglumin) po Maillardovi reakciji.

Rezultati površin vrha za nečistoto B po dveh mesecih na sobnih pogojih so potrdili, da so bile najmanjše površine vrha za nečistoto B v stiku učinkovine s kislimi placebo plastmi. Površina vrha za nečistoto B v seriji 2plK1 (0,010 mAU×s/mg) je bila manjša kot v seriji 2plK2 (0,012 mAU×s/mg), prav tako je bila manjša tudi v kK1 (0,010 mAU×s/mg) kot v kK2 (0,012 mAU×s/mg). Če primerjamo površine vrha za nečistote B po stresnih pogojih v serijah dvoplastnih tablet 2plK1 (0,018 mAU×s/mg), 2plK2 (0,020 mAU×s/mg) in komprimatih kK1 (0,011 mAU×s/mg), kK2 (0,014 mAU×s/mg) s površinami vrhov v istoserijskih vzorcih na sobnih pogojih, ugotovimo, da se je površina vrha nečistote B bolj povečala v dvoplastnih tabletah (za 0,008 mAU×s/mg) kot komprimatih (za 0,001 mAU×s/mg pri kK1 in 0,002 mAU×s/mg pri kK2). Poleg tega ugotovimo, da je bila površina vrha za nečistoto B manjša v serijah dvoplastnih tablet in komprimatov z bolj kislo placebo plastjo K1 kot v serijah z manj kislo placebo plastjo K2.

Površine vrha za nečistoto B po 2 mesecih na sobnih pogojih so bile v dvoplastnih tabletah 2plK1 (0,010 mAU×s/mg), 2plK2 (0,012 mAU×s/mg) in v komprimatih kK1 (0,010 mAU×s/mg), kK2 (0,012 mAU×s/mg) manjše kot v seriji enoplastnih tablet z učinkovino 1plU (0,032 mAU×s/mg). Tudi po izpostavljenosti stresnim pogojem so bile površine vrha za nečistoto B v dvoplastnih tabletah 2plK1 (0,018 mAU×s/mg), 2plK2 (0,020 mAU×s/mg) in v komprimatih kK1 (0,011 mAU×s/mg), kK2 (0,014 mAU×s/mg) še vedno manjše kot v enoplastni tableti z učinkovino (0,037 mAU×s/mg).

Rezultati kažejo, da je stabilnost modelne učinkovine v stiku s kislimi placebo plastmi večja, kot če je modelna učinkovina ločena v enoplastni tableti. Nadalje tudi potrjujejo, da je bolj kisla placebo zmes K1 zagotavljala večjo stabilnost modelne učinkovine kot manj kisla placebo zmes K2.

Če primerjamo površine vrha za nečistoto B v dvoplastnih tabletah in komprimatih s pH vrednostmi placebo plasti (25 % vodna suspenzija placebo zmesi) okrog nevtralne vrednosti (pH 6,4 – 8,2) (K3, NM, NL), ugotovimo naslednje: po dveh mesecih pri sobnih pogojih so imele serije dvoplastnih tablet 2plK3, 2plNM, 2plNL primerljive površine vrha za nečistoto B (2plK3 0,021 mAU×s/mg, 2plNM in 2plNL 0,020 mAU×s/mg). Tudi komprimati serij kNM, kNL in kK3 so imeli primerljive površine vrha za nečistoto B. Površini vrha pri komprimatih kNM in kNL sta bili 0,020 mAU×s/mg, pri komprimatih serije kK3 0,024 mAU×s/mg. Površine vrha za nečistoto B v dvoplastnih tabletah in

komprimatih s K3, NM, NL so bile manjše, kot če je bila učinkovina ločena v enoplastni tableti ($0,032 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$).

Po izpostavitvi stresnim pogojem so se povečale površine vrha za nečistoto B v vseh serijah s K3, NM, NL glede na površine vrha za nečistoto B pri sobnih pogojih. Površine vrha za nečistoto B v dvoplastnih tabletah (2plNM $0,031 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$, 2plK3 in 2plNL $0,029 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$) so bile večje kot v komprimatih (kNM $0,024 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$, kK3 $0,028 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$, kNL $0,027 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$). Pri vseh dvoplastnih tabletah in komprimatih z zmesjo K3, NM in NL je rast površin vrha za nečistoto B po izpostavljenosti stresnim pogojem primerljiva kot pri enoplastni tableti z učinkovino ($0,007 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$). Porast nečistote B pri komprimatih je manjši kot pri paraleli dvoplastnih tablet.

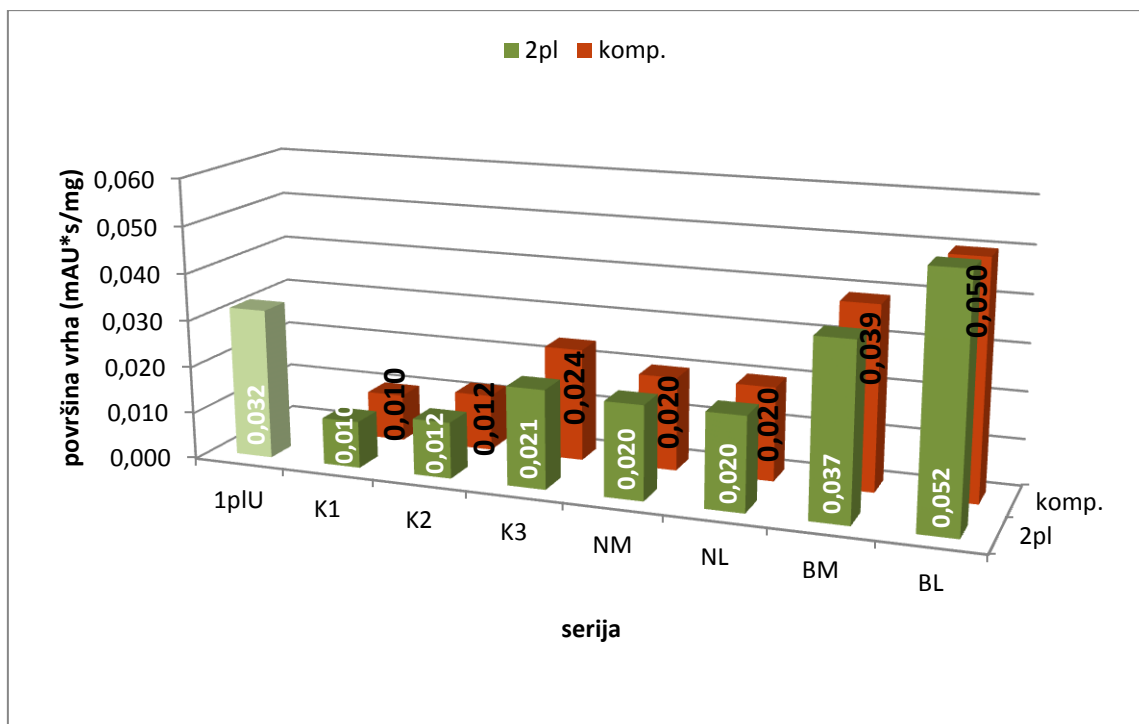
V stiku učinkovine s placebo bazičnim okoljem smo pričakovali največji razpad učinkovine, največjo površino vrha za nečistoto B. Predpostavko smo potrdili tako z dvoplastnimi tabletami serij 2plBM, 2plBL kot s komprimati serij kBM, kBL. Pri vzorcih, hranjenih pri sobnih pogojih, sta bili površini vrha za nečistoto B v dvoplastnih tabletah nekoliko manjši kot površini vrha za nečistoto B v komprimatih (2plBM $0,037 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$, kBM $0,039 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$, 2plBL $0,052 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$, kBL $0,050 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$). Po izpostavitvi stresnim pogojem se je površina vrha za nečistoto B v 2plBM povečala s $0,037$ na $0,381 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$, v 2plBL s $0,052$ na $0,151 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$, v komprimatih kBM s $0,039$ na $1,425 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$, v komprimatih kBL s $0,050$ na $0,506 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$. Površini vrha za nečistoto B sta bili v primeru komprimatov pričakovano večji kot v primeru dvoplastnih tablet zaradi večje stične površine med delci učinkovine in delci placebo zmesi.

Po dveh mesecih pri sobnih pogojih je vsota površin vrhov detektiranih spojin brez vrha modelne učinkovine za serije dvoplastnih tablet in komprimatov najmanjša pri serijah z nevtralno placebo plastjo, večja pri serijah s placebo zmesjo BM, še večja pri kislili placebo zmesih in največja pri serijah s placebo zmesjo BL. Pri serijah z nevtralno placebo plastjo sta vsoti površin vrhov za dvoplastne tablete ($0,020 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$ za 2plNL in $0,030 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$ za 2plNM) primerljivi vsoti površin vrhov za komprimate ($0,030 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$ za kNM in $0,031 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$ za kNL). Pri komprimatih kBM ($0,039 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$) je vsota površin vrhov manjša od vsote površin vrhov pri 2plBM ($0,059 \text{ mAU}\times\text{s}/\text{mg}$). Vsote površin vrhov za serije s placebo kislimi zmesmi so manjše pri serijah komprimatov (kK1 $0,042$

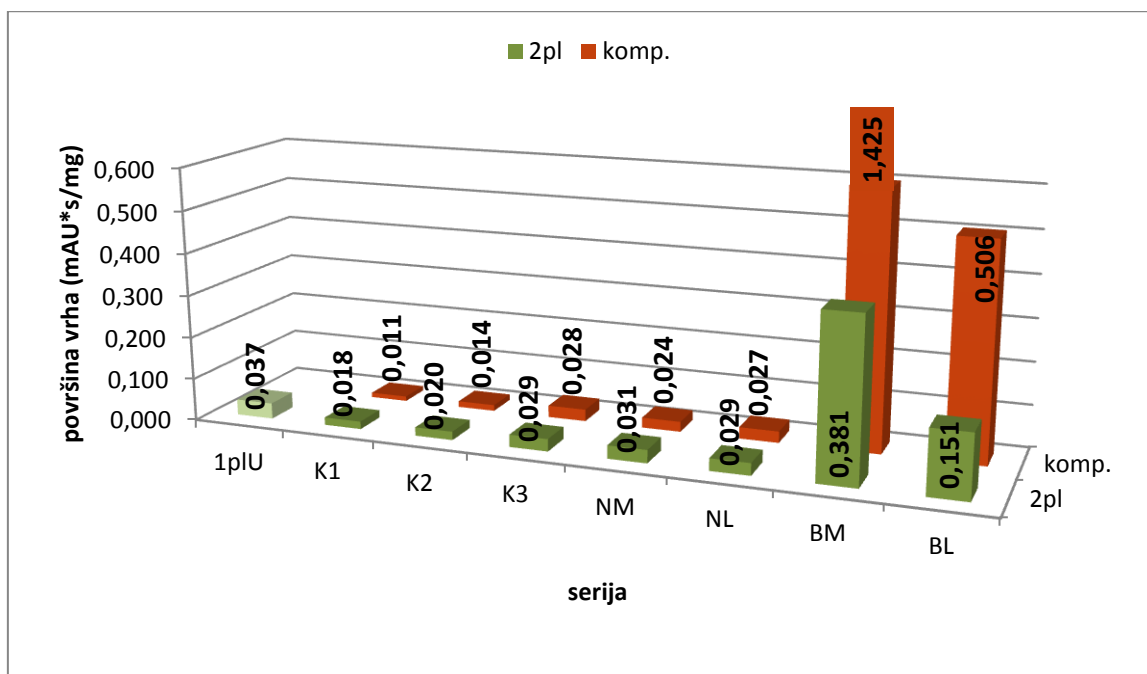
mAU×s/mg, kK2 0,076 mAU×s/mg in kK3 0,075 mAU×s/mg) kot pri serijah dvoplastnih tablet (2plK2 0,084 mAU×s/mg, 2plK3 0,088 mAU×s/mg, 2plK1 0,099 mAU×s/mg). Tako med serijami komprimatov kot med serijami dvoplastnih tablet je vsota površin vrhov največja za seriji s placebo zmesjo BL. Vsota površin vrhov za serijo 2plBL (1,501 mAU×s/mg) je večja kot za serijo kBL (0,306 mAU×s/mg), kar je najverjetneje anomalija rezultatov. Sistema kBL in 2plBL zaradi načina prenosa vzorca nista imela enake kvantitativne sestave.

Tudi v vzorcih, ki smo jih izpostavili stresnim pogojem, smo po dveh mesecih določili najmanjšo vsoto površin vrhov v serijah dvoplastnih tablet in komprimatov s placebo nevtralnima zmesema, večjo s placebo kislimi zmesmi in veliko večjo s placebo bazičnima zmesema. Vsota površin vrhov za serije z nevtralno placebo plastjo je manjša v primeru komprimatov kot dvoplastnih tablet. Vsota površin vrhov za kNL znaša 0,027 mAU×s/mg, za kNM 0,036 mAU×s/mg. Vsota površin vrhov za 2plNL je enaka vsoti za 2plNM (0,041 mAU×s/mg). Med serijami s kislimi placebo zmesmi je vsota površin vrhov najmanjša pri placebo zmesi K1 (0,050 mAU×s/mg za 2plK1, 0,052 mAU×s/mg za kK1), večja pri placebo zmesi K2 (0,074 mAU×s/mg za 2plK2, 0,072 mAU×s/mg za kK2) in največja pri placebo zmesi K3 (0,090 mAU×s/mg za 2plK3, 0,087 mAU×s/mg za kK3). Vsoti površin vrhov za serije z bazičnima placebo zmesema sta bistveno večji kot za seriji z nevtralnima zmesema ali kislimi zmesmi. Vsota površin vrhov s placebo zmesjo BM je večja pri seriji komprimatov (1,515 mAU×s/mg) kot pri seriji dvoplastnih tablet (0,447 mAU×s/mg), kar lahko razložimo z večjo stično površino. Vsota površin vrhov s placebo zmesjo BL je večja pri seriji dvoplastnih tablet (5,907 mAU×s/mg) kot seriji komprimatov (2,672 mAU×s/mg), kar je posledica anomalij pri pripravi vzorca. Sistema kBL in 2plBL zaradi načina prenosa vzorca nista imela enake kvantitativne sestave.

Rezultati vsebnosti nečistot za dvoplastne tablete in komprimat (tabela XXX) kažejo, da sta s stališča vsebnosti nečistote B najboljši formulaciji K1 in K2, sprejemljive so še formulacije K3, NM in NL. Z vidika celokupnih nečistot (posredno podano preko vsote površin vrhov detektiranih spojin brez vrha modelne učinkovine) sta najbolj primerni formulaciji NM in NL, sprejemljive so še K1, K2 in K3. Manitol in deloma laktoza v bazičnem miljeju facilitirata nastanek nečistote B, medtem ko je laktoza povezana z drastičnim povečanjem celokupnih nečistot, ki so predvidoma produkti Maillardove reakcije.



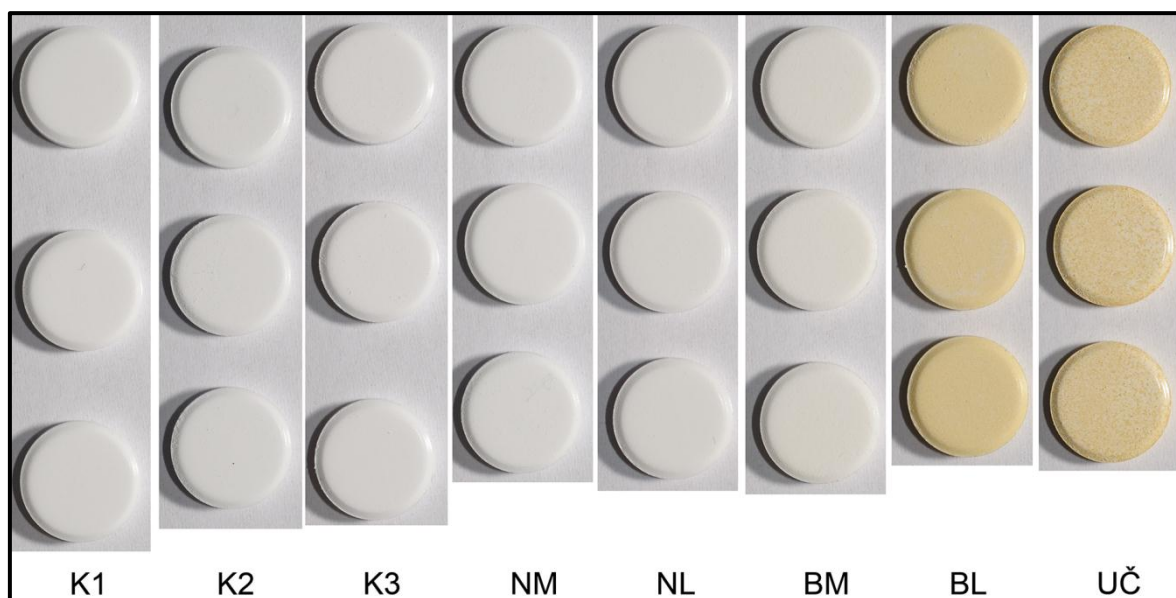
Slika 17: Grafični prikaz površin vrhov za nečistoto B, normiranih na zatehte, po 2 mesecih (sobni pogoji) v serijah enoplastnih tablet 1plU, dvoplastnih tablet in komprimatov



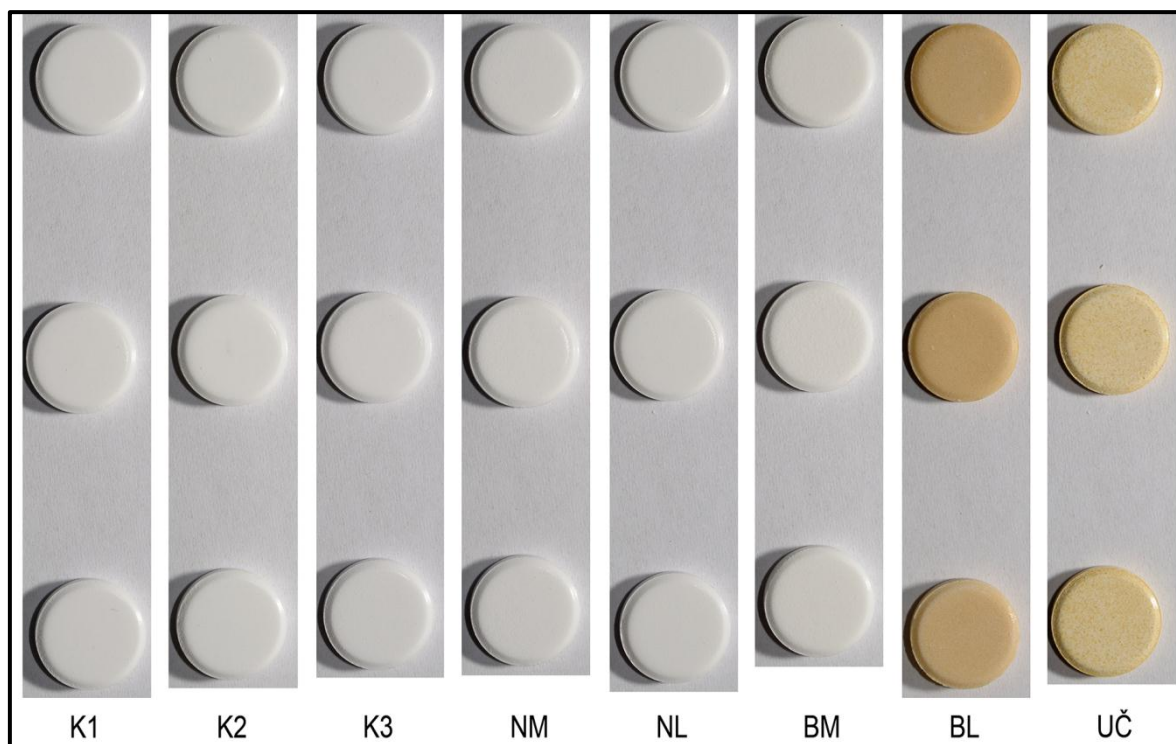
Slika 18: Grafični prikaz površin vrhov za nečistoto B, normiranih na zatehte, po 2 mesecih (14 dni stresni, ostalo sobni pogoji) v serijah enoplastnih tablet 1plU, dvoplastnih tablet in komprimatov

4.3.10. KVALITATIVNO VREDNOTENJE NASTANKA PRODUKTOV MAILLARDOVE REAKCIJE

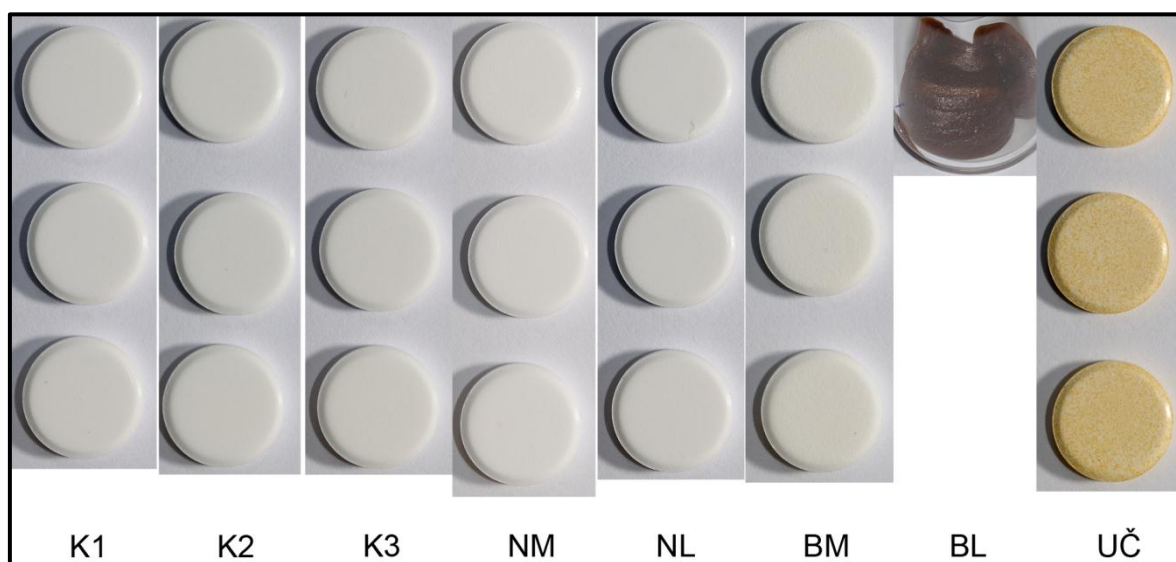
Nastanek produktov Maillardove reakcije smo vrednotili kvalitativno s slikanjem. Vrednotili smo spremembo barve po določenem času glede na barvo tablet ob izdelavi. Rjava obarvanost kaže na prisotnost produktov Maillardove reakcije.



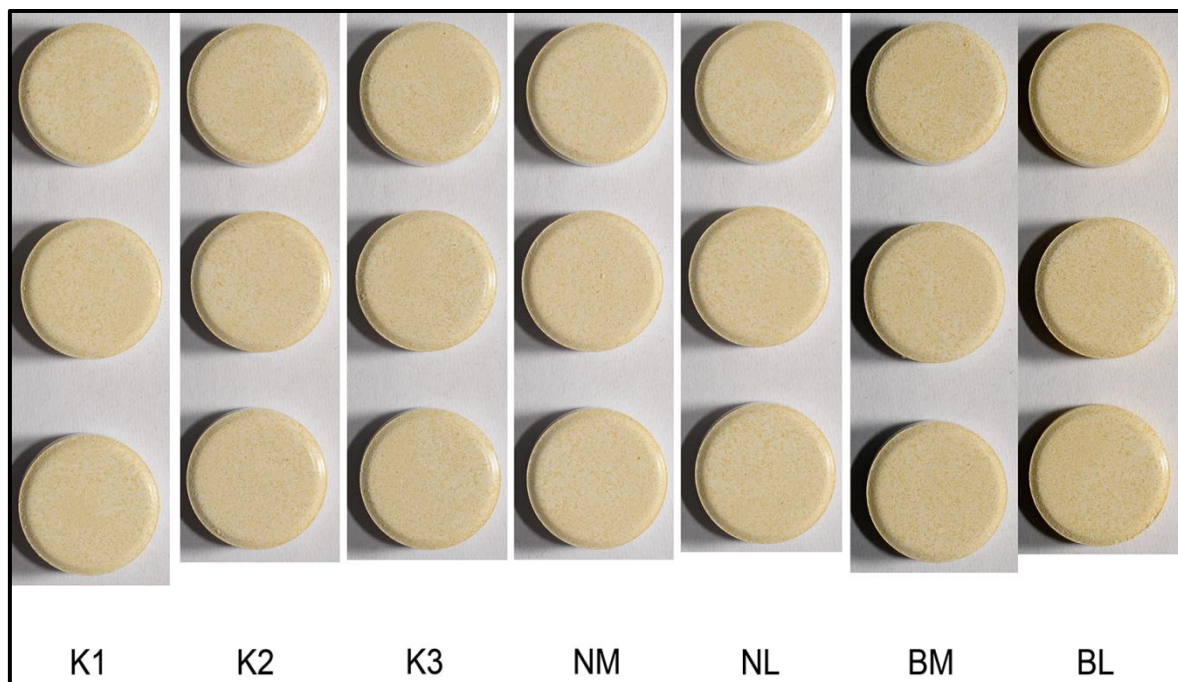
Slika 19: Slike serij enoplastnih tablet ob izdelavi



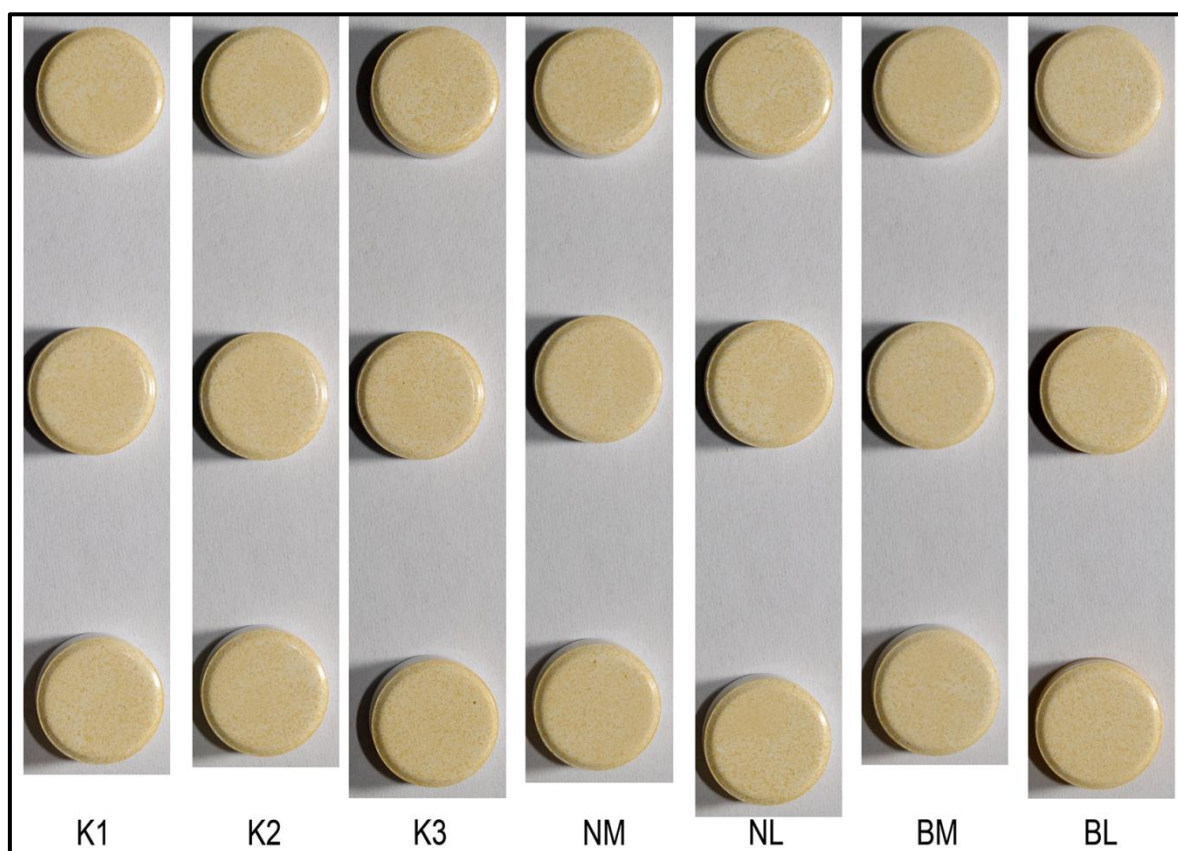
Slika 20: Slike serij enoplastnih tablet po dveh tednih od izdelave (sobni pogoji)



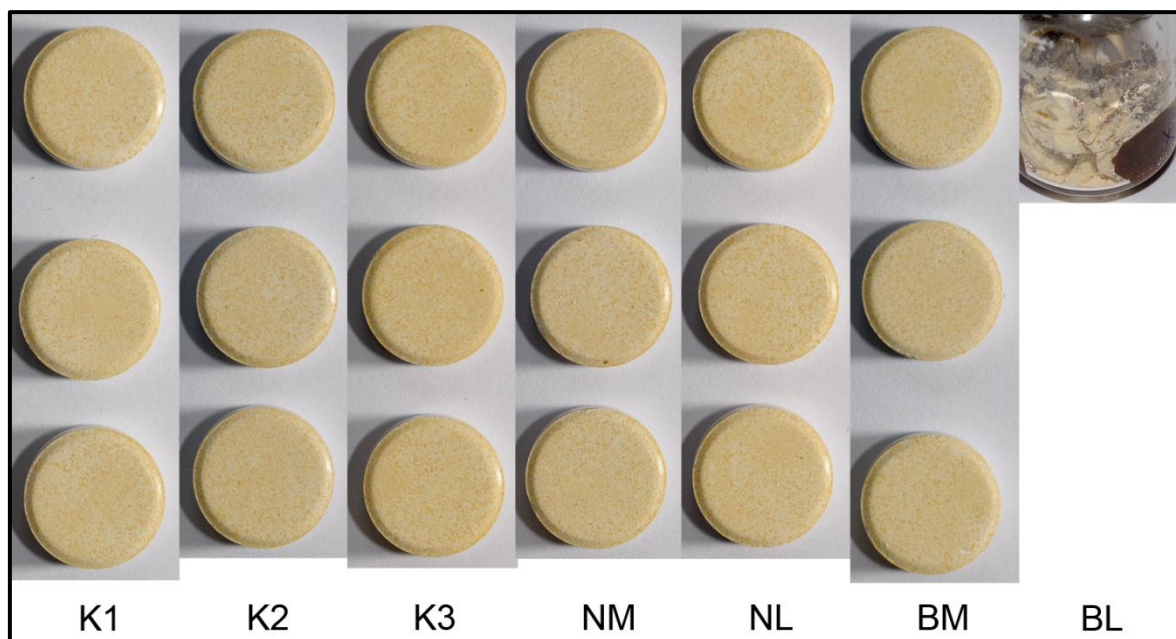
Slika 21: Slike serij enoplastnih tablet po dveh mesecih od izdelave (14 dni stresni pogoji, preostali čas sobni pogoji)



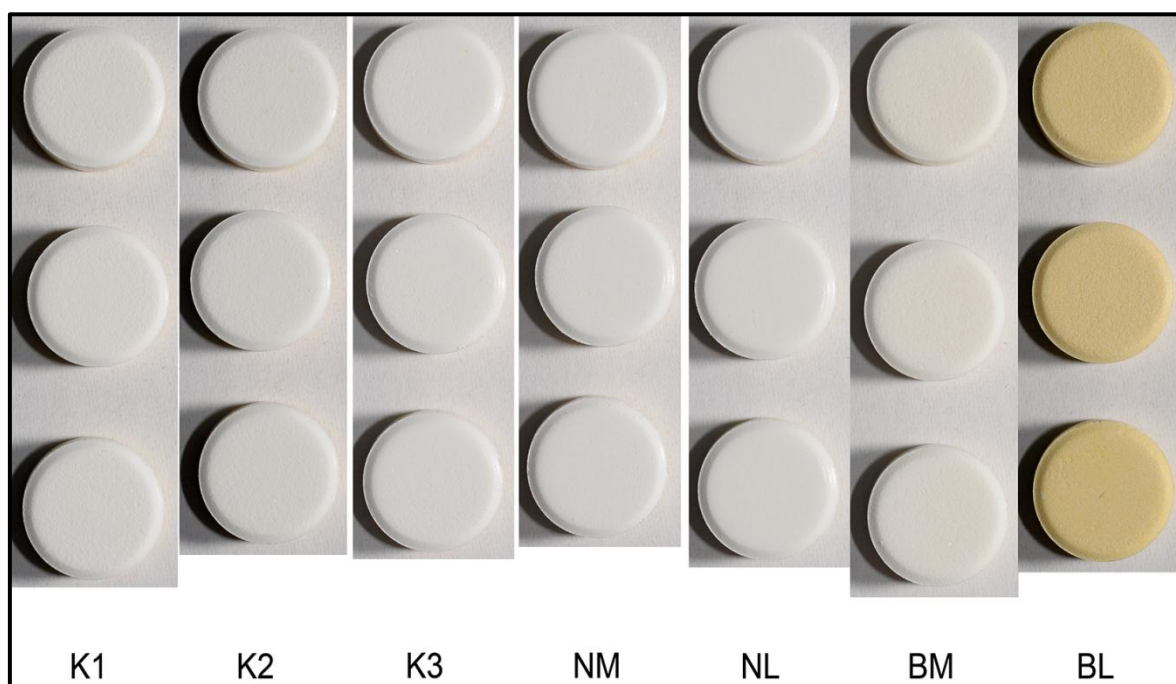
Slika 22: Slike serij dvoplastnih tablet ob izdelavi: slike plasti z učinkovino



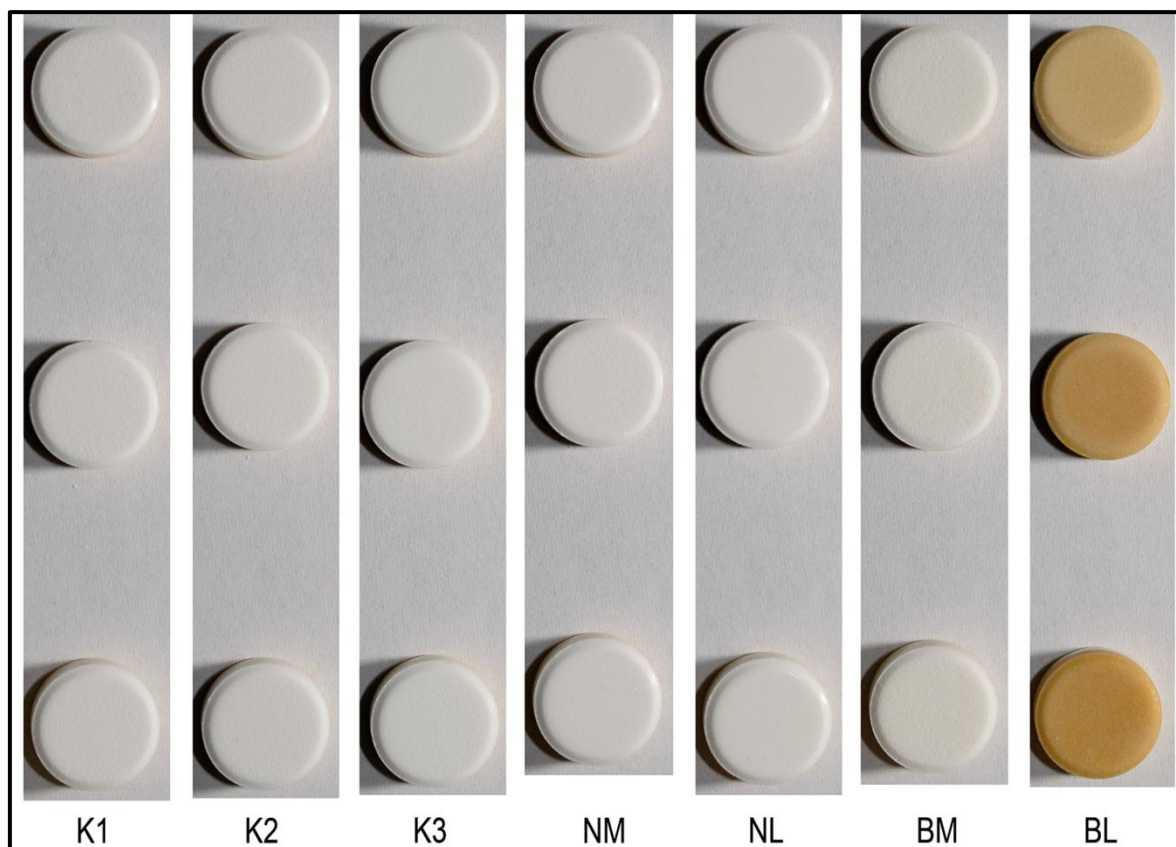
Slika 23: Slike serij dvoplastnih tablet po 2 tednih od izdelave (sobni pogoji): slike plasti z učinkovino



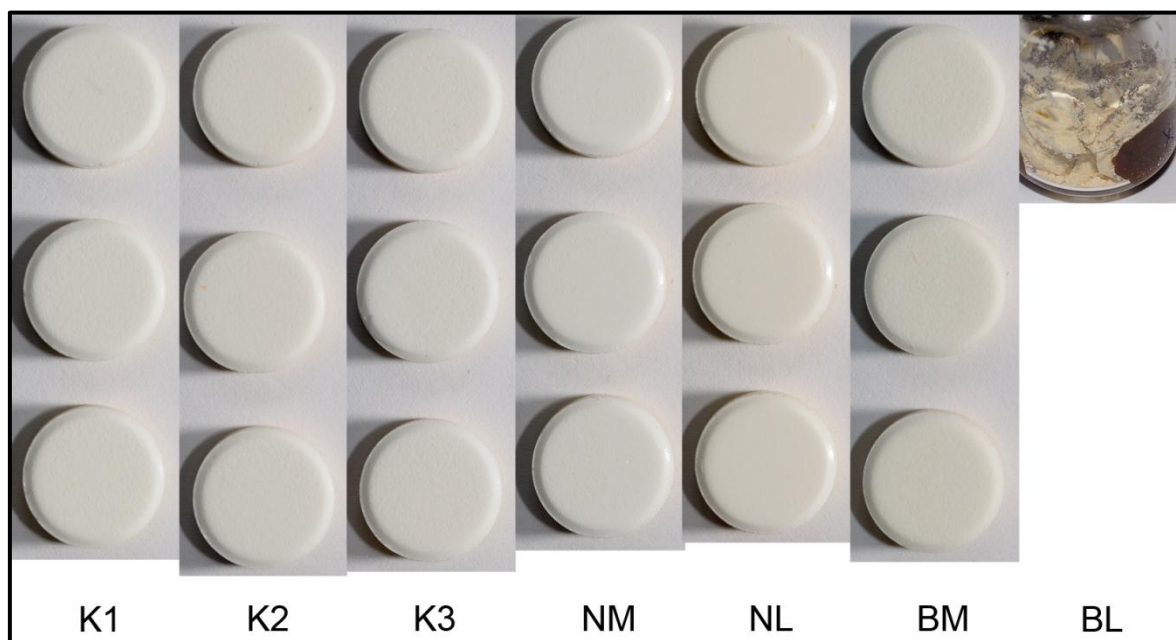
Slika 24: Slike serij dvoplastnih tablet po 2 mesecih od izdelave (14 dni stresni, preostali čas sobni pogoji): slike plasti z učinkovino



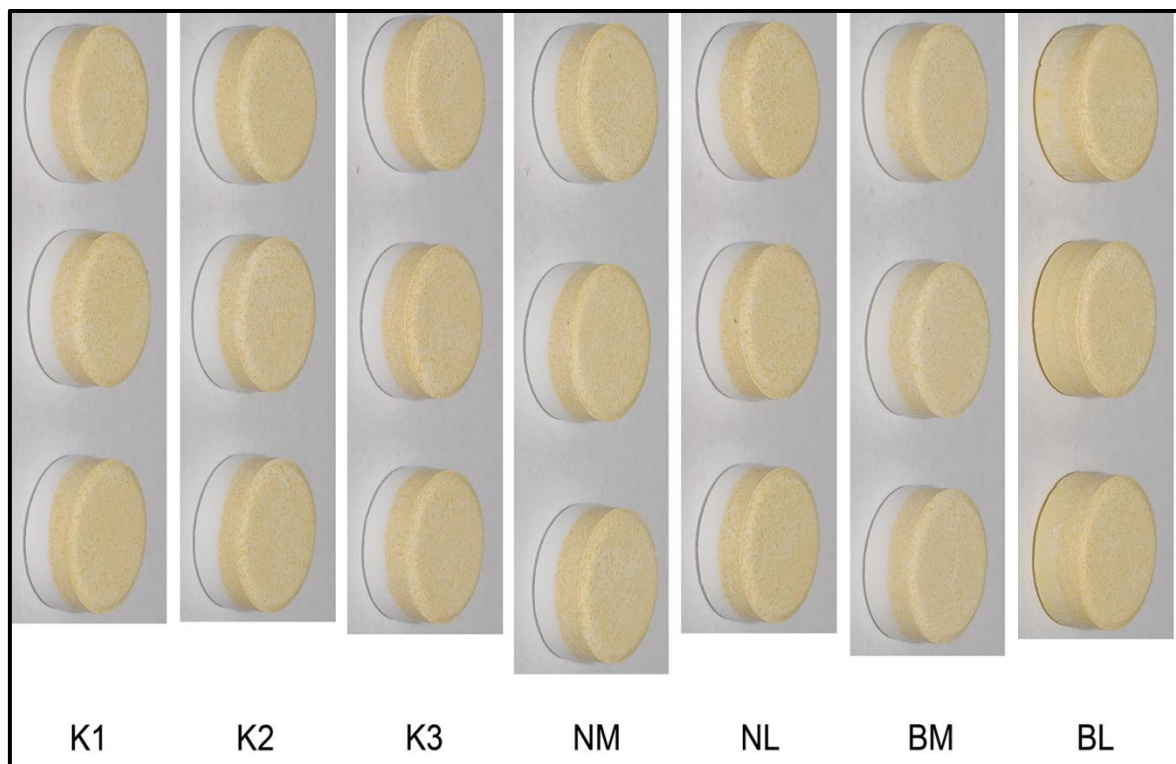
Slika 25: Slike serij dvoplastnih tablet ob izdelavi: slike placebo plasti



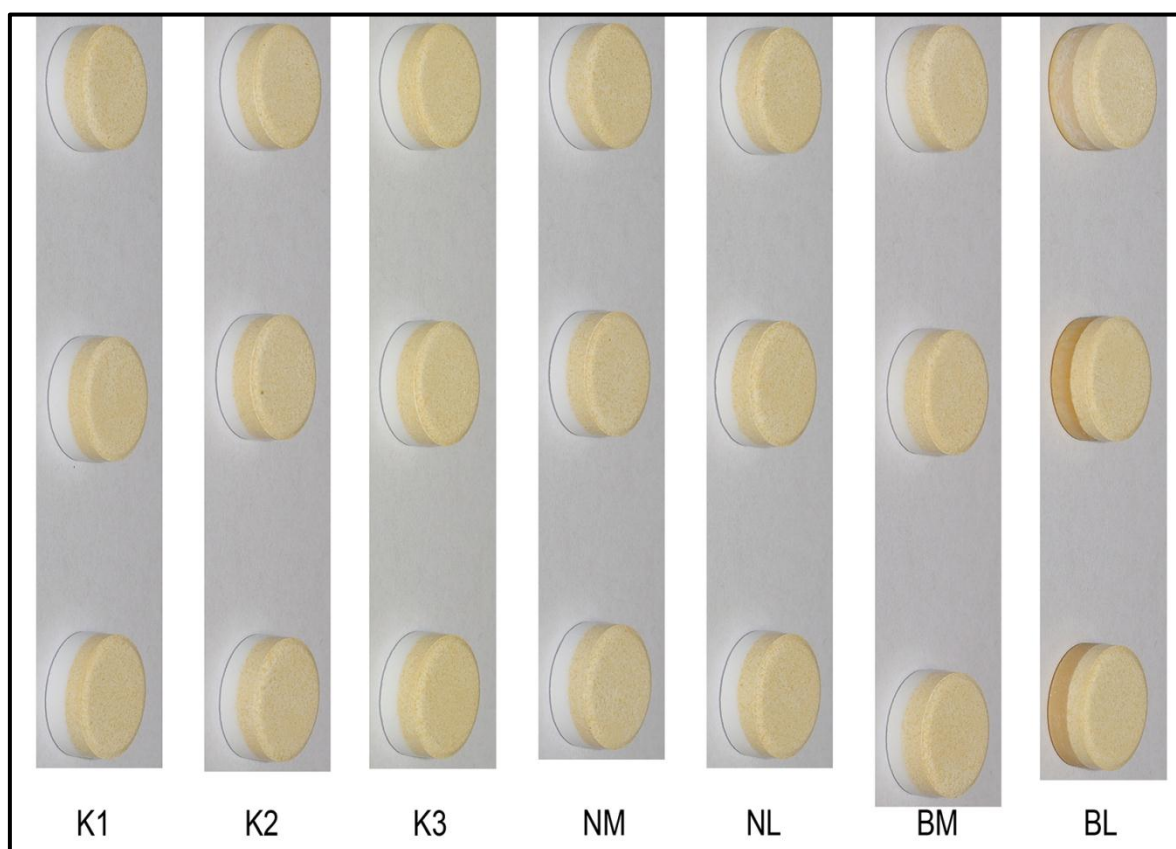
Slika 26: Slike serij dvoplastnih tablet po 2 tednih od izdelave (sobni pogoji): slike placebo plasti



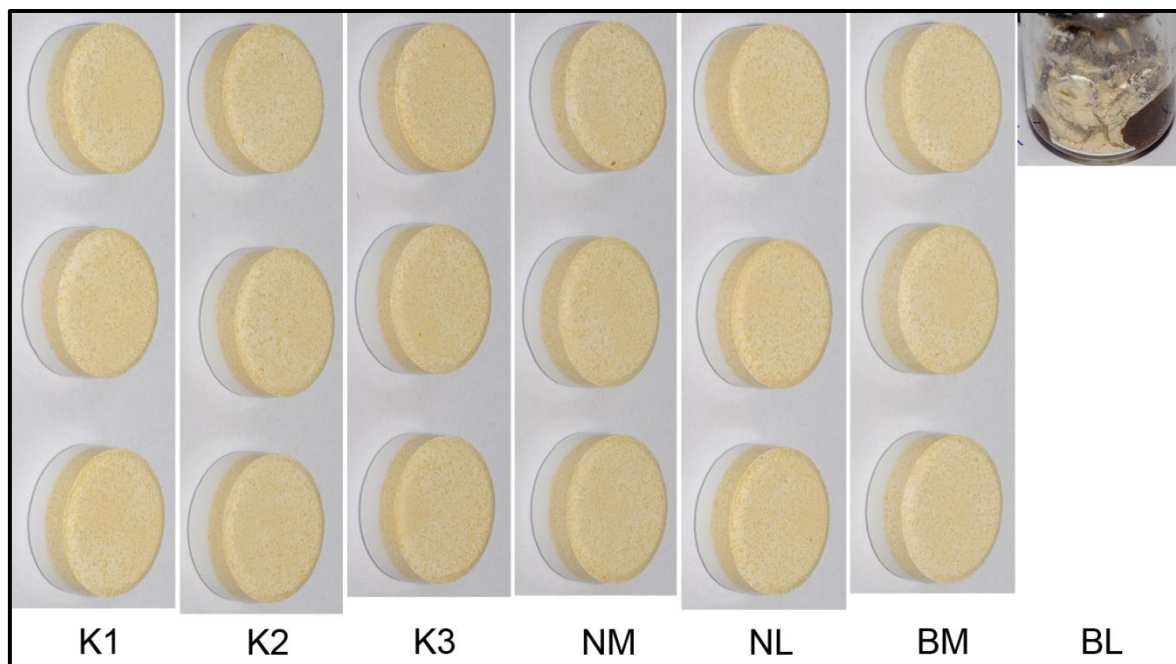
Slika 27: Slike serij dvoplastnih tablet po 2 mesecih od izdelave (14 dni stresni, preostali čas sobni pogoji): slike placebo plasti



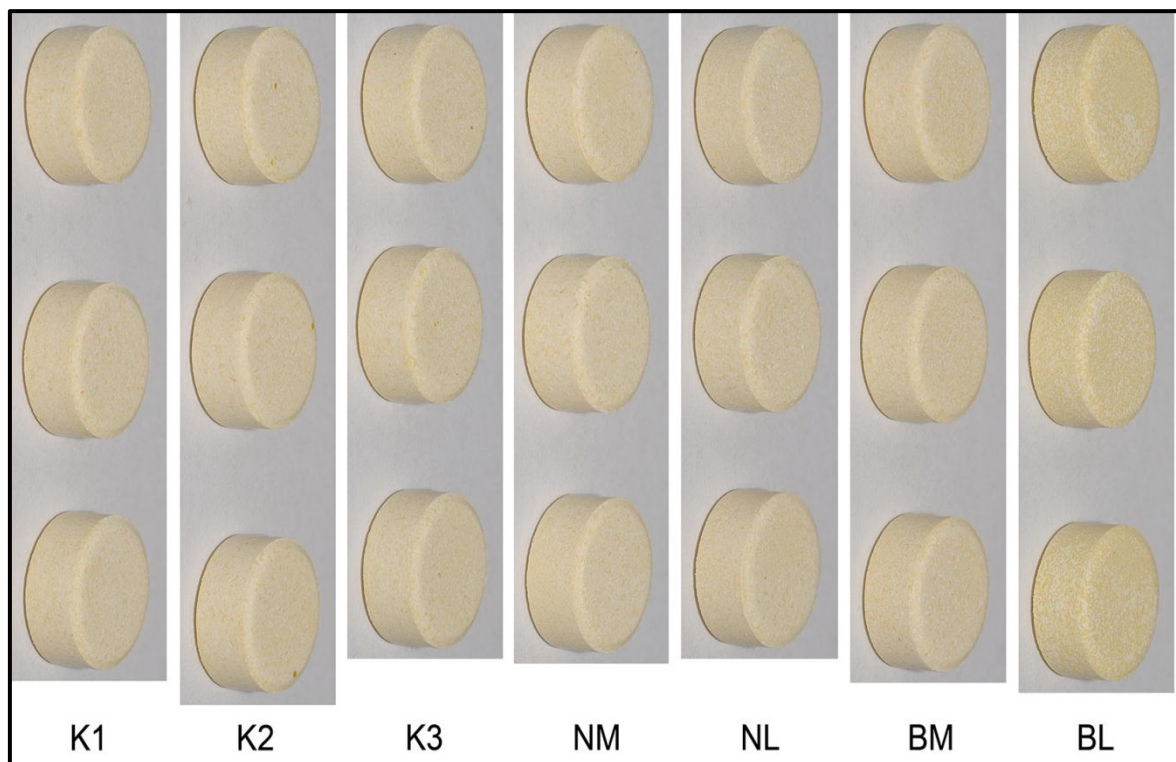
Slika 28: Slike dvoplastnih tablet ob izdelavi – izometrična perspektiva



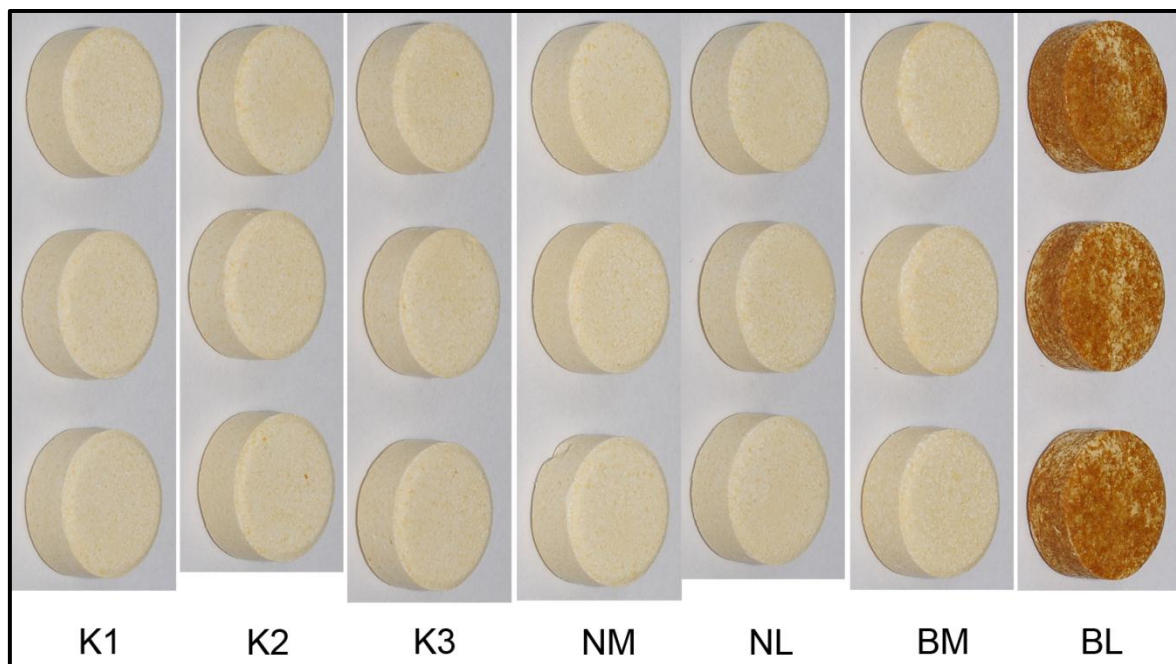
Slika 29: Slike dvoplastnih tablet po dveh tednih od izdelave – izometrična perspektiva



Slika 30: Slike serij dvoplastnih tablet po dveh mesecih od izdelave (14 dni stresni pogoji, preostali čas sobni pogoji) – izometrična perspektiva



Slika 31: Slike serij komprimatov ob izdelavi – izometrična perspektiva



Slika 32: Slike serij komprimatov po dveh mesecih od izdelave (14 dni stresni pogoji, preostali čas sobni pogoji) – izometrična perspektiva

Rahlo rjavo obarvanje enoplastnih in dvoplastnih tablet je vidno že po dveh tednih shranjevanja tablet pri sobnih pogojih. Obarvale so se tablete serij 1plBL in 2plBL (slike 18 in 24). Pri dvoplastnih tabletah 2plBL se je obarvala le placebo plast tik do stične površine s plastjo, ki vsebuje učinkovino (slika 27). Pokazali smo, da lahko ob ustrezni snovni sestavi (baza, laktoza, reducirajoči sladkor) Maillardova reakcija poteče že pri milejših pogojih shranjevanja, in sicer v relativno kratkem času.

Pri vzorcih, ki smo jih izpostavili stresnim pogojem in potem še sobnim pogojem shranjevanja (skupaj 2 meseca), je bilo prisotno močnejše rjavo obarvanje pri serijah 1plBL, 2plBL in kBL (slike 19, 22, 25, 28 in 30). Vzorci dvoplastnih tablet so se pri izpostavitvi stresnim pogojem med sabo sprijeli, zato smo jih slikali v viali.

5. ZAKLJUČEK

V nalogi smo preučevali vpliv lokalnega pH okolja placebo plasti na razpadnost, profil raztapljanja in stabilnost modelne učinkovine, ki je bila v ločeni plasti dvoplastne tablete. Vpliv lokalnega pH okolja placebo plasti v dvoplastni tableti smo primerjali z vplivom placebo enoplastne tablete na enoplastno tableto z modelno učinkovino, ki je bila v njeni neposredni bližini. Primerljivost sistema dveh enoplastnih tablet z dvoplastno tableto smo zagotovili tako, da so vse tablete po stiskanju imele enako poroznost $22 \% \pm 2\%$ in primerljivo trdnost.

Tablete smo izdelali iz zmesi za tabletiranje preko granulata. Med serijami placebo granulata in serijami placebo zmesi za tabletiranje ni bilo večjih razlik v porazdelitvi velikosti delcev. Porazdelitev velikosti delcev je bila pomaknjena k manjšim velikostnim razredom. Tudi v pretočnih lastnostih med serijami placebo granulata in serijami zmesi za tabletiranje ni bilo pomembnih razlik. Po dodatku drsil so se pretočne lastnosti serij placebo zmesi za tabletiranje malo spremenile.

Tablete smo izdelali ročno na tabletirki na udarec. Vse serije tablet so ob izdelavi imele želeno poroznost. Po dvajsetih dneh od izdelave je od želene poroznosti odstopala serija 2plBL (18,9 %) zaradi vezave vode med shranjevanjem. Serija 1plBL je imela neustrezno velik RSD. Trdnost med posameznimi serijami tablet je bila različna, vendar so bila odstopanja sprejemljiva. Razlike v natezni trdnosti med serijami dvoplastnih tablet in enoplastnih tablet z isto placebo plastjo niso bile velike, zato lahko trdimo, da smo z različnimi silami stiskanja dosegli primerljivo poroznost in natezno trdnost. Tablete vseh serij so ustrezale preskusu za enakomernost mase enoodmernih farmacevtskih oblik po Ph. Eur. 7th Ed. Od nominalne teoretične mase so najbolj odstopale tablete serije 1plBL. Za vse serije smo dobili okvirno potrditev, da ustrezajo preskusu enakomernosti vsebnosti.

Sistemi dveh enoplastnih tablet imajo krajši čas razpadnosti od serij dvoplastnih tablet. Vzrok za to je večja stična površina z medijem pri sistemu dveh enoplastnih tablet. Pri testu razpadnosti smo opazili, da je hitreje razpadla plast z modelno učinkovino v dvoplastni tableti oz. enoplastna placebo tableta v sistemu dveh enoplastnih tablet. Naša opazovanja pojasnjujejo krajši časi pronicanja kapljevine v tableto. Časi razpadnosti niso omejitveni faktor za hitrost raztapljanja učinkovine, saj so praktično pri vseh serijah krajši

kot je $t_{90\%}$. Vzrok za to so lahko močnejše lokalne strižne sile medija, ki delujejo na učinkovino med testom razpadnosti kot med testom raztapljanja. Rezultati hitrostnih konstant raztapljanja so za sisteme dveh enoplastnih tablet približno enaki in hkrati enkrat večji od najhitrejših dvoplastnih tablet. Vzrok za to je lahko večja stična površina z medijem za raztapljanje pri sistemih dveh enoplastnih tablet.

Morebitni vpliv lokalnega pH-ja se najverjetneje izrazi le pri dvoplastnih tabletah, in sicer kot upočasnitev profila raztapljanja za tri serije dvoplastnih tablet. Upočasnitev profilov raztapljanja za serije dvoplastnih tablet glede na sisteme dveh enoplastnih tablet je največja pri seriji 2plK3 in nekoliko manjša pri 2plBM ter 2plBL. Razliko med profiloma raztapljanja lahko v primeru 2plBM in 2plBL pojasnimo z boljšo močljivostjo laktoze glede na manitol, kar dokazujejo tudi pomejjeni stični koti, časi pronicanja in časi razpada.

Za namen stresnih testov smo izdelali tudi komprimete. S stresnimi testi smo ugotovili, da sta z vidika vsebnosti nečistote B najboljši formulaciji K1 in K2, sprejemljive so še formulacije K3, NM in NL. Z vidika celokupnih nečistot sta najbolj primerni formulaciji NM in NL, sprejemljive so še formulacije K1, K2 in K3. Manitol in deloma laktoza v bazičnem miljeju facilitirata nastanek nečistote B, medtem ko je laktoza povezana z drastičnim povečanjem celokupnih nečistot, ki so predvidoma produkti Maillardove reakcije.

6. LITERATURA

- 1 Formularium slovenicum, Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji 3.0. Ljubljana, Ministrstvo za zdravje, Javna Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, 2011.
- 2 Aulton ME: Pharmaceutics. Churchill Livingstone, Spain, 2002.
- 3 Deshpande RD, Gowda DV, Mahammed N, Maramwar DN: Bi-layer tablets– an emerging trend: a review. International journal of pharmaceutical sciences and research, 2011; Vol. 2 (10): 2534-2544.
- 4 Vaithiyalingam SR, Sayeed VA: Critical factors in manufacturing multi-layer tablets– assessing material attributes, in-process controls, manufacturing process and product performance. International journal of pharmaceutics, 2010; 398: 9-13.
- 5 Debnath M: Bilayer tableting technology: an overview. Journal of pharmacy research, 2012; 5 (1): 310-314.
- 6 Vogeeler J: Bi-layer tablets– why special technology is required. GEA Niro Inc. URL: http://www.niroinc.com/html/pharma/phpdfs/Bi_layer_tablets_technology_R292F_tablet_press.pdf (Citirano 14.4.2012).
- 7 Podczek F: Theoretical and experimental investigations into the delamination tendencies of bilayer tablets. International journal of pharmaceutics, 2011; 408: 102-112.
- 8 Chichester C, Schweigert B: Advances in food research. Academic press, Volume 32, London, 1988.
- 9 Chichester C, Mrak E, Schweigert B: Advances in food research. Academic press, Volume 30, London, 1986.

- 10 Sinnott ML: Carbohydrate chemistry and biochemistry. RSC Publishing, Cambridge, 2007.
- 11 Rystov L, Chadwick Richard, Krock K, Wang T: Simultaneous determination of Maillard reaction impurities in memantine tablets using HPLC with charged aerosol detector. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis 2011; 56: 887-894.
- 12 Harmon PA, Yin W, Bowen WE, Tyrrell RJ, Reed RA: Liquid chromatography– mass spectrometry and proton nuclear magnetic resonance characterization of trace level condensation products formed between lactose and the amine containing diuretic hydrochlorothiazide. Journal of pharmaceutical sciences 2000; 89: 920-929.
- 13 Wirth DD, Baertschi SW, Johnson RA, Maple SR, Miller MS, Hallenbeck DK, Gregg SM: Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine. Journal of pharmaceutical sciences 1998; 87: 31-39.
- 14 Chopra HK, Panesar PS: Food chemistry. Alpha science international LTD, Oxford, 2010.
- 15 International conference on harmonisation (ICH)– Guidance for industry: Q1A(R2) Stability testing of new drug substances and products.
- 16 World health organization (WHO)– Stability testing of active substances and pharmaceutical products.
- 17 Klick S, Muijselaar PG, Waterval J, Eichinger T, Korn C, Gerding TK, Debets AJ, Griend CS, Beld C, Somsen G, Jong G: Toward a generic approach for stress testing of drug substances and drug products. Pharmaceutical technology, 2005: 48-66.
- 18 Reynolds DW, Facchine KL, Mullaney JF, Alsante KM, Hatajik TD, Motto MG: Available guidance and best practices for conducting forced degradation studies. Pharmaceutical technology, 2002: 48-56.

- 19 Ngwa G: Forces degradation as an integral part of HPLC stability-indicating method development. Drug delivery technology, 2010; 10.
- 20 Dreu R, Srčič S: Vaje iz industrijske farmacije. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2005.
- 21 Howard SA: Solids: flow properties. Encyclopedi of pharmaceutical technology DOI, 2007: 3275-3296.
- 22 Freeman R: The flowability of powders– an empirical approach. International conference on powder and bulk solids handling, IMechE HQ, London, 2000.
- 23 Hočevár P: Optimizacija sestave in postopka izdelave večplastnih tablet. Ljubljana, 2011.