

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

GREGOR ŠIFRAR

**VPLIV VRSTE IN KOLIČINE DRSILA NA PRETOČNE
LASTNOSTI ZMESI PRAŠKOV IN IZ NJIH
IZDELANIH TABLET**

Univerzitetni program farmacije

LJUBLJANA, 2012

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

GREGOR ŠIFRAR

**VPLIV VRSTE IN KOLIČINE DRSILA NA PRETOČNE
LASTNOSTI ZMESI PRAŠKOV IN IZ NJIH
IZDELANIH TABLET**

**INFLUENCE OF TYPE AND QUANTITY OF GLIDANT
ON FLOW PROPERTIES OF POWDER MIXTURES
AND ON TABLET PROPERTIES**

DIPLOMSKA NALOGA

LJUBLJANA, 2012

Diplomsko delo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo pod mentorstvom prof. dr. Odonu Planinška in somentorstvom asist. dr. Ilije Ilića.

Za pomoč in vodenje pri izvajanju in oblikovanju diplomskega dela se zahvaljujem mentorju prof. dr. Odonu Planinšku in somentorju asist. dr. Iliji Iliću. Za vso podporo in pomoč v celotnem času študija se zahvaljujem družini in prijateljem.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelal pod mentorstvom prof. dr. Odonu Planinška in somentorstvom asist. dr. Ilije Ilića.

Gregor Šifrar

Ljubljana, junij, 2012

Predsednik diplomske komisije

- prof. dr. Irena Mlinarič Raščan

Člana diplomske komisije

- prof. dr. Odon Planinšek
- doc. dr. Janez Mravljak

KAZALO

KAZALO.....	II
Povzetek	IV
Abstract.....	VI
Seznam okrajšav	VIII
1. Uvod	1
1.1. Zgodovina tabletiranja	1
1.2. Tablete	1
1.2.1. Enakomernost mase enoodmernih farmacevtskih oblik.....	2
1.2.2. Krušljivost neobloženih tablet.....	2
1.2.3. Trdnost tablet.....	4
1.2.4. Razpadnost tablet.....	5
1.3. Tabletiranje	6
1.3.1. Stopnje pri izdelovanju tablet.....	7
1.3.2. Metode tabletiranja	8
1.4. Praški za direktno tabletiranje.....	9
1.4.1. Določanje nasipnega kota.....	9
1.4.2. Določanje pretočnega časa	11
1.4.3. Določanje Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja	12
1.5. Področje določanja pretočnih lastnosti	14
1.6. Vpliv drsil na pretočne lastnosti in kakovost tablet.....	16
1.6.1. Vpliv drsila na pretočne lastnosti	16
1.6.2. Mehanizem delovanja drsil.....	17
1.6.3. Lastnosti nekaterih drsil	17
2. Namen dela.....	18
3. Materiali in metode.....	19
3.1. Določanje pretočnih lastnosti praškastim zmesem	21
3.1.1. Določanje pretočnega časa	21
3.1.2. Določanje nasipne in zbite prostornine	21
3.1.3. Določanje dinamičnega nasipnega kota	21

3.1.4.	Izdelovanje tablet.....	23
3.2.	Vrednotenje tablet.....	24
3.3.	Priprava vzorcev	25
4.	Rezultati.....	26
4.1.	Merjenje pretočnih lastnosti.....	26
4.1.1.	Merjenje pretočnega časa	26
4.1.2.	Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje	28
4.1.3.	Določanje dinamičnega nasipnega kota	30
4.1.4.	Povzetek določanja pretočnih lastnosti	30
4.1.5.	Stiskanje tablet iz različnih zmesi praškov pri različnih hitrostih tabletiranja	31
4.1.	Vrednotenje tablet.....	40
4.1.1.	Natezna trdnost tablet	40
4.1.2.	Krušljivost tablet	42
4.1.3.	Razpadnost tablet.....	43
4.1.4.	Poroznost tablet	45
4.1.5.	Indeks elastične relaksacije	46
5.	Razprava	48
5.1.	Merjenje pretočnih lastnosti.....	48
5.1.1.	Pretočni časi.....	48
5.1.2.	Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje	49
5.1.3.	Dinamični nasipni kot.....	50
5.2.	Tabletiranje	50
6.	Sklep	54
7.	Literatura	56

Povzetek

Osnovna surovina za izdelavo tablet so praški, naj gre za direktno tabletiranje ali za predhodno obdelavo praškov v procesu granuliranja. Direktno tabletiranje ima mnogo prednosti pred tabletiranjem s predhodnim granuliranjem z ekonomskega vidika, z vidika stabilnosti učinkovine v mediju za granuliranje ter pri povišanih temperaturah in z vidika kompleksnosti postopka.

Največja ovira za uspešno izvedeno direktno tabletiranje so neustrezne lastnosti zmesi praškov. Zdravilna učinkovina in prisotne spremljevalne pomožne snovi (polnila, razgrajevala, veziva, drsila, barvila, sušilna sredstva) lahko tvorijo zmes, ki ima za tabletiranje povsem neprimerne lastnosti, npr. preslaba pretočnost. Te lahko v določenih primerih izboljšamo z dodatkom drsil. Zanje ne velja, da lahko s povečevanjem njihovega deleža v nedogled izboljšujemo pretočne lastnosti, zato se zdi, da gre za kompleksen mehanizem. V določenem intervalu masnega deleža drsila, jih le-ta izboljšajo, če presežemo to območje pa se začnejo spet slabšati. Zaradi kompleksnosti pretočnosti praškov in zmesi praškov moramo za nove formulacije empirično določati pretočne lastnosti.

Samostojne vrednosti posameznih preskusov pretočnih lastnosti nam pogosto dajejo napačno sliko o zmožnosti tabletiranja praškov, zato smo v diplomskem delu za vsako zmes praškov izvedli standardne farmakopejske teste pretočnih lastnosti. Zmesi, ki smo jih analizirali so kot drsila vsebovale magnezijev stearat, stearinsko kislino ali natrijev stearil fumarat, kot modelno učinkovino 30 % laktoze za granuliranje (laktoza 200 mesh), ter enega od dveh polnil - laktozo sušeno z razprševanjem ali mikrokristalno celulozo Avicel® PH 200. Določali smo pretočni čas, preko meritev nasipne in zbite gostote smo določali Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje, z vrtečim bobnom pa smo določili dinamični nasipni kot. Za vsako zmes smo izvajali tabletiranje pri hitrostih 20, 30, 40, 50 in 60 tablet na minuto. Določali smo, kako se spreminja masa in standardni odklon mase s povečevanjem hitrosti tabletiranja. Tudi to je bil eden od načinov merjenja pretočnih lastnosti zmesi praškov, ki je dejansko simuliral proces polnjenja matrične vdolbine med tabletiranjem in zmožnost praška, da enakomerno teče v matrično vdolbino in s tem zadosti prvemu pogoju v procesu tabletiranja.

Na koncu smo tablete stisnjene pri hitrosti tabletiranja 20 tablet na minuto in sili stiskanja 10 kN vrednotili s farmakopejskimi testi enakomernosti mase, trdnosti, krušljivosti in

razpadnosti. Stehtanim tabletam smo izmerili tudi premer in debelino, ker smo te podatke potrebovali za izračun indeksa elastične relaksacije, tlaka stiskanja in poroznosti.

Vsi praški in tablete so bili pred nadaljnjim vrednotenjem in obdelavo shranjeni v eksikatorju pri stalni relativni vlažnosti približno 55 %.

Rezultati izmerjenih pretočnih lastnosti so pokazali, da ti ne predstavljajo najboljše zmožnosti zmesi za tabletiranje, ker pogosto ne upoštevajo zunanjih dejavnikov, ki se pojavijo v tabletirki. Za najboljše drsilo se je izkazal magnezijev stearat. Magnezijev stearat je v deležih 0,5 in 1,0 % ne glede na polnilo dal praškaste zmesi z najboljšimi pretočnimi lastnostmi, ni pa imel izraženega negativnega učinka na kakovost tablet.

Ugotovili smo, da je tudi vpliv uporabljenega polnila izjemno pomemben. V procesu tabletiranja so se pojavile težave za zmesi, ki so kot polnilo vsebovali laktozo sušeno z razprševanjem. Pri njih se je pojavila laminacija ali izjemno visoke izmetne sile, kakovost tablet pa je bila slabša kot za tablete, ki so kot polnilo vsebovale mikrokristalno celulozo.

Abstract

Powders are basic material for tablet production and are used in direct compression and in tableting via granulation. Direct compression has many advantages over tableting via granulation from economic and stability point of view and it is generally less complex than the latter.

The biggest obstacle for successful tablet production by direct compression are inadequate flow properties of powders. Active pharmaceutical ingredient and accompanying pharmaceutical excipients can form mixtures that do not have appropriate flowability. In some cases flowability and consequently flow properties are improved with addition of glidants. Mode of action of glidants is complex. They improve flow properties only in small quantities and in limited interval of added glidant. Complexity of flowability of powders forces us to empirically determine flow properties for any new powder formulation.

Values of any single flow properties testing can be misleading. Therefore multiple pharmacopoeial flow properties tests (flowability, bulk and tapped volume, dynamic angle of repose) were performed. Powder mixtures contained magnesium stearate, stearic acid or sodium stearyl fumarate as glidant, filler was either spray dried lactose or microcrystal cellulose Avicel[®] PH 200. Lactose monohydrate 200 mesh was used as model drug. In powder mixture there was always 30 % content of model drug. We produced tablets at different compressing speeds, i.e. 20, 30, 40, 50 and 60 tablets per minute. We weighed tablets and analyzed their masses to determine mass trend and standard deviation of mass of tablets compressed at different tableting speeds. That was also one of the methods to assess flowability of different powder mixtures, which actually simulated die filling proces during tableting and assessed powders ability to flow evenly into die.

Tablets compressed at speed 20 tablets per minute and compression force of 10 kN were tested with pharmacopoeial tests of uniformity of mass of single-dose preparations, resistance to crushing of tablets, friability of uncoated tablets, disintegration of tablets and capsules. We also measured thickness and diameter of weighed tablets to calculate relaxation index, compression pressure and porosity.

To eliminate the effect of moisture all powder mixtures and tablets were stored in exicator at the same relative humidity of about 55 %.

Results of flowability and flow properties tests compared to tablet data showed that they do not describe the ability of powder mixtures for direct compression, because they do not take into the account the external conditions in tablet press during tableting. Magnesium stearate was recognised as the best possible glidant amongst the chosen in this thesis. Powder mixtures with 0,5 or 1,0 % of magnesium stearate had the best flow properties. In these concentrations magnesium stearate did not negatively affect tablet quality.

Filler is also very important in tablet production. Tableting was much easier with mycrocrystal cellulose than with spray dried lactose. Tableting of powder mixtures that contained spray dried lactose often resulted either in capping or too high ejection forces. The tablet quality was also much better for tablets that contained mycrocrstal cellulse as filler.

Seznam okrajšav

Mg-St	magnezijev stearat
St-Ksl	stearinska kislina
PRUV [®]	natrijev stearil fumarat
LaktN2M	laktoza NF 200 MESH – Laktoza monohidrat za granuliranje
AvPH200	avicel PH200 – Mikrokristalna celuloza
LaktSD	laktoza sušena z razprševanjem
CI	Carrov indeks
HR	Hausnerjevo razmerje
Ph. Eur.	Evropska farmakopeja, 7. izdaja
ρ_{tablete}	navidezna gostota tablete
ρ_{prava}	prava gostota praška izmerjena s helijevim piknometrom
m_{tablete}	masa tablete
d	izmerjeni premer tablete
h	izmerjena debelina tablete
σ_t	natezna trdnost tablete
H	trdnost tablet določena z merilnikom trdnosti tablet
m_0	masa vzorca tablet pred začetkom določanja krušljivosti
m_k	masa vzorca tablet po izvedenem testu krušljivosti
ER	indeks elastične relaksacije
h_0	debeline tablete med stiskanjem – razdalja med zgornjim in spodnjim pečatom
h_t	debeline tablete izmerjena po času t po stiskanju
tbl/min	enota za hitrost stiskanja tablet – tablete na minuto

1. Uvod

1.1. Zgodovina tabletiranja

Prva omemba farmacevtske oblike, ki po opisu spominja na tablete, je v arabski zdravstveni literaturi iz desetega stoletja. Delce zdravila so stisnili med dve izdolbeni palici iz ebenovine, ustrezno silo stiskanja pa so dosegli z udarcem kladiva. Podrobnosti procesa tabletiranja, kot ga poznamo danes, so bile prvič objavljene leta 1843. Takrat so Williamu Brockedonu podelili Britanski patent 9977 za izdelavo tablet in zdravilnih pastil. S povečanim tlakom je deloval na surovine v stanju granulata ali praška in jih oblikoval v trdno enoto v matrični vdolbini. Tudi v tem primeru so povečan tlak dosegli z udarcem kladiva po pečatu. Do leta 1870 so že poznali tabletirke na ekscenter in rotirke, oboje pa so bile po principu delovanja že podobne tem, ki jih uporabljamo danes (1).

1.2. Tablete

Tablete so najbolj priljubljena farmacevtska oblika, ker ponujajo prednosti za vse udeležene v proizvodnji, distribuciji in uporabi zdravil. Za proizvajalca so prednosti hitra proizvodnja, večja stabilnost, ker gre za suho farmacevtsko obliko in priročen transport. Tablete predstavljajo tudi številne prednosti za bolnika, saj le-ta prejme farmacevtsko obliko, ki je koncentrirana, lahka za prenašanje in preprosta za uporabo.

Z ustrezno obdelavo zmesi praškov iz njih nastalim tabletam zagotavljamo večjo enotnost vsebnosti učinkovine kot drugim farmacevtskim oblikam. Večjo complianco pa dosegamo še z možnostjo maskiranja neprijetnega okusa z različnimi postopki oblaganja in priprave tablet kot dostavnih sistemov s prirejenim sproščanjem. Z osnovnim postopkom tabletiranja, ki ga povežemo z ustrezno formulacijo, lahko pripravimo zdravila za sublingualno, bukalno, rektalno, vaginalno aplikacijo, orodisperzibilne in efervescentne tablete. Izdelamo lahko še tablete, ki zadržijo ali kako drugače spremenijo sproščanje zdravilne učinkovine iz njih (1).

Tablete morajo, kakor vse farmacevtske oblike, ustrezati številnim zahtevam glede kemijskih, fizikalnih in mikrobioloških lastnosti. Težave v kakovosti končnega produkta moramo predvidevati in reševati v zgodnjih stopnjah razvoja (2). Farmakopeje nam postavljajo zahteve in teste za določanje kakovosti tablet. Konkretno za neobložene tablete moramo izvajati teste:

- 2.9.40. Uniformity of dosage units (enakomernost odmernih enot),
- 2.9.6. Uniformity of content (enakomernost vsebnosti),
- 2.9.5. Uniformity of mass (enakomernost mase enodermnih farmacevtskih oblik)
- 2.9.3. Dissolution test for solid dosage form (test sproščanja trdnih farmacevtskih oblik),
- 2.9.1. Disintegration (razpadnost) (3).

Za potrebe diplomske naloge smo izvajali spodaj opisane teste tablet.

1.2.1. Enakomernost mase enodermnih farmacevtskih oblik

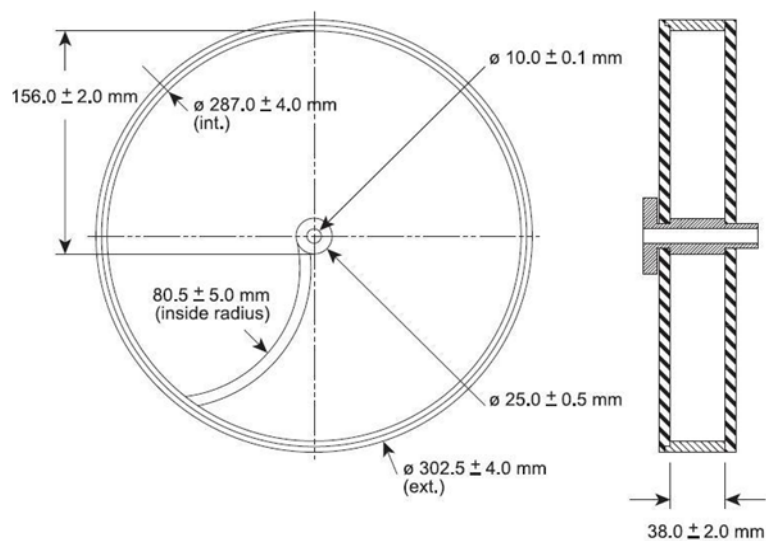
Postopek, ki ga določa farmakopeja, nam nalaga, da stehamo 20 naključno izbranih enot, da je vzorec čim bolj reprezentativen. Določimo povprečno maso in relativno odstopanje posamezne tablete od le-te. Le dve tableti lahko odstopata več kot je predpisan delež, ki je naveden v preglednici in nobena ne sme odstopati za več kot dvakratni delež naveden v preglednici (Preglednica I)(4).

Preglednica I: Farmakopejske zahteve za enakomernost mase enodermnih farmacevtskih oblik (4).

farmacevtska oblika	povprečna masa	relativno odstopanje
tablete (neobložene in filmsko obložene tablete)	80 mg ali manj	10
	med 80 mg in 250 mg	7,5
	250 mg ali več	5

1.2.2. Krušljivost neobloženih tablet

Dimenzije vrtečega bobna, s katerim določamo krušljivost tablet, in nastavitve ter čas vrtenja so predpisane v farmakopeji (Shema 1) (5). Vrteči boben mora biti narejen iz prozornega sintetičnega polimera. Imeti mora polirano notranjo površino, na njem pa mora nastajati čim manjši statični naboj. Ena stranica bobna mora biti snemljiva. Boben je pritrjen na vodoravno postavljeno gred naprave, ki vrti gred s 25 ± 1 obrati/min. Pri vsakem obratu se tablete zakotalijo ali zdrsnejo na steno valja ali ena na drugo (Slika 1).



Shema 1: Predpisane dimenzije farmakopejskega bobna za določanje krušljivosti tablet (5).



Slika 1: Naprava za določanje krušljivosti tablet

Velikost vzorca je odvisna od mase ene tablete. Če imamo tablete, ki tehtajo 650 mg ali manj, vzamemo vzorec s toliko tabletami, da skupaj tehtajo približno 6,5 g. Za tablete, ki tehtajo več kot 650 mg, je v preizkušenem vzorcu 10 tablet. Tablete pred testom previdno spihamo, da z njih odstranimo prašek in stehtamo. Tablete položimo v boben in ga stokrat zavrtimo. Po koncu vrtenja tablete spet previdno spihamo in stehtamo.

Enačba 1
$$Krušljivost = 100 \cdot \frac{m_0 - m_k}{m_0}$$

Test izvajamo enkrat. Če so v vzorcu tablet prisotne očitno okrušene, počene ali zlomljene tablete, vzorec ni prestal testa. Če rezultate težko interpretiramo ali pa je izguba mase po testu večja od dovoljene, test ponovimo še dvakrat in rezultat podamo kot povprečje treh meritev. Za večino tablet je sprejemljivo zmanjšanje mase za manj kot en odstotek (5).

1.2.3. Trdnost tablet

S tem testom pri definiranih pogojih ugotavljamo trdnost tablet, ki jo merimo kot silo, ki je potrebna za zlom tablete z drobljenjem. Aparat za določanje trdnosti tablet je sestavljen iz dveh čeljusti. Ravni ploskvi čeljusti stisneta tableto in jo zdrobita. Ravni ploskvi sta pravokotni na smer gibanja čeljusti, njuna površina pa je večja od kontaktne površine tablete (Slika 2).

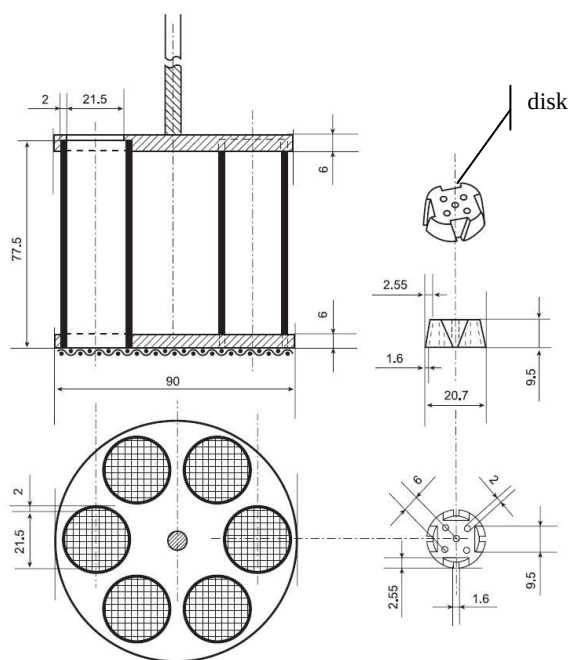


Slika 2: Aparat za določanje trdnosti tablet.

Tableto postavimo vodoravno med čeljusti aparata. Pri postavitvi moramo biti pozorni na obliko, usmerjenost razdelilne zareze in napisa, tako da jih med čeljusti vedno postavimo na enak način. Za preizkus uporabimo 10 tablet. Pred vsakim določanjem se moramo prepričati, da je delovna površina aparata dobro očiščena in na njej ni ostankov prejšnje tablete. Rezultate nato izražamo v sili potrebni za lom tablete v njutnih. Podamo največjo, najmanjšo in povprečno vrednost izmerjenih sil. Navesti moramo tudi tip naprave in usmerjenost tablet, če niso okrogle (6).

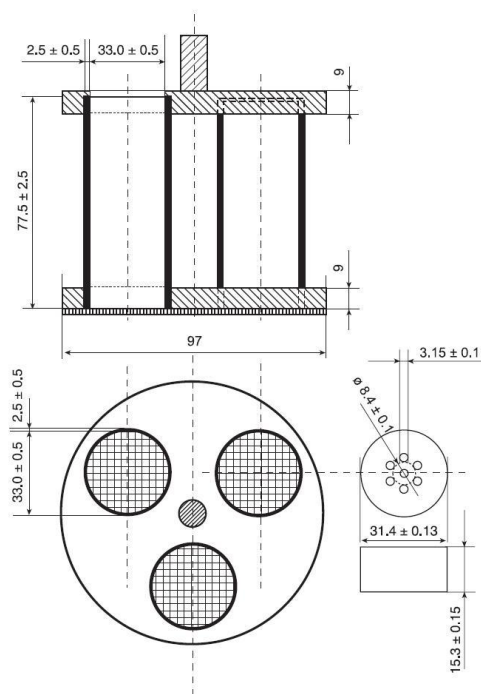
1.2.4. Razpadnost tablet

Test razpadnosti tablet in kapsul izvajamo, da bi določili, če tablete ali kapsule v tekočem mediju pod eksperimentalnimi pogoji razpadejo v predpisanem času. Velikost tablet ali kapsul vpliva na izbiro aparata za določanje razpadnosti. Za tablete in kapsule normalnih velikosti, tj. do 18 mm, uporabimo test A (Shema 2), za večje pa test B (Shema 3).



Shema 2: Košara za določanje razpadnosti s testom A (7).

Test A – tablete in kapsule normalne velikosti



Shema 3: Košara za določanje razpadnosti s testom B (7).

Test B – tablete in kapsule velikih velikosti

Sestavni deli aparata A so košara (Shema 2), čaša s prostornino enega litra, ki v višino meri 149 ± 11 mm, njen notranji premer pa je 106 ± 9 mm, termostatisirana kopel za ogrevanje medija za določanje razpadnosti, ki se nahaja v čaši. Temperatura medija za razpadnost mora znašati med $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ in $39\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sestavni del aparata A je še naprava, ki spušča in dviga košaro v tekočino v čaši v povsem navpični smeri s frekvenco med 29 in 32 potopi na minuto. Spust košare iz zgornje v spodnjo lego je 55 ± 2 mm. Predpisana količina medija v košari je najmanj tolikšna, da je v najvišji legi spodnji mrežasti del košare vsaj 15 mm pod gladino tekočine, v najnižji legi pa se ne spusti več kot 25 mm do dna čaše, kar v praksi znaša okrog 800 ml. Zgornja ploskev košare se ne sme potopiti pod gladino, potovanje navzgor mora trajati enako dolgo kot navzdol, sprememba smeri potovanja košare pa mora biti prehodna in ne nenadna. Diske (Shema 2, desno) uporabljamo le, kjer je to določeno ali dovoljeno.

Farmakopejski postopek določa, da moramo v vsako cev košare položiti eno enoto testirane farmacevtske oblike in uporabiti diske, če so predpisani. Delati moramo s predpisanim medijem. Po koncu predpisanega časa dvignemo košaro iz medija in opazujemo enote, ki smo jih položili v košaro. Če 1 do 2 enoti nista povsem razpadli, moramo ponoviti test na dodatnih 12 tabletah. Test je uspešen, če je razpadlo vsaj 16 od 18 enot (7).

Evropska farmakopeja v monografiji tablete določa, da smemo neobložene tablete testirati po tem preskusu. Za neobložene tablete je tudi določeno, da je medij za določanje razpadnosti prečiščena voda, diske pa uporabljamo, če se tablete ne lepijo nanje. Predpisan čas razpadnosti je 15 minut, če ni drugače določeno (3).

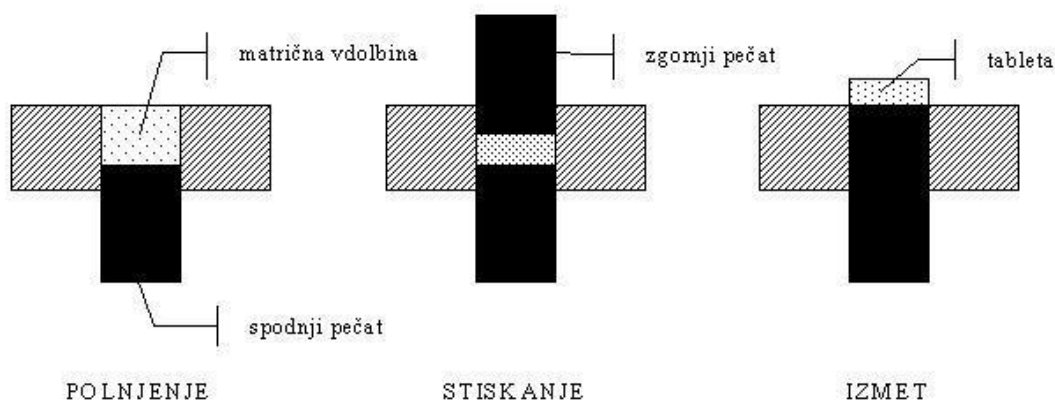
1.3. Tabletiranje

V osnovi je tabletiranje postopek, pri katerem se vrsti naslednji niz dogodkov: polnjenje matrične vdolbine, stiskanje praška v tableto, izmet tablete iz matrične vdolbine in posnemanje iz tabletirke (Shema 4). Kakovost stisnjene tablete določajo lastnosti praška in njegovo obnašanje pri stiskanju. Polnjenje matrične vdolbine je odvisno od pretočnih lastnosti praška, ki jih določajo oblika in velikost njegovih osnovnih delcev. Poleg tega pa na pretočne lastnosti vpliva še količina trenja med delci. Neenakomernost velikosti delcev različnih komponent praška lahko vodi v razslojevanje in s tem do težav z enakomernostjo vsebnosti (8).

1.3.1. Stopnje pri izdelovanju tablet

Tablete pripravimo tako, da osnovne delce praška s stiskanjem prisilimo v takšno bližino, da med njimi pride do povezave v porozno, trdno obliko z definirano geometrijo. Proces tabletiranja lahko razdelimo v tri stopnje (Shema 4)(2).

- Polnjenje matrične vdolbine: normalno pri tabletiranju tečejo praški zaradi gravitacijskega toka iz čolnička v matrično vdolbino, katere dno predstavlja spodnji pečat (2).
- Stiskanje tablete: zgornji pečat se spusti in vstopi v matrično vdolbino, kjer stiska prašek, dokler ne nastane tableta. Med fazo stiskanja spodnji pečat lahko miruje ali pa se pomika navzgor. Ko dosežemo nastavljeno silo stiskanja, ki smo jo določili s hodom zgornjega pečata, se zgornji pečat začne odmikati in sledi dekompresijska faza (2).
- Izmet tablete: spodnji pečat v tej fazi potuje navzgor do zgornjega roba matrične vdolbine. Posledično potisne tableto iz matrične vdolbine, z matrične mizice pa jo odstranimo s pomočjo posnemala (2).



Shema 4: Stopnje pri nastanku tablete

Določena trdna snov, ki jo želimo uspešno preoblikovati v tableto, mora zadoščati trem ključnim zahtevam. Imeti mora:

- dobre pretočne lastnosti,

- dobro stisljivost, ki omogoča zmožnost osnovnih delcev, da se pod vplivom sile stiskanja povežejo med seboj in ostanejo povezani po prenehanju delovanja sile,
- zmožnost, da nastalo tableto lahko potisnemo iz matrične vdolbine po prenehanju delovanja sile.

Le redki praški imajo sami po sebi vse zahtevane lastnosti, nekateri pa celo ne ustrezajo nobeni. Če želimo izpeljati uspešen proces tabletiranja, moramo praške zdravilnih učinkovin z neustreznimi lastnostmi podvreči predhodni obdelavi. Dodatek ene ali več pomožnih snovi je potreben predvsem kadar je delež učinkovine v farmacevtski obliki relativno velik (1).

1.3.2. Metode tabletiranja

a) Tabletiranje z vlažnim ali suhim granuliranjem

Predhodna obdelava praškov je običajno granulacija. Granulacija je v osnovi eden od postopkov povečevanja delcev. S tem izboljšamo pretočne lastnosti in stisljivost, kar pripomore k večji trdnosti tablet. Če granuliramo homogeno zmes praškov, preprečimo možnost razslojevanja praškaste zmesi in zmanjšamo prašenje (1).

b) Direktno tabletiranje

Granuliranje ni potrebno, če ima glavna komponenta praška zadostno stisljivost in ustrezne pretočne lastnosti. To je osnova za direktno tabletiranje (9).

Prednosti direktnega tabletiranja so manjše število operacij od izhodnega materiala do končnega izdelka, kar pomeni manjšo porabo energije in časa. Manjše so težave s stabilnostjo termolabilnih (problem sušenja po granulaciji) in na vlago občutljivih učinkovin (stik z granulacijsko tekočino), možna je uporaba manjšega števila pomožnih snovi v primerjavi z mokrim granuliranjem.

Slabosti direktnega tabletiranja so problemi z razslojevanjem oz. segregacijo. Delež učinkovine je omejen na okoli 30 % in ni primeren za slabo pretočne praške. Težave se pojavijo pri materialih z majhno nasipno gostoto, ker so lahko tablete po stiskanju pretanke. Nadaljnji problem pa je možnost nastanka statičnega naboja na delcih učinkovine med mešanjem, kar lahko vodi do aglomeracije delcev in posledično do slabega mešanja (10).

1.4. Praški za direktno tabletiranje

Praški, ki jih želimo uporabiti v namene direktnega tabletiranja, morajo imeti ustrezne pretočne lastnosti in stisljivost.

Glavni cilj določanja pretočnih lastnosti je ugotoviti, kateri praški ali znamka praškov omogoča najmanjše nihanje v masi stisnjenih tablet. Bolj ko je prašek pretočen, bolj učinkovito in ponovljivo se bo polnila matrična vdolbina tabletirke. Bolj učinkovito in ponovljivo polnjenje matrične vdolbine bomo opazili kot večjo maso tablete pri enakem volumnu matrične vdolbine in kot manjše nihanje mase tablet (11). Za oceno pretočnih lastnosti uporabljamo različne metode kot so npr. pretočni čas, statični ali dinamični nasipni kot, Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje.

1.4.1. Določanje nasipnega kota

Metodo določanja nasipnega kota uporabljajo v različnih vejah znanosti, da bi določili pretočne lastnosti trdnih uprašenih snovi. Rezultati merjenja nasipnega kota so odvisni od uporabljene metode.

Statični nasipni kot merimo s tokom praška skozi lij. Pri tem je lahko višina, na kateri je lij, konstantna, lahko pa jo višamo z nastajanjem stožca. Druga spremenljivka, ki jo lahko spreminjamo pri določanju statičnega nasipnega kota, je velikost in vrsta podlage, na katero teče prašek. Podlaga ima lahko omejen premer, lahko pa je neomejena in se s tokom praška spreminja.

Ena od izvedb merjenja nasipnega kota je določanje nasipnega kota z vrtečim bobnom (Slika 3), tj. določanje dinamičnega nasipnega kota. Določamo ga tako, da napolnimo valj, ki ima jasni in prosojni osnovni ploskvi. Zavrtimo ga pri določeni hitrosti. Farmakopeja navaja dva kota:

- Dinamični nasipni kot je kot (relativno na vodoravnico), ki nastane zaradi toka praška.
- Notranji kot kinetičnega trenja definiramo z ravnino, ki ločuje tiste delce, ki drsijo z zgornje plasti praška in tiste delce, ki se vrtijo skupaj z vrtečim bobnom (s hrapavo površino) (12).



Slika 3: Naprava za merjenje dinamičnega nasipnega kota z vrtečim bobnom

Pri praških, katerih osnovni delci se po velikosti pomembno razlikujejo med seboj, moramo paziti, da test ne traja predolgo, da ne bi prišlo do razslojevanja in s tem do spremembe lastnosti merjenega praška. Evropska farmakopeja navaja sedem razredov pretočnih lastnosti pri statičnem nasipnem kotu (Preglednica II) (12). Za test dinamičnega nasipnega kota v farmakopeji ni klasifikacije praškov glede na odčitane kote.

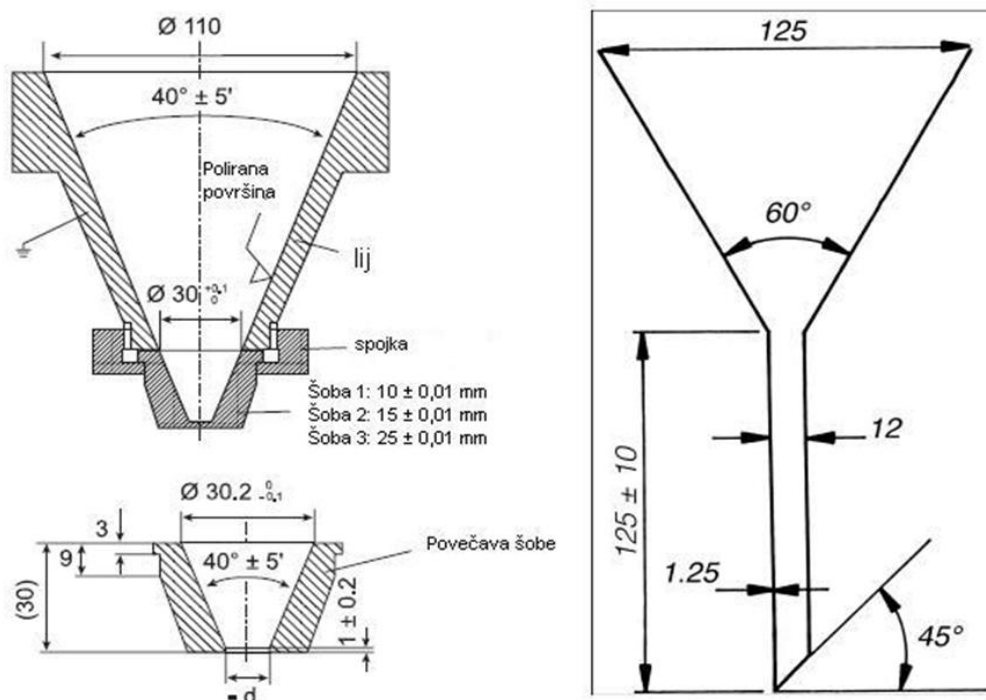
Preglednica II: Pretočne lastnosti in njim ustrezajoči statični nasipni koti (12)

Pretočne lastnosti (opisno)	Statični nasipni kot [°]
odlične	25 – 30
dobre	31 – 35
zmerne	36 – 40
sprejemljive	41 – 45
slabe	46 – 55
zelo slabe	56 – 65
zelo, zelo slabe	>66

1.4.2. Določanje pretočnega časa

Test je namenjen določanju sposobnosti praškov in granulatov, da pri določenih pogojih tečejo navpično skozi odprtino. Za test uporabljamo lij z iztočno cevjo – šobo – ali brez. Liji se med seboj lahko razlikujejo tudi v kotu med tvorilkama stožca in premeru odprtine, skozi katero odteka preiskovana snov (Shema 5). Lij moramo držati v navpični legi s pomočjo ustreznega stojala, celotni sestav pa moramo zaščititi pred vibracijami (13).

Postopek določanja pretočnih časov začnemo tako, da v povsem suh lij, ki mu zapremo iztok, previdno vsujemo preiskovan prašek, ne da bi ga zbili. Maso praška moramo stehtati z 0,5 % natančnostjo. Masa vzorca je odvisna od navideznega volumna in lija, ki ga uporabljamo. Nato odpremo spodnjo odprtino in merimo čas, ki je potreben, da skoznjo steče ves vzorec. Izvajamo tri meritve. Rezultat podajamo kot čas, ki je potreben, da steče 100 g vzorca. Enote, v katerih izrazimo rezultat so sekunde in desetinke sekunde. Zavedati se moramo, da na rezultat vplivajo tudi pogoji hranjenja zmesi praškov in pogoji, ki jim je bil vzorec izpostavljen pred samim merjenjem pretočnih lastnosti.



Shema 5: Izvedbe lijev (13)

Končni rezultat lahko podamo na štiri načine:

- kot povprečje meritev, če nobena meritev ne odstopa za več kot 10 % od srednje vrednosti,
- kot območje, če meritve odstopajo za več kot 10 % od povprečne vrednosti,
- kot graf pretočnega časa v odvisnosti od mase vzorca,
- kot neskončni čas, če skozi lij ne steče ves vzorec (13).

1.4.3. Določanje Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja

Carrov indeks (CI), ki ga v farmakopeji navajajo tudi kot indeks kompresibilnosti (angl. »compressibility index«), in Hausnerjevo razmerje (HR) določamo z merjenjem nasipnega in zbitega volumna praška. Metodi sta hitri, preprosti in v zadnjih letih vedno bolj priljubljeni za napovedovanje pretočnih lastnosti (Preglednica III) (12).

Osnovni postopek, ki ga uporabljamo za določanje CI in HR, je merjenje nasipne prostornine, V_0 , in končne zbite prostornine, V_f , ki jo določimo po končanem postopku zbijanja praška v menzuri (Slika 4). CI in HR nato izračunamo iz izmerjenih volumnov:

$$\text{Enačba 2} \quad CI = 100 \cdot \frac{V_0 - V_f}{V_0}$$

CI in HR pa lahko analogno izračunamo tudi iz izmerjenih vrednosti nasipne gostote, ρ_0 , in zbite gostote, ρ_t :

$$\text{Enačba 3} \quad CI = 100 \cdot \frac{\rho_t - \rho_0}{\rho_t}$$

$$\text{Enačba 4} \quad HR = \frac{\rho_t}{\rho_0}$$

CI in HR nista intrinzični lastnosti praškov. Rezultati, ki jih dobimo, so odvisni od metode, ki jo uporabljamo za določanje (12). Izredno pomembno je, da je postopek vedno enak in da uporabljamo isto opremo.



Slika 4: Naprava za določanje zbite gostote

Pri tem je pomembno upoštevati, da morata biti premer valja, v katerem merimo nasipno in zbito gostoto, in število udarcev pri zbijanju praška enaka. Paziti moramo tudi, da so mase preiskovanih vzorcev vedno približno enake in ni večjih razlik v rotaciji vzorca med zbijanjem. Ta dva pogoja sta pomembna, da ne bi med posameznimi meritvami zaradi drugačnega in različno velikega delovanja sil dobili nekonsistentnih rezultatov.

Preglednica III: Razred pretočnih lastnosti glede na Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje (12).

CI [%]	Pretočne lastnosti	HR
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

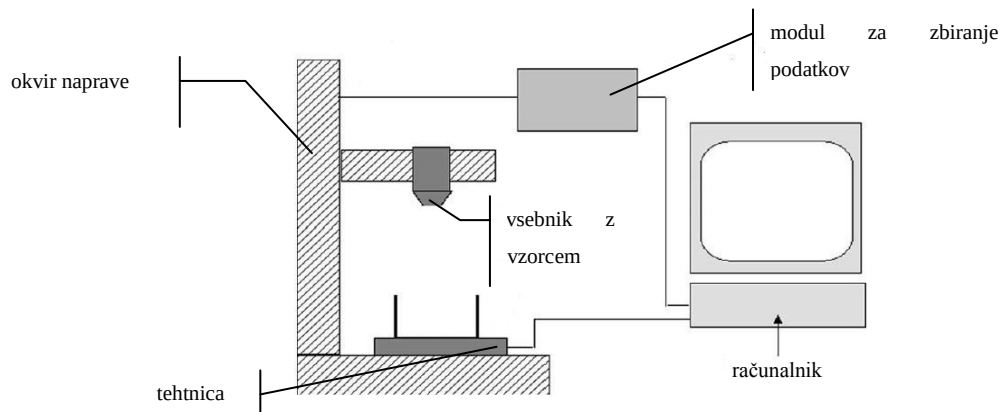
1.5. Področje določanja pretočnih lastnosti

Pretočnost praška je večdimenzionalna lastnost, ki je odvisna od mnogih lastnosti praška. Zaradi kompleksnosti, ki jo predstavljajo praški kot sistem, nam vrednost posamezne pretočne lastnosti ne daje enoznačnega odgovora, kako se bo prašek obnašal v nadaljnjih tehnoloških operacijah. Ker nam različni testi lahko dajejo rezultate, ki med seboj drugače ovrednotijo praškovno zmes in ne vemo, kateri test je najbolj zanesljiv, nekateri predlagajo, da bi obravnavali rezultate vseh opisanih farmakopejskih testov posebej, drugi priporočajo, da bi vse rezultate združili v en sam pretočnostni indeks, ki najbolj celovito opisuje pretočne lastnosti praška (14).

Raziskave pretočnih lastnosti so pokazale odločilen vpliv mešanja. Čas in intenzivnost mešanja morata biti optimalno določena, da zmes dobi kar se da dobre pretočne lastnosti (15). Pojavljajo se novi testi in nove modifikacije že uveljavljenih testov. Pretočnost lahko ocenjujemo z neposrednimi metodami – hitrost toka iz čolnička, beleženje z merilcem pretoka, preučevanje plazenja praškov. Posredne metode pa so določanje nasipnega kota, določanje s strižnimi celicami, merjenje kritičnega premera odprtine lija, določanje CI in HR.

Pri delu s strižnimi celicami najprej utrdimo prašek z znano silo. Ta prašek obtežimo z enako ali manjšo silo, kot je bila potrebna za utrditev vzorca praška in za različne obremenitve vzorca izvedemo posamične meritve strižnih sil, ki so potrebne za strižno deformacijo v plasti praška. Iz serije rezultatov dobimo krivuljo, ki nam ob ustrezni aproksimaciji le-te določi intrinzični podatek o trenju in kohezivni naravi materiala (16).

Ena od poti razvoja je v smeri čim manjše porabe vzorca, kar je še posebej koristno za določanje pretočnih lastnosti novih zdravilnih učinkovin v zgodnjih fazah razvoja, ko je njihova količina omejena. Problem določanja pretočnih lastnosti majhnim količinam slabo pretočnih praškov z neposrednimi metodami je nastanek obokane strukture. Ko je ta enkrat vzpostavljena, jo je zelo težko podreti. Osnovna ideja novega testa je razbiti strukturo oboka z enim samim gibom vsebnika z vzorcem navzgor.



Shema 6: Aparat za določanje pretočnih lastnosti majhnim količinam vzorca praška (16).

Zaradi sunkovitega giba navzgor in porušnja strukture oboka prašek prosto steče skozi odprtino na dnu vsebnika, dokler spet ne pride do nastanka oboka. Vsebnik z vzorcem se spet sunkovito dvigne in prašek spet steče. Ta postopek ponavljamo, dokler iz vsebnika ne steče celotna količina praška. Naprava, s katero izvajamo test, ima pod vsebnikom tehtnico povezano z računalnikom, ki računa masni pretok in preučuje obliko masne funkcije. Opisan aparaturni sklop (Shema 6) na ta način ocenjuje zmožnost praška, da tvori obok in jakost te strukture, kar je direktno v povezavi s pretočnostjo praška. Tako lahko ocenjujemo pretočnost zelo majhnega vzorca (1 g – 2 g) praška (17). Raziskovanje uveljavljenih testov je prav tako pomembno v razvoju napovedovanja lastnosti zmesi praškov. Uspešnost napovedovanja je odvisna od postavitve dobre zveze med delnimi odgovori na vprašanje o pretočnosti zmesi, ki nam jih dajejo posamezni testi. Posamezni prispevki lastnosti praška k gibanju so manj jasni. Da bi premostili to težavo, je smiselno preučevati praške pri dinamičnih pogojih z določanjem hitrosti toka iz čolnička, beleženjem pretoka z merilcem pretoka, preučevanjem plazenja praškov (18). Za preučevanje plazenja uporabljamo različne metode opazovanja in vrednotenja plazenja v vrtečem bobnu.

Še posebej so pomembne raziskave, ki nam osvetlijo obnašanje praškov med samim tabletiranjem. Te študije nam razlagajo, kako na polnjenje matrične vdolbine vplivajo napolnjenost, pospeški, hitrost, vibracije polnilnega čolnička in kakšen vpliv ima zrak, ki je prisoten v sistemu. Prav tako nam dajejo jasno sporočilo, da pretočnih lastnosti zmesi ne moremo posplošiti in predvideti iz pretočnih lastnosti osnovnih komponent zmesi (19,20,21).

Ker je tok praškov odvisen od velikega števila spremenljivk, se s testi pretočnih lastnosti lahko le približujemo pravilni napovedi o tabletabilnosti preiskovane praškaste zmesi. Zato bi bilo za določanje pretočnih lastnosti najbolj primerno uporabljati aparate, ki simulirajo dejanski proces, v katerem bo zmes praška sodelovala (21).

1.6. Vpliv drsil na pretočne lastnosti in kakovost tablet

Z drsili želimo izboljšati pretočnost praškov. Ta je še posebej pomembna pri visokih hitrostih izdelovanja tablet in za praške, ki jih uporabljamo v procesu direktnega tabletiranja (2). Osnovni princip delovanja je zmanjšanje trenja med delci.

1.6.1. Vpliv drsila na pretočne lastnosti

Ob predpostavki, da so osnovni delci drsila kroglice z manjšim polmerom r in so enakomerno razporejeni med osnovne delce praška z večjim polmerom R , za katere tudi predpostavljamo, da so okrogli, potem naj bi najboljšo pretočnost zmesi praškov dosegli, ko bomo dodali količino drsila izračunano po enačbi za določitev optimalnega masnega deleža drsila. Vrsta drsila, mešanje in narava formulacije vplivajo na zanesljivost te enačbe (22).

$$\text{Enačba 5} \quad \omega\left(\frac{m}{m}\right) = 2 \cdot \pi \cdot \frac{(R+r)^2}{R^3 \cdot \sqrt[3]{3}}$$

Pogosto kot drsila uporabljamo snovi, ki so v osnovi maziva, poleg tega pa izboljšajo pretočnost formulacij. Stearinsko kislino, magnezijev stearat in natrijev stearil fumarat lahko uporabljamo kot drsila (23). V skoraj vseh sistemih obstaja optimalni delež drsila, nad katerim ni več izboljšanja pretočnih lastnosti. Pri premajhnih deležih drsila ne opazimo njegovega učinka. Če dodamo preveč drsila, se pretočnost lahko zmanjša. Previsoke koncentracije drsil pa ne le poslabšajo pretočne lastnosti, temveč povzročijo tudi druge neželene dogodke kot so:

- zmanjšanje trdnosti tablet,
- nezmožnost stisniti tablete iz zmesi praškov,
- podaljšanje razpadnega časa,
- upočasnitev raztapljanja zdravilne učinkovine (24).

Količino dodanega drsila je potrebno natančno nadzirati (22). Vloga maziv je zmanjšanje trenja med pečati oz. stenami matrične vdolbine in tableto.

1.6.2. Mehanizem delovanja drsil

Glede natančnega mehanizma delovanja drsil je postavljenih nekaj postulatov in sicer:

- razpršijo statični naboj z delcev, na katere se vežejo,
- se prerazporedijo med delce, na katere se vežejo,
- v njihovi prisotnosti se plini in vlaga nanje vežejo lažje kot na delce praška, katerega pretočnost izboljšujemo,
- fizično razdružijo delce, s čimer zmanjšajo van der Waalsove sile med njimi,
- se pri zrnih (granulatih) adsorbirajo na njihovo površino, zmanjšajo grobost njihovih površin in na ta način zmanjšajo trenje med njimi.

Glavni mehanizem delovanja je najverjetneje mehanske narave. To pomeni, da se vežejo na delce praškaste zmesi, zgladijo nepravilnosti na površini teh delcev in zmanjšajo mehansko zatikanje med njimi, kadar tečejo (22).

1.6.3. Lastnosti nekaterih drsil

Magnezijev stearat

Magnezijev stearat je hidrofobno drsilo. Uporabljamo ga v koncentracijah med 0,25 in 1,5 %. Je med najpogostejše uporabljenimi drsili in je najbolj učinkovit, prav tako pa ima največji potencial, da bo negativno vplival na kakovost tablet (24). Najpogostejša težava, ki na splošno velja za vse soli stearinske kisline, ki se uporabljajo kot drsila je, da zmanjšajo natezno trdnost tablet in upočasnijo razpadanje in raztapljanje, če so praški razmešani ali pa če jih uporabimo v prevelikih količinah. Na splošno je izraženost te težave povezana z velikostjo površine delcev in mehanizma deformacije delcev praškov. Delci z majhno površino (ponavadi kristalinične snovi) se zlahka obdajo z magnezijevim stearatom in so zato bolj občutljive. Prav tako so na negativne učinke magnezijevega stearata bolj občutljive snovi, ki se deformirajo plastično in ne fragmentirajo (25, 26). Delež dodanega magnezijevega stearata in mešanje morata biti natančno nadzirana (24).

Pojav težav zaradi dodanega magnezijevega stearata ali drugih hidrofobnih drsil lahko razložimo z nastankom hidrofobnega filma na površini osnovnih delcev praška, kar oteži nastanek povezav med njimi (27).

Stearinska kislina

Stearinska kislina spada med hidrofozna drsila. Uporabljamo jo v koncentracijah med 1,0 in 4,0 %. Ni tako učinkovito drsilo kot magnezijev stearat. Čas mešanja pri pripravi praškaste zmesi ni tako kritičen kot pri magnezijevem stearatu (24).

Natrijev stearil fumarat

Natrijev stearil fumarat spada med drsila z manj hidrofozno naravo. Uporabljamo ga v koncentracijah med 0,5 in 2,0 % (24).

2. Namen dela

V diplomski nalogi želimo oceniti, kako delež in vrsta drsila vplivata na pretočne lastnosti in kakovost tablet. Da bomo lahko čim bolj opazili delovanje drsila na pretočnost, bomo pripravili zmesi praškov, ki bodo imele dovolj slabe pretočne lastnosti, da bo drsilo vidno vplivalo na njihovo izboljšanje. Eksperimentalno bomo določili delež modelne praškaste komponente, ki predstavlja učinkovino in bo odvisno od deleža ustrezno poslabšala pretočne lastnosti zmesi praškov, da bodo na meji pretočnosti. Ta komponenta je v našem primeru laktoza monohidrat za vlažno granuliranje. Prisotna bo v formulaciji s tremi različnimi deleži drsila magnezijevega stearata in Avicela® PH200, ki bo imel vlogo polnila. Ko bomo določili delež modelne učinkovine, se ta ne bo spreminjal. S povečevanjem deleža drsila bomo ustrezno manjšali delež polnila. Opisane zmesi bomo izdelali s tremi različnimi drsili – magnezijevim stearatom, stearinsko kislino, natrijevim stearil fumaratom - in z dvema polniloma – Avicelom® PH200 in laktozo sušeno z razprševanjem. Opazovali bomo, kako različna drsila v različnih koncentracijah vplivajo na pretočne lastnosti praškov in kakšen je vpliv količine in vrste drsila na izbrane tehnološke lastnosti tablet. V ta namen bomo izvajali teste, ki so navedeni v farmakopeji.

Določali bomo pretočne čase, zbiti in nasipni volumen, ki sta pomembna za izračun Carrovega indeksa oziroma Hausnerjevega razmerja, nato pa še dinamični nasipni kot.

Iz pripravljenih zmesi praškov bomo izdelovali tablete pri različnih hitrostih tabletiranja (20, 30, 40, 50 in 60 tablet na minuto). Vrednotili bomo tablete, ki smo jih stiskali pri hitrosti tabletiranja 20 tablet na minuto. Posamezni tableti bomo določili maso, premer, debelino in trdnost. Drugemu setu tablet z enako sestavo bomo določili krušljivost, tretjemu pa

razpadnost. Vse zmesi bomo tabletirali pri sili stiskanja približno 10 kN. To pomeni, da sila stiskanja ne bo spremenljivka, ki bi lahko vplivala na kakovost tablet. Posameznim tabletam, ki smo jih tabletirali pri večjih hitrostih, bomo določili le maso in RSD mase, da bomo videli, kakšen je trend mase tablet za različne zmesi praškov pri povečevanju hitrosti tabletiranja. Poleg farmakopejskih testov bomo izmerili še debelino in premer tablet po določenem času, ko se bo delež elastične deformacije povsem povrnil. Tako bomo lahko določili indeks elastične relaksacije (ER) iz meritev tablet in podatkov o legi pečatov tabletirke v trenutku, ko je zgornji pečat v najnižji legi. Izmerili bomo še pravo gostoto praška in s pomočjo tega podatka izračunali poroznost tablet.

Zmožnost drsila, da omogoča ustrezen in konstanten pretok praška iz polnilnega čolnička v matrično vdolbino bomo ocenjevali še s spreminjanjem hitrosti tabletiranja. S povečevanjem hitrosti tabletiranja bomo poskušali pokazati vpliv hitrosti na maso tablet in na standardni odklon mase tablet in na ta način določali pretočnost posameznih zmesi praškov pri realnih pogojih tabletiranja.

Praške bomo pred vrednotenjem in tabletiranjem hranili pri nadzorovani relativni vlažnosti v eksikatorju. Tudi tablete bomo pred vrednotenjem hranili v eksikatorju, saj delež vlažnosti lahko pomembno vpliva na lastnosti praškov in tablet (27).

3. Materiali in metode

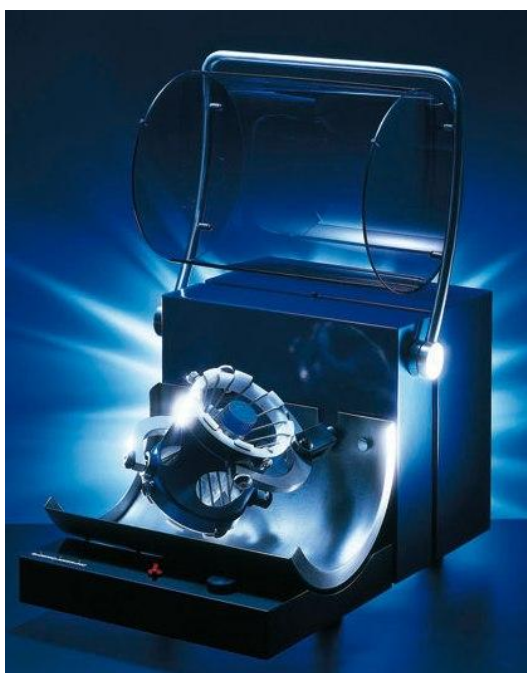
Kot modelno učinkovino smo uporabili laktozo NF 200 MESH (LaktN2M), FrieslandCampina DMV BV, Nizozemska, tj. laktozo, ki je namenjena nadaljnji obdelavi v procesu granuliranja. LaktN2M nam je ustrezno poslabšala pretočne lastnosti praškov in dobro oponaša modelno zdravilno učinkovino. Uporabljena drsila so bila magnezijev stearat (Mg-St), FACI, Italija, stearinska kislina (St-Ksl), Merck KGaA, Nemčija, in natrijev stearil fumarat (PRUV[®]), MOEHS CANTAB, Španija. Polnili sta bili laktoza sušena z razprševanjem (LaktSD), FrieslandCampina DMV BV, Nizozemska in mikrokristalna celuloza Avicel PH 200[®] (AvPH200), FMC Biopolymer, ZDA. Obe polnili sta namenjeni direktnemu tabletiranju.

Najprej smo določili, kolikšna je največja vsebnost LaktN2M, pri kateri praškasta zmes ob treh različnih koncentracijah Mg-St še izraža sprejemljive pretočne lastnosti. Določitev smo izvajali z zmesjo Mg-St, LaktN2M, AvPH200. Spreminjali smo deleže LaktN2M in AvPH200, pretočne lastnosti pa smo vedno merili pri treh koncentracijah Mg-St, tj. pri 0,1 %, 0,5 % in 1,0 %.

0,5 % in 1,0 %. Ugotovili smo, da imajo zmesi z 20 % LaktN2M še dobre pretočne lastnosti, medtem ko zmes s 40 % LaktN2M pri nobeni koncentraciji drsila ni tekla. Nadaljnje poskuse smo zato izvajali s 30 % LaktN2M, pri treh koncentracijah drsila (0,1 %, 0,5 % in 1,0 %), s polnilom pa smo dopolnili do 100 %.

Za pripravo zmesi smo polnilo in modelno učinkovino natehtali s precizno tehtnico Sartorius, Nemčija, drsilo pa smo zaradi izjemno majhne mase za večjo natančnost tehtali z analitsko tehtnico Sartorius, Nemčija.

Praške smo mešali z mešalnikom Inversina Tumbler Mixer 2L, Bioengineering, Švica. Prednost tega mešalnika je, da opisuje tridimenzionalno gibanje, zato je prašek premešan v vseh smereh, nevarnost razslojevanja pa je manjša kot pri običajnih mešalnikih. Vse zmesi smo mešali dve minuti na stopnji 5, kar je približno 65 vrtljajev/min.



Slika 5: Mešalnik Bioengineering Inversina Tumbler Mixer

Praškasto zmes smo hranili v eksikatorju, ki je za zagotavljanje približno 55 % relativne vlažnosti vseboval nasičeno raztopino magnezijevega nitrata. Raztopino magnezijevega nitrata smo pripravili svežo, in jo vlili na dno eksikatorja. Tako smo zagotovili zadostno specifično površino, da smo lahko ohranjali relativno vlažnost tudi pri vnosu velike količine praškov.

Relativno vlažnost in temperaturo v eksikatorju smo spremljali s higrometrom in termometrom Technoline WS9120, Nemčija.

3.1. Določanje pretočnih lastnosti praškastim zmesem

3.1.1. Določanje pretočnega časa

Pretočne čase smo določali po navodilih farmakopeje - 2.9.16. Flowability (13) (določanje pretočnega časa). Določali smo jih s steklenim lijem, kakršen je opisan v farmakopeji (Shema 5). Po vsaki določitvi pretočnega časa smo lij spihali z zrakom. Odtočno cev na liju smo zaprli s plastično kartico, ki smo jo ob začetku testa odmaknili in merili čas, ki je bil potreben, da je skozi lij stekel ves prašek.

Med posameznimi meritvami smo stekleni lij očistili, da so bile njegove površinske lastnosti za vsako določitev pretočnega časa enake. Delali smo z manjšimi vzorci (cca. 30 g), ki smo jih pred testom stehali, in merili čas za prehod celotnega vzorca skozi lij. Dobljene rezultate meritev smo preračunali na čas v sekundah, ki je potreben, da skozi lij steče 100 gramov vzorca.

3.1.2. Določanje nasipne in zbite prostornine

Nasipni in zbiti volumen smo merili v plastičnem valju s prostornino (100 ± 1) ml. V valj smo previdno, počasi in vedno na enak način vsuli pripravljeno praškasto zmes, ki je tehtala (30 ± 5) g in odčitali nasipni volumen. Valj smo vstavili v mehanski stresalnik Tap Density Tester, VanKel, ZDA (Slika 4), in po 1250 udarcih odčitali zbiti volumen. Dobljene rezultate smo uporabili za računanje Carrovega indeksa (CI) in Hausnerjevega razmerja (HR). Metoda je opisana v farmakopeji v poglavju 2.9.36. Powder Flow – Compressibility Index and Hausner Ratio (12) (določanje Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja).

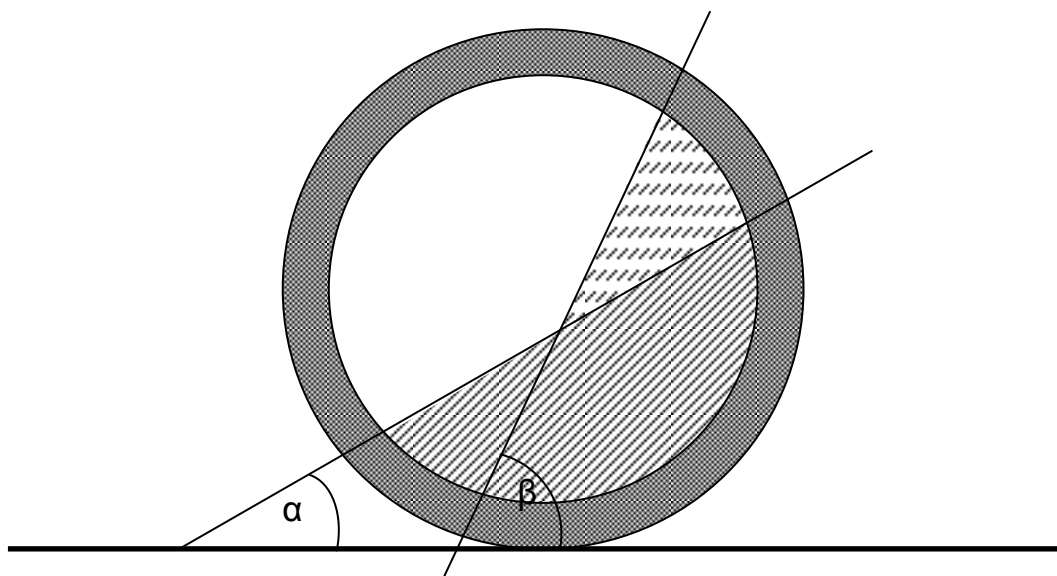
3.1.3. Določanje dinamičnega nasipnega kota

Dinamični nasipni kot smo določili z napravo Dynamic Angle Tester, Pharmaceutical Technology by Gravo & PRB10, Slovenija (Slika 3). Hitrost vrtenja bobna smo nastavili na 2 obrata na minuto. Boben je na obeh straneh prozoren (Slika 3), tako da smo kot izmerili s pomočjo kotomera, ki je postavljen tik za bobnom. Meritev poteka tako, da je nivo praška približno na višini naših oči. Kotomer vrtimo tako, da se ravnina na površini praška, ki jo

opazujemo, poravna z eno od vodoravnih črt na kotomeru. Nato odčitamo dinamični nasipni kot. Test je v farmakopeji naveden v poglavju, ki opisuje določanje statičnega nasipnega kota, tj. poglavje 2.9.36. Powder Flow – Dynamic Angle of Repose (12) (določanje dinamičnega nasipnega kota z vrtečim bobnom).

Dinamični nasipni kot smo določili kot povprečje dveh vrednosti kotov, ki jih lahko določimo pri merjenju dinamičnega nasipnega kota:

- dinamični nasipni kot β , ki je kot med vodoravnico in ravnino zgornje plasti praška v vrtečem bobnu (Shema 7),
- notranji kot kinetičnega trenja α , ki je definiran z ravnino, ki ločuje tiste delce, ki drsijo z zgornje plasti praška in tistimi delci, ki se vrtijo z bobnom (Shema 7) (12).



Shema 7: Kota α in β pri določanju dinamičnega nasipnega kota

Za vse zmesi smo uporabili enake pogoje, kar pomeni, da smo povsod uporabljali vrteči boben s steklenima stranicama in enakim notranjim in zunanjim premerom pri enaki hitrosti vrtenja. Rezultate smo odčitavali med tretjim in sedmim vrtljajem bobna. Pri dlje trajajočem vrtenju bobna bi lahko prišlo do razmešanja zmesi praška, kar bi nam dalo napačno predstavbo o pretočnih lastnostih praška določenih s to metodo.

3.1.4. Izdelovanje tablet

S tabletirko na ekscenter SP 300 IMA-Kilian, Nemčija (Slika 6), smo ugotavljali, kako različna drsila v različnih koncentracijah vplivajo na polnjenje matrične vdolbine pri spreminjanju hitrosti tabletiranja in kaj se dogaja z maso tablet. Hitrosti tabletiranja so bile 20 tbl/min, 30 tbl/min, 40 tbl/min, 50 tbl/min in 60 tbl/min. Hitrost tabletiranja smo med obratovanjem tabletirke spreminjali z regulatorjem hitrosti. Uporabili smo Euro B okrogle, ravne pečate s premerom 12 mm. Polnilni čolniček na gravitacijsko polnjenje je bil ob začetku tabletiranja vsake serije napolnjen približno med 2 do 2,5 cm pod robom.

Poskus smo zastavili tako, da smo pri najnižji hitrosti tabletiranja, določili globino spodnjega pečata za vsako posamezno zmes praškov in tako določili maso tablet, ki smo jo pri hitrosti tabletiranja 20 tbl/min uravnali na približno 500 mg. Na ta način smo dobili tablete z enako maso, ki smo jih nadalje vrednotili. Spodnji pečat je za vsako zmes ostal v enakem položaju. Tako smo primerjali, kako različne hitrosti izdelave tablet vplivajo na polnjenje matrične vdolbine in s tem na maso tablet. Globino udarca zgornjega pečata smo nastavili tako, da smo dobili silo stiskanja približno 10 kN. Začetna napolnjenost čolnička je bila vedno približno enaka, saj na polnjenje matrične vdolbine lahko vpliva tudi višina stolpca praška (20).



Slika 6: Tabletirka Kilian IMA SP300

3.2. Vrednotenje tablet

Debelino tablet smo določali z mikrometrom Mitutoyo, Japonska, na stotinko milimetra natančno in jih tehtali z analitsko tehtnico Sartorius. Preko mase tablet smo po farmakopejskem predpisu 2.9.5. Uniformity of Mass of Single-Dose Preparation (4) (določanje enakomernosti mase) določili enakomernost mase.

S pomočjo podatkov z merjenjem tablet in tehtanjem, smo lahko izračunali natezno trdnost tablet in ER.

$$\text{Enačba 6} \quad \sigma_t = \frac{2 \cdot H}{\pi \cdot d \cdot h_t}$$

Za računanje poroznosti pa smo morali dobiti še podatek o pravi gostoti praška. To smo določali s helijevim piknometrom AccuPyc1330, Micromeritics, ZDA, in izračunali poroznost.

$$\text{Enačba 7} \quad \text{Poroznost} = 1 - \frac{\rho_{\text{tablete}}}{\rho_{\text{prava}}}$$

Poroznost smo izračunali iz meritev mase tablet, njihovih dimenzij in prave gostote. :

$$\text{Enačba 8} \quad \text{Poroznost} = 1 - \frac{4 \cdot m_{\text{tablete}}}{\pi \cdot d \cdot h \cdot \rho_{\text{prava}}}$$

Krušljivost smo določali po farmakopejskem predpisu (2.9.7. Friability of Uncoated Tablets (5) (določanje krušljivosti tablet)) z aparatom Erweka Tar 10, Nemčija (Slika 1). Hitrost vrtenja naprave za določanje krušljivosti tablet je bila 25 obratov/min. Vrtenje je trajalo 4 min, tako da je boben v celotnem testu naredil 100 vrtljajev.

Trdnost tablet smo merili z merilnikom trdnosti Vanderkamp VK200, ZDA, (Slika 2) po farmakopejski metodi 2.9.8. Resistance to Crushing of Tablets (6) (določanje sile, pri kateri zdrobimo tableto - trdnosti). Če tableto obravnavamo kot valj, ta leži na osnovni ploskvi, čeljusti merilnika pa stisneta tableto s strani. Merilnik zapiše silo, pri kateri je prišlo do loma ali drobljenja tablete. Zabeležena sila predstavlja trdnost tablete.

Razpadnost smo določili po metodi opisani v farmakopeji (2.9.1. Disintegration of Tablets and Capsules (7) (določanje časa razpadnosti)), Erweka ZT4, Erweka, Nemčija. Medij za določanje razpadnosti tablet je bila prečiščena voda ogreta na 37 °C. Košara in naprava za preskušanje razpadnosti ustrezata vsem farmakopejskim zahtevam. Ker se tablete niso lepile na diske, smo jih uporabili pri testu razpadnosti, kakor zahteva Ph. Eur. (7).

Indeks elastične relaksacije (ER) smo izračunali po enačbi 9. Odčitali smo podatke o legi zgornjega in spodnjega pečata v skrajnih legah pri stiskanju, kar predstavlja debelino tablete ob času 0 – torej med tabletiranjem (h_0). Po daljšem času, ko se je delež elastičnega dela povrnil v obliki relaksacije, smo izmerili debelino in premer tablete, torej h_t . S temi podatki smo lahko izračunali indeks relaksacije.

$$\text{Enačba 9} \quad ER = 100 \cdot \frac{h_t - h_0}{h_0}$$

3.3. Priprava vzorcev

Zmesi za tabletiranje smo pripravili tako, da smo v pateno natehtali zahtevane količine polnila, modelne učinkovine in drsila. Vse skupaj smo vsuli v posodo, pri čemer smo pazljivo prenesli celotno količino drsila. V posodi za mešanje je praškasta zmes zavzela približno tretjino prostornine. Posodo smo zaprli in jo namestili v mešalnik, v katerem smo praškasto zmes mešali dve minuti na stopnji 5 pri približno 65 vrtljajev/min. LaktN2M, ki je predstavljala modelno učinkovino, je bilo v vseh zmesih enak delež – 30 %, medtem ko sta se spreminjala deleža drsila in polnila. Za vsa drsila smo uporabljali enake deleže, tj. 0,1 %, 0,5 % in 1,0 %, ustrezno tem pa se je spreminjal delež polnila – 69,9 %, 69,5 % in 69 % (Preglednica IV). Vedno smo pripravili 200 g zmesi praška. 30 g tako pripravljenega praška smo uporabili za določanje pretočnih lastnosti, ostalega smo porabili za izdelovanje tablet. Zmes praškov je bila pred določanjem pretočnih lastnosti shranjena v eksikatorju.

Iz praškov smo stiskali tablete. Prav tako kot praškaste zmesi smo jih shranjevali v eksikatorju.

Preglednica IV: Kombinacije deležev različnih sestavin praškov za tabletiranje.

drsilo	modelna učinkovina	polnilo
0,1 %	30 %	69,9 %
0,5 %	30 %	69,5 %
1,0 %	30 %	69,0 %

4. Rezultati

4.1. Merjenje pretočnih lastnosti

4.1.1. Merjenje pretočnega časa

Pri določanju pretočnega časa so se pojavljale težave. Nekateri vzorci namreč sami niso stekli skozi lij in potrebna je bila dodatna stimulacija v obliki vibracij. Te smo povzročili z ročnim ritmičnim trkanjem na lij. Ustvarili smo štiri opisne postopke, glede na intenzivnost vibracij, ki so bile potrebne za tok praškaste zmesi skozi lij (Preglednica V).

Preglednica V: Opisni postopki glede na jakost stresanja, da praškasta zmes teče skozi lij

Stresanje ni potrebno	Trije začetni stresljaji	Stresanje s frekvenco ~ 1 Hz	Intenzivno stresanje
Vse zmesi z Mg-St, LaktN2M, AvPH200	1,0 % PRUV [®] , LaktN2M, LaktSD	0,1% St-Ksl, LaktN2M, LaktSD	0,1 % PRUV [®] , LaktN2M, LaktSD
Vse zmesi z Mg-St, LaktN2M, LaktSD		0,5 % PRUV [®] , LaktN2M, LaktSD	
Vse zmesi s St-Ksl, LaktN2M, AvPH200		0,1 % PRUV [®] , LaktN2M, AvPH200	
0,5 % St-Ksl, LaktN2M, LaktSD		0,5 % PRUV [®] , LaktN2M, AvPH200	
1,0 % St-Ksl, LaktN2M, LaktSD		1,0 % PRUV [®] , LaktN2M, AvPH200	

Zmesi praškov z 0,1 % St-Ksl_LaktSD in z 0,1 % PRUV[®]_LaktSD sta iz lija tekli najprej po sredini. Nastala je luknja in šele po stresanju je iz lija stekel preostanek praška. Zanimivo je, da so pretočni časi večine preiskovanih zmesi, pri katerih so bile potrebne vibracije, manjši kot pri zmesih, ki so tekle brez dodatne stimulacije. Rezultati posameznih meritev za isto zmes so bili ponovljivi, ne glede na to ali so tekli prosto ali s pomočjo vibracij (Diagram 1).

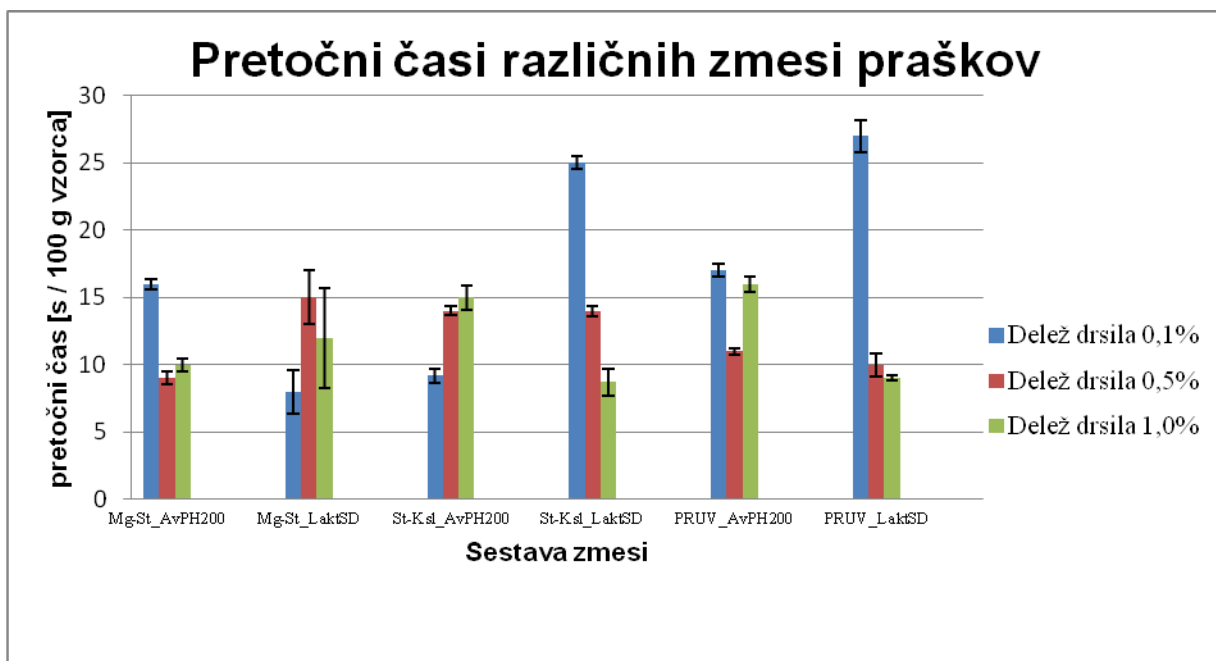


Diagram 1: Povprečni pretočni časi različnih zmesi praškov in njihovi standardni odkloni

Pri 0,1 % deležu drsila lahko opazimo, da se praškaste zmesi med seboj močno razlikujejo po pretočnih časih, vendar pa se ta razlika zmanjša pri 0,5 % in 1,0 % drsila. Trend zmesi Mg-St_LaktSD je nenavaden, saj pretočni čas naraste za 0,5 % delež drsila, nato pa spet pade. Rezultati kažejo, da se le pri zmesi St-Ksl_AvPH200 z naraščanjem deleža St-Ksl v zmesi pretočne lastnosti slabšajo.

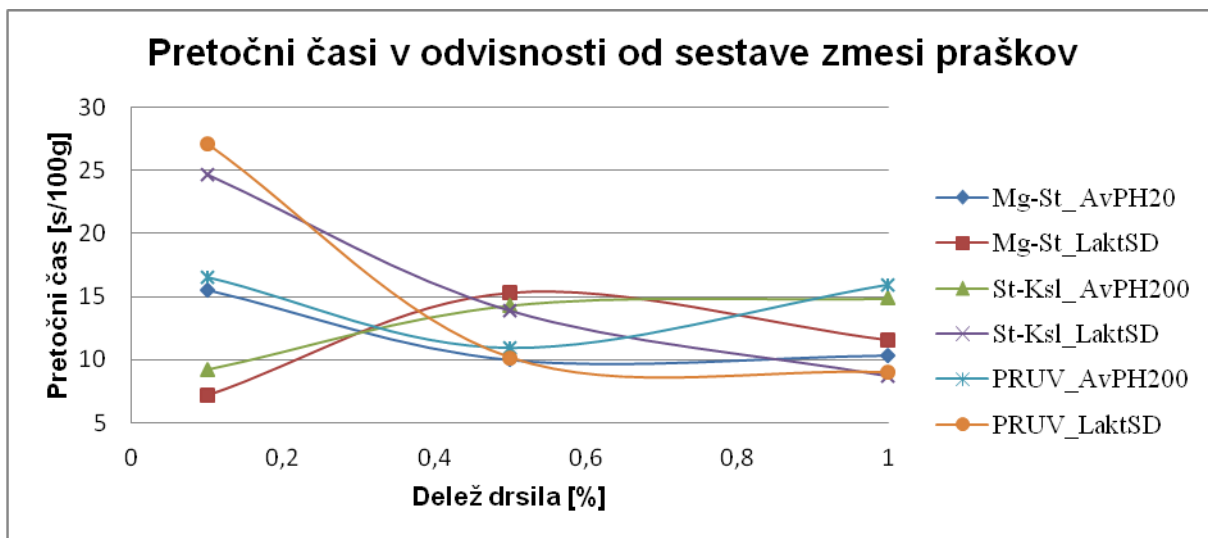


Diagram 2: Vpliv sestave zmesi praška in deleža drsila na pretočne čase

4.1.2. Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje

CI in HR smo izračunali iz nasipnega in zbitega volumna. Rezultati so bili ponovljivi. Razen pri zmesih s St-Ksl_AvPH200 in s PRUV®_AvPH200 so ostali rezultati pokazali, da so pretočne lastnosti najboljše pri srednjem, tj. 0,5 % dodatku drsila. Po farmakopejski klasifikaciji lahko glede na CI in HR vse preskušane zmesi uvrstimo med praške s sprejemljivimi, slabimi ali zelo slabimi pretočnimi lastnostmi (Preglednica VI) (12). Vse zmesi imajo HR višji od 1,25, ki je v literaturi naveden kot meja med prosto pretočnimi in nepretočnimi lastnostmi (28).

Preglednica VI: Klasifikacija analiziranih zmesi praškov glede na CI oz. HR

Zmes	Farmakopejska klasifikacija glede na CI oz. HR	Vrednost CI	Vrednost HR
0,1 % Mg-St_AvPH200	slabe	31	1,45
0,5 % Mg-St_AvPH200	slabe	27	1,38
1,0 % Mg-St_AvPH200	slabe	28	1,39
0,1 % Mg-St_LaktSD	slabe	29	1,41
0,5 % Mg-St_LaktSD	sprejemljive	23	1,31
1,0 % Mg-St_LaktSD	slabe	26	1,35
0,1 % St-Ksl_AvPH200	zelo slabe	32	1,47
0,5 % St-Ksl_AvPH200	slabe	30	1,44
1,0 % St-Ksl_AvPH200	slabe	30	1,43
0,1 % St-Ksl_LaktSD	zelo slabe	32	1,48
0,5 % St-Ksl_LaktSD	zelo slabe	32	1,47
1,0 % St-Ksl_LaktSD	zelo slabe	35	1,53
0,1 % PRUV®_AvPH200	zelo slabe	32	1,47
0,5 % PRUV®_AvPH200	zelo slabe	32	1,48
1,0 % PRUV®_AvPH200	zelo slabe	33	1,49
0,1 % PRUV®_LaktSD	zelo slabe	33	1,50
0,5 % PRUV®_LaktSD	slabe	28	1,38
1,0 % PRUV®_LaktSD	slabe	28	1,40

Za zmesi praškov, kjer je bilo polnilo LaktSD, se je kot drsilo najboljše obnesel Mg-St, sledil mu je PRUV[®], najslabše pa se je odrezala St-Ksl. Tudi v primeru zmesi, ki so kot polnilo vsebovale AvPH200, je najnižje vrednosti CI in HR opaziti pri drsilu Mg-St. Najslabše pretočne lastnosti je po določanju CI in HR za to polnilo izkazovala zmes s PRUV[®]. Če med seboj primerjamo vse zmesi, ne glede na uporabljeno polnilo, ima daleč najboljše pretočne lastnosti Mg-St_LaktSD. Med seboj sta primerljivi zmesi Mg-St_AvPH200 in PRUV[®]_LaktSD, najslabše in med seboj primerljive pretočne lastnosti pa imata zmesi PRUV[®]_AvPH200 in St-Ksl_LaktSD (Diagram 3, Diagram 4).

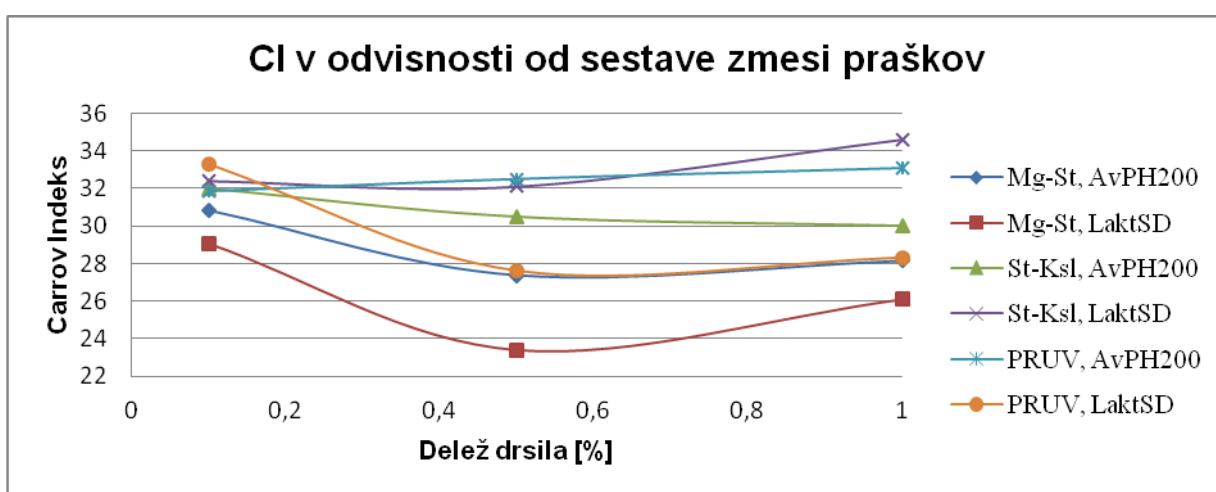


Diagram 3: Grafični prikaz odvisnosti CI glede na sestavo zmesi praškov

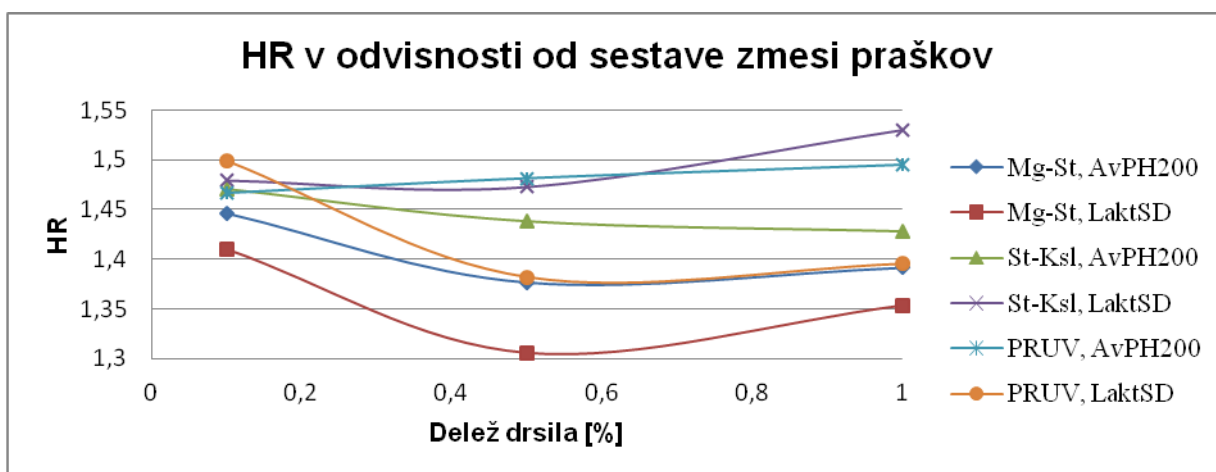


Diagram 4: Grafični prikaz odvisnosti HR od sestave zmesi praškov

4.1.3. Določanje dinamičnega nasipnega kota

Merjenje dinamičnega nasipnega kota in študija plazenja sta zanimiva z vidika dinamičnosti praška v vrtečem bobnu (18). Na splošno rezultati kažejo, da so pretočne lastnosti najslabše pri 0,1 % deležu drsila ne glede na vrsto drsila ali polnila. Pretočne lastnosti pri 0,5 % in 1,0 % drsila so zelo podobni pri vseh zmesih in lahko zaključimo, da test pri teh pogojih ni bil diskriminatoren. Na splošno so razlike v dinamičnem nasipnem kotu majhne in na podlagi njegovih rezultatov težko ocenjujemo, katere praškaste zmesi so imele najboljšo pretočnost.

Edino za zmes Mg-St_LaktSD lahko trdimo, da pri deležu drsila 0,5 % in 1,0 % izkazuje najboljše pretočne lastnosti z dinamičnim nasipnim kotom $44,5^\circ$ za 0,5 % Mg-St in 44° za 1,0 % Mg-St. Pretočne lastnosti ostalih zmesi so podobne, njihovi dinamični nasipni koti pa se za vse zmesi z 0,5 % oz. 1,0 % drsila gibljejo v intervalu med 49° in 51° (Diagram 5).

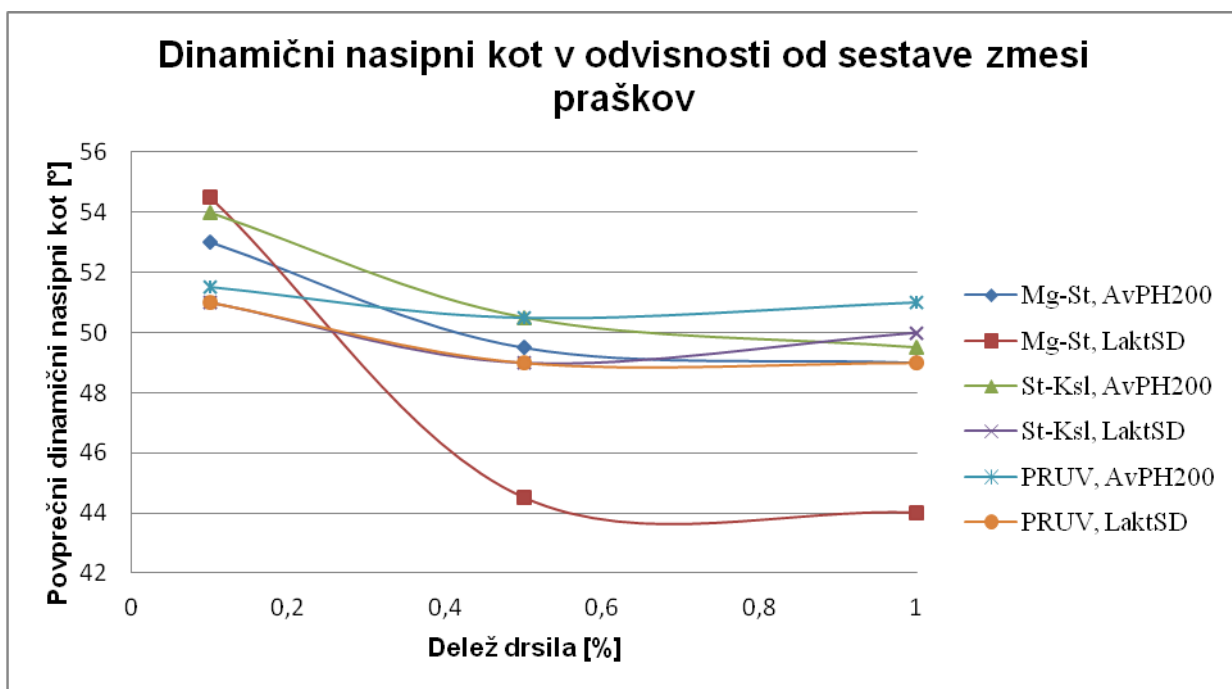


Diagram 5: Meritve dinamičnega nasipnega kota

4.1.4. Povzetek določanja pretočnih lastnosti

Testi so pokazali, da meritve različnih pretočnih lastnosti ne dajejo enotnega odgovora o tem, katera praškasta zmes je najbolj pretočna. Denimo pretočni čas kaže na slabe pretočne

lastnosti zmesi Mg-St_LaktSD pri 0,5 in 1,0 % deležu Mg-St. Izračunane CI in HR vrednosti pa nam jasno kažejo, da se pretočne lastnosti najbolj izboljšajo pri 0,5 % dodanega drsila in da je najboljša izbira drsila Mg-St, ne glede na to, katero polnilo uporabimo. Določitev pretočnih časov dajejo precej drugačne odgovore na vprašanje, katero drsilo izbrati za določeno formulacijo. Dinamični nasipni koti so si med seboj tako podobni, da težko nedvoumno razvrstimo praškaste zmesi po pretočnosti na podlagi teh rezultatov. Ocenjevanje obnašanja v tabletirki je zato še toliko bolj upravičeno, saj lahko pravi odgovor o najprimernejši zmesi za tabletiranje dobimo le, če praške primerjamo v sistemu, v katerem jih bomo uporabljali, tj. v tabletirki.

4.1.5. Stiskanje tablet iz različnih zmesi praškov pri različnih hitrostih tabletiranja

S povečevanjem hitrosti tabletiranja smo pridobili rezultate, ki so nam pokazali, kako se s hitrostjo spreminja uspešnost in enakomernost polnjenja matrične vdolbine za različne zmesi praškov. Na splošno smo opazili, da tabletam stisnjenim iz zmesi z 0,1 % dodanega drsila z naraščanjem hitrosti tabletiranja masa pada v celotnem območju merjenja (Diagram 6, Diagram 7), medtem ko zmesi z 0,5 % (Diagram 8, Diagram 9) in 1,0 % (Diagram 10, Diagram 11) dodanega drsila (razen za zmes 1,0 % PRUV[®]_LaktSD) ohranjajo dokaj konstantno maso do hitrosti 40 tbl/min, prav tako pa do te hitrosti ohranjajo dokaj konstanten RSD mase. S tega vidika bi lahko rekli, da je za vse zmesi v višjih odstotkih dodanega drsila, ki smo jih lahko tabletirali, razen za PRUV[®]_LaktSD, kritična hitrost tabletiranja 40 tbl/min. Opazili smo tudi, da je bil padec mase po kritični hitrosti bolj izrazit za vse zmesi z 0,5 % drsila, kot za tiste z 1,0 % drsila. To kaže na to, da je bil 1,0 % delež drsila optimalnejši, kakor 0,5 %. V nadaljevanju so za različne zmesi predstavljeni rezultati.

Zmes Mg-St_AvPH200

Ta zmes se je pri vseh količinah drsila Mg-St lepo oblikovala v tablete. Pri 0,1 % dodanega drsila se zmes obnaša nekoliko nepredvidljivo. Masa tablet pri 40 tbl/min pade, nato pa spet naraste. Prav tako se podobno zmanjša RSD mase pri 40 tbl/min in se nato spet povečuje.

Možno razlago nam ponujajo raziskave pretočnih lastnosti praškov, ki so med tabletiranjem osredotočene na polnjenje matrične vdolbine. Pri nizkih hitrostih tabletiranja in pri praških z dobrimi pretočnimi lastnostmi, lahko opazimo polnjenje matrične vdolbine s ti. »nose flow« profilom, kar pomeni, da se matrična vdolbina polni z nasipanjem iz zgornjih plasti praška v čolničku. Polnjenje je v tem primeru enakomerno in popolno. Pri slabše pretočnih praških pa se s povečevanjem hitrosti tabletiranja čolniček prehitro premika preko matrične vdolbine, zato začne prevladovati ti. »bulk flow« profil polnjenja. To pomeni, da se matrična vdolbina ne polni z nasipanjem iz površinskih plasti praška v čolničku, ampak iz spodnjih, kjer težave pri polnjenju že povzroča zrak v matrični vdolbini in kohezivne sile med delci zmesi praška (19, 20, 21). Možno je, da za našo zmes pri hitrosti 40 tbl/min prevladajo dinamične komponente sil nad statičnimi, kar pa se s povečevanjem hitrosti izniči, ker so pretočne lastnosti vseeno preslabe in pri polnjenju matrične vdolbine začne nad ti. »nose flow« profilom polnjenja prevladovati ti. »bulk flow«. Pri 0,5 % dodatku Mg-St je lepo viden trend padanja mase in povečevanje RSD mase s povečevanjem hitrosti tabletiranja. Pri 1,0 % Mg-St je masa skozi celotno območje med 20 in 60 tbl/min precej konstantna, RSD pa opazno naraste šele pri 60 tbl/min (Diagram 10, Diagram 11). Ta zmes ima tako glede na rezultate tabletiranja dobre pretočne lastnosti, saj je polnjenje enotno in enakomerno skozi široko območje hitrosti izdelovanja tablet.

Zmes Mg-St_ LaktSD

Pri zmesi z 0,1 % Mg-St z LaktSD pri sili 10 kN nismo mogli uspešno stisniti tablet, saj ni prišlo do nastanka dovolj trdnih kompakto. Prašek je po izmetu sicer tvoril zgoščeno obliko podobno tableti, ki pa se je uprašila, ko jo je z matrične mizice odstranilo posnemalo. Poskusili smo s povečevanjem sile stiskanja. Pri sili stiskanja približno 16 kN, smo stisnili tablete, ki pa so takoj po izmetu laminirale. Med tema dvema skrajnostima ni bilo mogoče ujeti sile stiskanja, s katero bi lahko izdelovali tablete. Tako smo to zmes označili kot povsem neprimerno za tabletiranje. Pri povečanju deleža Mg-St na 0,5 % smo normalno stiskali tablete pri 10 kN. Tablete so pri vseh hitrostih tabletiranja ohranjale najbolj konstantno maso pri tem deležu drsila, s povečevanjem hitrosti pa se je povečevala RSD mase podobno kot ostalim zmesem. Zanimivo je, da se je pri 1,0 % deležu Mg-St s povečevanjem hitrosti tabletiranja izrazito povečevala masa, medtem ko je bila RSD mase najmanjša (Diagram 10, Diagram 11).

Najverjetneje je gibanje čolnička stresalo to praškasto zmes, zaradi česar je postala manj voluminozna, kar pomeni, da so bili delci bolje razporejeni v polnilnem čolničku, npr. mali delci zapolnijo prostore med velikimi, kar se pri manjšem dodatku drsila ne zgodi. Na podlagi teh rezultatov bi lahko rekli, da ima ta zmes najboljše pretočne lastnosti.

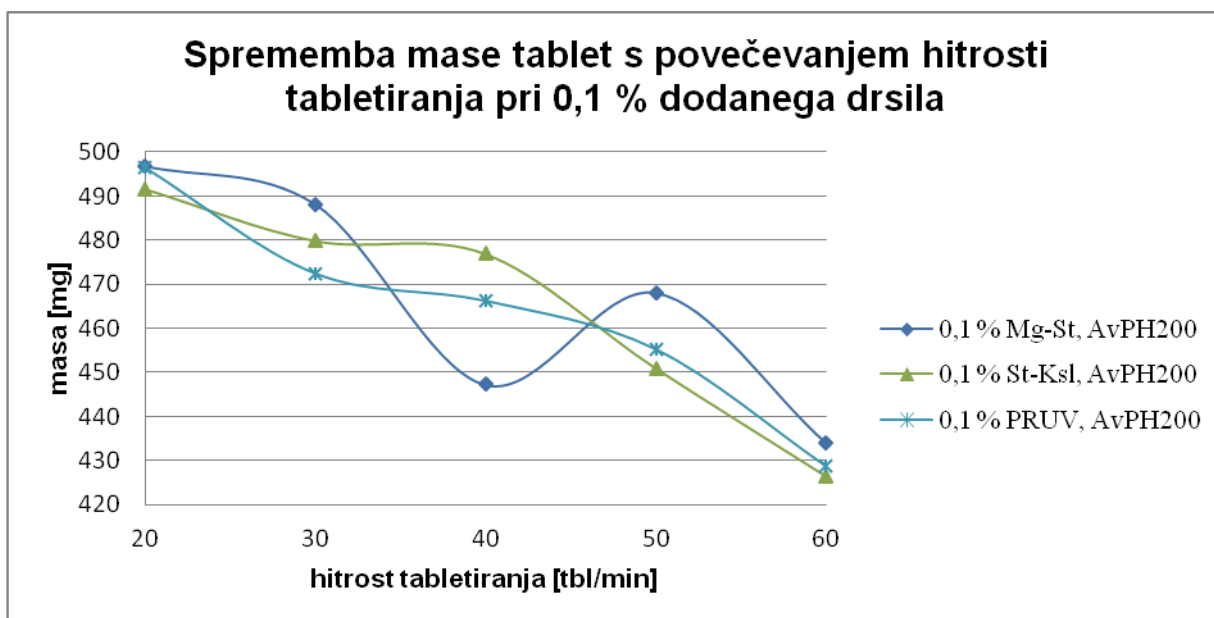


Diagram 6: Povprečna masa tablet stisnjenih iz zmesi praškov z 0,1 % deležem drsila pri različnih hitrostih tabletiranja

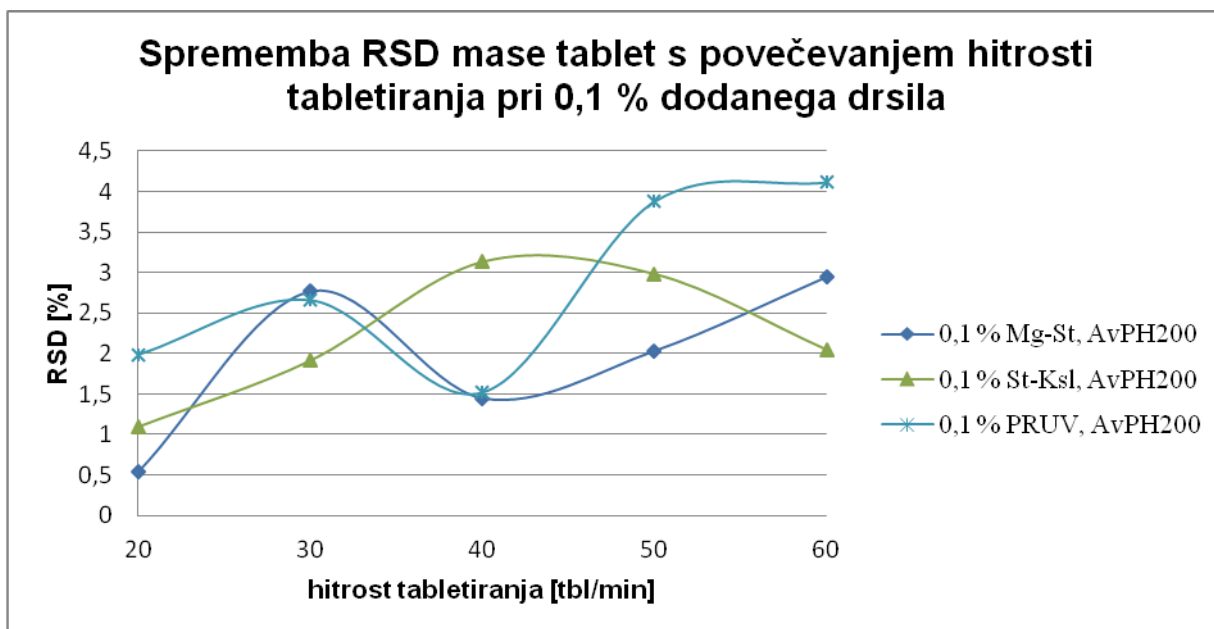


Diagram 7: Spreminjanje RSD zmesi praškov s hitrostjo tabletiranja pri 0,1 % dodatku drsila

Zmes St-Ksl_AvPH200

V vseh koncentracijah dodanega drsila, ki je v tem primeru St-Ksl, se s povečevanjem hitrosti tabletiranja zmanjšuje masa tablet. Najbolj izrazito pade masa pri 0,5 % St-Ksl, pri tej koncentraciji drsila pa tudi pride do največjega povečanja RSD – oboje se zgodi pri hitrosti tabletiranja nad 40 tbl/min. Pri 0,1 % St-Ksl je trend mase tudi obrnjen v smeri padanja, RSD mase pa zanimivo raste, nato pa pri 50 tbl/min začne padati. Padec mase je pri 1,0 % St-Ksl majhen, sprememba RSD mase pri 1,0 % St-Ksl pa je v velikostnem razredu spremembe RSD pri 0,1 % St-Ksl (Diagram 10, Diagram 7, Diagram 11).

Zmes St-Ksl_LaktSD

Kot povsem neprimerna zmes za tabletiranje se je izkazala zmes St-Ksl_LaktSD. Ta je pri vseh koncentracijah dodanega drsila sicer tekla v matrično vdolbino in tablete smo uspeli stisniti, vendar so zaradi ekspanzije zmesi v matrični vdolbini nastajale tako velike sile izmeta tablet, da ni bilo varno nadaljevati s poskusom, ker bi lahko pustili trajne poškodbe na pečatih in maticah.

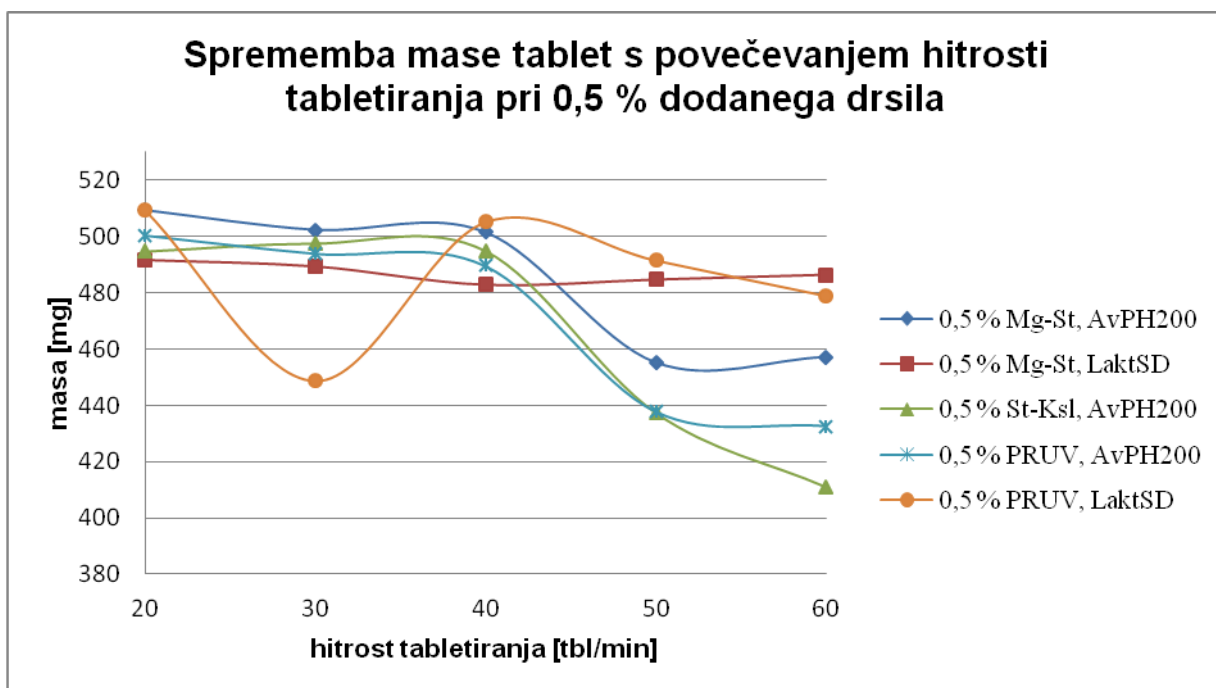


Diagram 8: Odvisnost nihanja mase tablet v odvisnosti od hitrosti tabletiranja zmesi praškov z 0,5 % deležem drsila

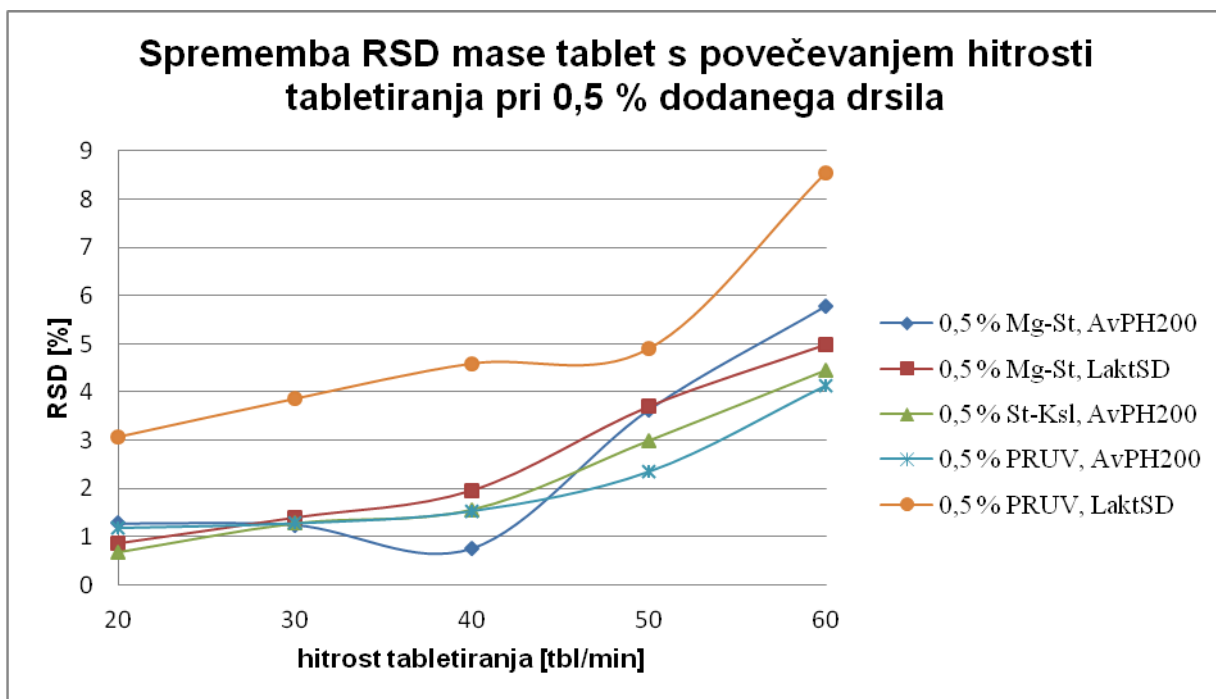


Diagram 9: Spreminjanje RSD mase tablet s hitrostjo tabletiranja pri 0,5 % dodatku drsila

Zmes PRUV®_AvPH200

Ta zmes pri 0,1 % deležu drsila PRUV® kaže trend upadanja mase tablet s povečevanjem hitrosti tabletiranja (Diagram 6). Do hitrosti 40 tbl/min pri deležu drsila 0,5 in 1,0 % je masa tablet konstantna, nato pa pade (Diagram 8, Diagram 10). RSD je konstantna, nato pa prične padati (Diagram 9, Diagram 11). Obnaša se podobno kot ostale zmesi. Pri 0,1 % deležu PRUV® lahko opazimo, da je v primerjavi s St-Ksl in Mg-St manj ustrezno drsilo, saj se RSD mase s povečevanjem hitrosti tabletiranja najbolj poveča. V koncentracijah 0,5 % in 1,0 % je trend mase tablet in RSD mase tablet s povečevanjem hitrosti tabletiranja za zmes PRUV®_AvPH200 podoben kot za zmesi Mg-St_AvPH200 in St-Ksl-AvPH200.

PRUV®_LaktSD

Pri zmesi z 0,1 % PRUV® LaktSD, je prav tako kot pri zmesi St-Ksl_LaktSD prišlo do večjih sil izmeta kot so še dovoljene za obratovanje tabletirke. S povečanjem deleža PRUV® na 0,5 % smo tablete stiskali normalno. Masa tablet je pri tabletiranju 30 tbl/min izrazito padla, nato pa se je spet povečala in nato počasi padala z nadaljnjim povečevanjem hitrosti tabletiranja. RSD mase je pri tej koncentraciji s povečevanjem hitrosti tabletiranja vztrajno rasel (Diagram 8). Pri 1,0 % PRUV®, je masa s povečevanjem hitrosti padala, RSD mase pa je pri 30

tbl/min padel, nato pa spet poskočil in se po pričakovanjih povečeval s hitrostjo tabletiranja (Diagram 10, Diagram 11). Glede na podatke RSD, je bila zmes PRUV[®]_LaktSD najslabša za tabletiranje. Vrednosti RSD mase za 0,5 % in 1,0 % delež PRUV[®] sta si bili podobni, vendar pa je bil padec mase pri 1,0 % deležu neprimerno večji, kar nakazuje na to, da je optimalni delež PRUV[®] pod 1,0 %.

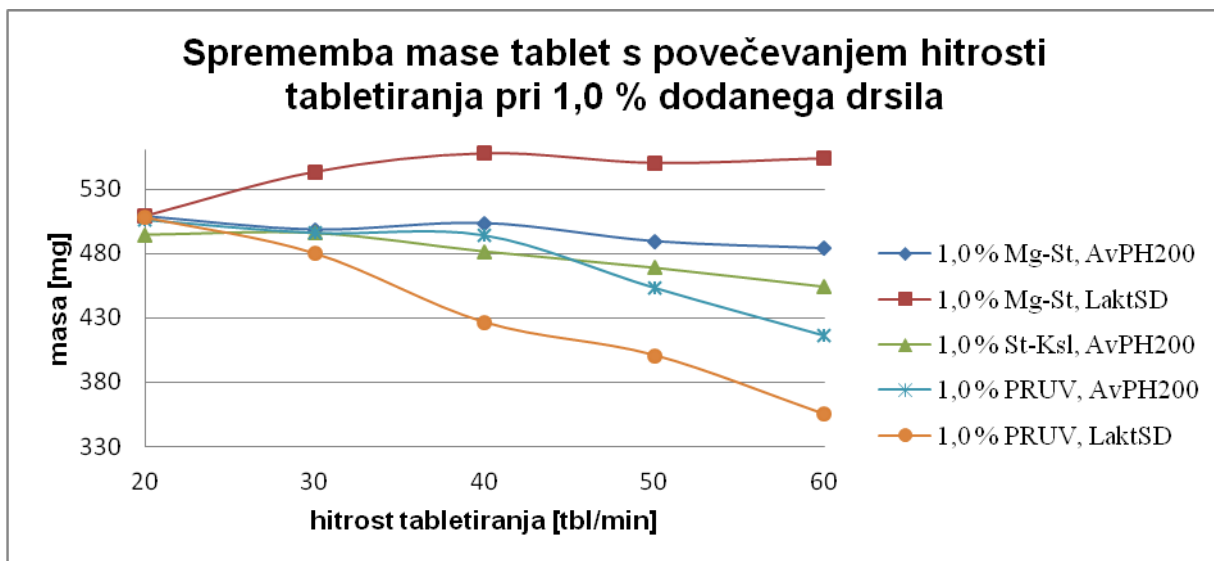


Diagram 10: Nihanje mase tablet narejenih iz zmesi praškov z 1,0 % drsila

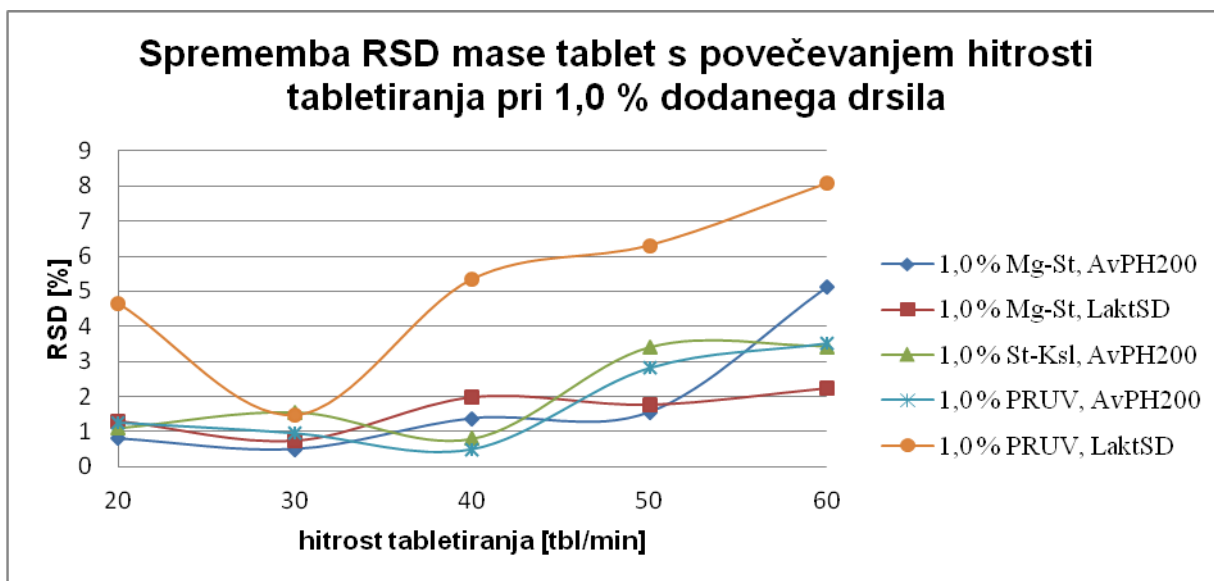


Diagram 11: Spreminjanje RSD mase s hitrostjo tabletiranja pri 1,0 % dodatku drsila

Diagrama 12 in 13 predstavljata primerjavo RSD mase za različne sestave zmesi pri hitrosti tabletiranja 20 tbl/min. Rezultati za AvPH200 so pokazali, da je Mg-St dajal tablete z najbolj enakomerno maso, razen pri 0,5 % dodatku, kjer je bila enakomernost mase boljša za St-Ksl (Diagram 12, Diagram 13).

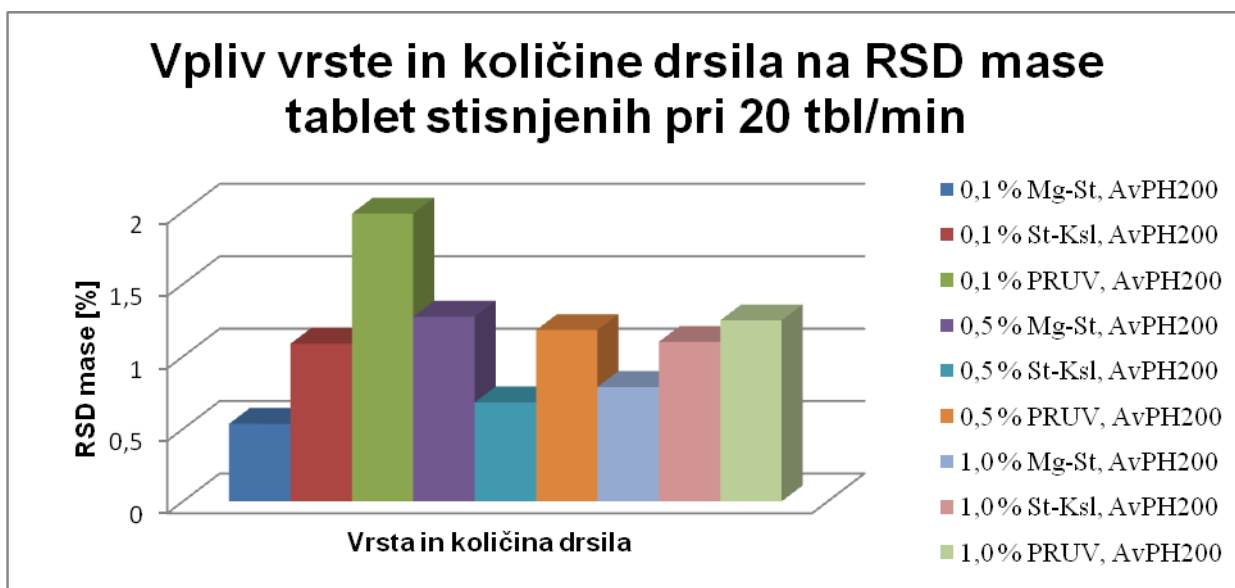


Diagram 12: RSD mase tablet iz zmesi praškov z različnimi drsili, polnilom AvPH200 in hitrostjo tabletiranja 20 tbl/min

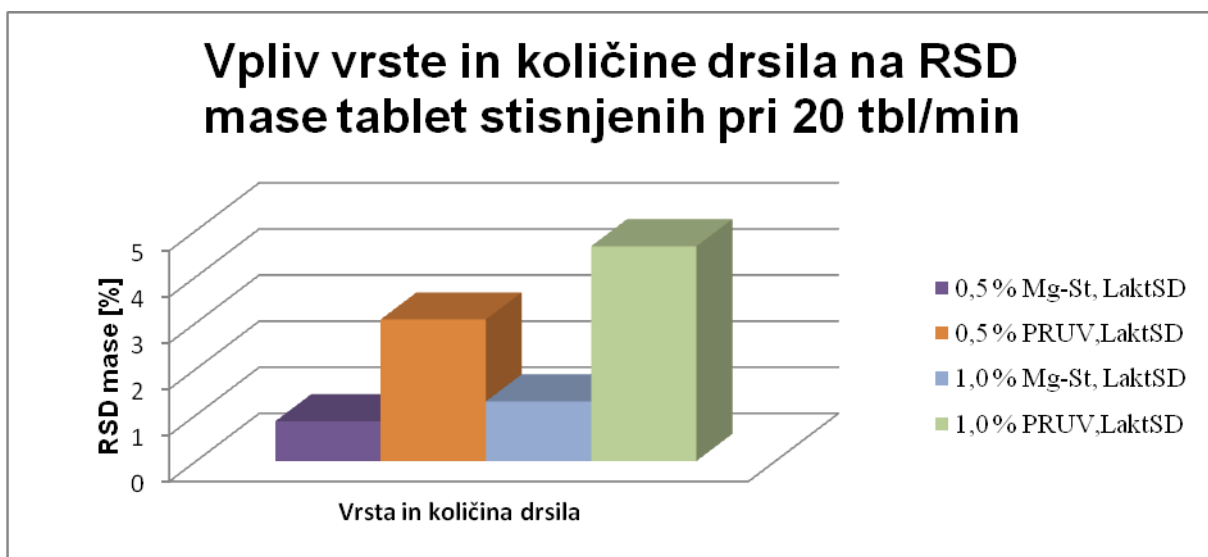


Diagram 13: RSD mase tablet iz zmesi praškov z različnimi drsili, polnilom LaktSD in hitrostjo tabletiranja 20 tbl/min

Pri zmesi St-Ksl_LaktSD žal nismo mogli določati mase tablet in posledično RSD mase, ker zmes zaradi hitre in obsežne ekspanzije po stiskanju ni bila primerna za tabletiranje. Zabeležili smo, da je pri 0,1 % St-Ksl prišlo do sile izmeta med 1400 N in 1600 N. Na zgornjem pečatu je bila sila stiskanja med 24 kN in 27 kN, na spodnjem pa med 16 kN in 17 kN. Opazili smo, da je razlika med silo na zgornjem in spodnjem pečatu visoka, kadar je visoka sila izmeta. Za 0,5 % dodatek St-Ksl, smo pri stiskanju zmesi dobili izmetne sile med 900 N in 1100 N, to pomeni, da povečanje deleža drsila načeloma zmanjša ali ohrani silo izmeta enako, ki pa je v tem primeru še vedno neprimerno visoka za serijsko proizvodnjo. Pri 1,0 % dodatku je sila izmeta tablet spet nekoliko narastla in je znašala med 1100 N in 1200 N.

0,1 % dodatek ostalih drsil (Mg-St ali PRUV[®]) k LaktSD ni izboljšal lastnosti za tabletiranje. Praški so sicer napolnili matrično vdolbino, vendar pa pri Mg-St nismo uspeli izdelati tablet oz. so pri višjih silah stiskanja laminirale, pri PRUV[®] pa je v tako nizkih koncentracijah prišlo do prevelike sile izmeta, ki je bila nad 900 N in smo tabletiranje prekinili, da ne bi prišlo do poškodb pečatov (Diagram 14).

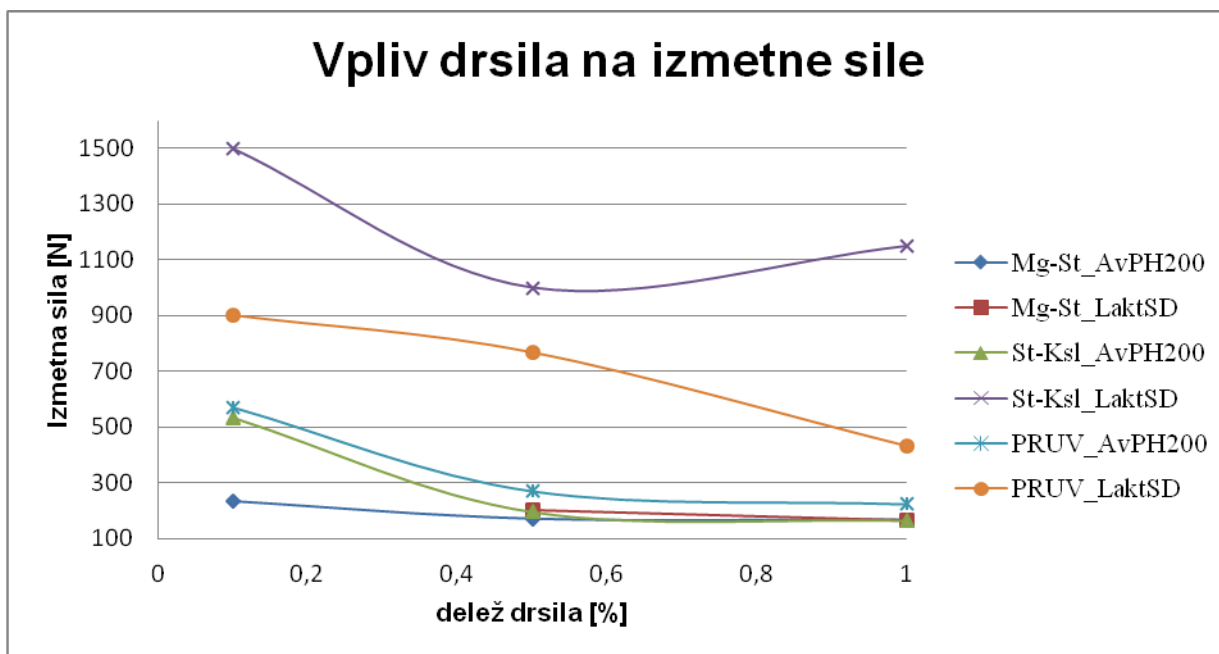


Diagram 14: Vpliv sestave zmesi praška in drsila na izmetne sile

Za serijsko proizvodnjo so najbolj primerne zmesi s silami izmeta pod približno 300 N. Glede na ta kriterij so v razpredelnici zbrane zmesi primerne za tabletiranje s tega vidika (Preglednica VII).

Preglednica VII: Zmesi praškov, katerih izmetne sile so bile po stiskanju tablet pod 300 N

Zmes	Izmetna sila [N]	SD izmetne sile [N]
1,0 % St-Ksl_AvPH200	166	2
1,0 % Mg-St_AvPH200	168	2
1,0 % Mg-St_LaktSD	168	2
0,5 % Mg-St_AvPH200	172	8
0,5 % St-Ksl_AvPH200	197	4
0,5 % Mg-St_LaktSD	203	4
1,0 % PRUV®_AvPH200	224	4
0,1 % Mg-St_AvPH200	237	18
0,5 % PRUV®_AvPH200	270	4

0,1 % delež kateregakoli uporabljenega drsila praškasti zmesi ni dal ustreznih lastnosti za tabletiranje, če je bilo polnilo LaktSD. Pri AvPH200 kot polnilu pa so vrednosti s povečevanjem hitrosti tabletiranja ves čas padale. RSD mase je s povečevanjem hitrosti izdelovanja tablet nihal in glede na to lahko zaključimo, da so se praškaste zmesi z 0,1 % drsila obnašale predvidljivo le pri stiskanju s hitrostjo tabletiranja 20 tbl/min. Pri tej hitrosti se je za najboljšega izkazal Mg-St, saj je v zmesi Mg-St_AvPH200 RSD mase z 0,54 % najmanj nihala.

Zbrani podatki pri tabletiranju so pokazali, da je za izdelavo tablet najbolj primeren Mg-St. Le-ta je najboljše drsilo pri 0,1 %, 0,5 % in 1,0 % deležu. Če v ozir vzamemo še dejstva, da so tablete stisnjene z Mg-St zadoščale farmakopejskim zahtevam o enakomernosti mase (4), da smo pri uporabi Mg-St lahko tabletirali tudi zmesi z LaktSD pri nizkih RSD mase, kar pri PRUV® ni bilo mogoče, s St-Ksl pa niti ni bilo možno stiskati tablet, da pri zmesih z 0,5 % Mg-St in 1,0 % Mg-St skozi celotno območje hitrosti tabletiranja ni bilo očitnega padca mase tablet in da so bile izmetne sile za zmesi z Mg-St med najnižjimi za celotno območje tabletiranja lahko na podlagi tega zaključimo, da je najboljša izbira med preučevanimi drsili

Mg-St. Za najslabše drsilo v tej študiji lahko označimo stearinsko kislino. Pri nobenem deležu St-Ksl v zmesih, ki kot polnilo vsebujejo LaktSD, nismo uspeli stisniti tablet, ker so bile izmetne sile prevelike in je očitno njena uporaba zelo omejena glede na polnilo. Zmesi s PRUV[®]_AvPH200 imajo podoben trend padanja mase in RSD mase s pospeševanjem tabletiranja kot ostale zmesi, PRUV[®] pa je še pogojno uporaben za tabletiranje zmesi z LaktSD (izmetne sile pod 800 N) (8), zato je zaradi večje uporabnosti z različnima polniloma na splošno boljša izbira kot St-Ksl.

Pri primerjavi podatkov dobljenih z merjenjem pretočnih lastnosti in podatkov pridobljenih s tabletiranjem, smo iskali, katera metoda merjenja pretočnih lastnosti daje rezultate, ki so v povezavi s potekom tabletiranja in lastnostmi tablet. Najbolj primerljivi s trendom mase in RSD mase tablet so rezultati določanja CI oz. HR. Pri tem moramo vzeti v ozir, da je med seboj smiselno primerjati praškaste zmesi z enakim polnilom. Prav tako je zanimivo, da sta nam metodi določanja CI in HR, kakor tudi določanje dinamičnega nasipnega kota z ozirom na polnili razvrstili Mg-St na prvo mesto (Diagram 3, Diagram 4, Diagram 5).

4.1. Vrednotenje tablet

4.1.1. Natezna trdnost tablet

Z merilnikom trdnosti tablet smo določali silo, pri kateri se je tableta zlomila. Ker je trdnost tablet pri različnih silah stiskanja odvisna od dimenzij tablet, jo največkrat normaliziramo na geometrijo tablete. Na ta način izračunamo natezno trdnost σ_t . Enačba, s katero izračunamo natezno trdnost, velja za ploske, okrogle tablete (29). Tako dobimo vrednosti, ki jih lahko med seboj primerjamo, ne glede na dimenzije tablet.

$$\text{Enačba 10} \quad \sigma_t = \frac{2 \cdot H}{\pi \cdot d \cdot h_t}$$

Zmesi z Mg-St_AvPH200 in s PRUV[®]_AvPH200 sta dali tablete, pri katerih smo opazili zvezo, ki govori o padanju natezne trdnosti s povečevanjem deleža drsila. Zmes s St-Ksl_AvPH200 ima pri 0,1 % St-Ksl najnižjo natezno trdnost. Pri 0,5 % drsila zraste, nato pa spet pade. Obe zmesi, ki sta kot polnilo vsebovali LaktSD in smo jih lahko stiskali v tablete, sta pokazali porast natezne trdnosti pri povečanju deleža drsila z 0,5 % na 1,0 % (Diagram 15). Za Mg-St so že znani primeri, ko se je trdnost tablet, torej tudi natezna trdnost, povečala s povečanim deležem Mg-St (0,2 % – 2 %) (30).

Glede na to, da so bili vsi ostali parametri enaki, lahko trdimo, da na natezno trdnost tablet vpliva le sestava. LaktSD in AvPH200 sta polnili, ki se bistveno razlikujeta po svojih mehanskih lastnostih. AvPH200 se bolj plastično deformira. LaktSD pa se med tabletiranjem deformira deloma plastično, deloma pa fragmentira (31). Lomljenje je pri tabletiranju pomembno, saj se pri tem ustvarjajo površine delcev, ki niso onečiščene z drsilom, katerega prisotnost na površini načeloma niža natezno trdnost tablet (8). Pri odvisnosti natezne trdnosti tablet od vrste polnila se slednje lepo izraža. Plastični AvPH200 je bolj občutljiv na delež drsila, manj pa na vrsto drsila. Natezna trdnost tablet iz AvPH200 pada s povečevanjem deleža drsila. Po drugi strani tabletam z LaktSD natezna trdnost raste z povečevanjem deleža drsila. Razlog bi lahko iskali v izboljšanju pretočnih lastnosti zaradi dodatka bolj optimalne količine drsila.

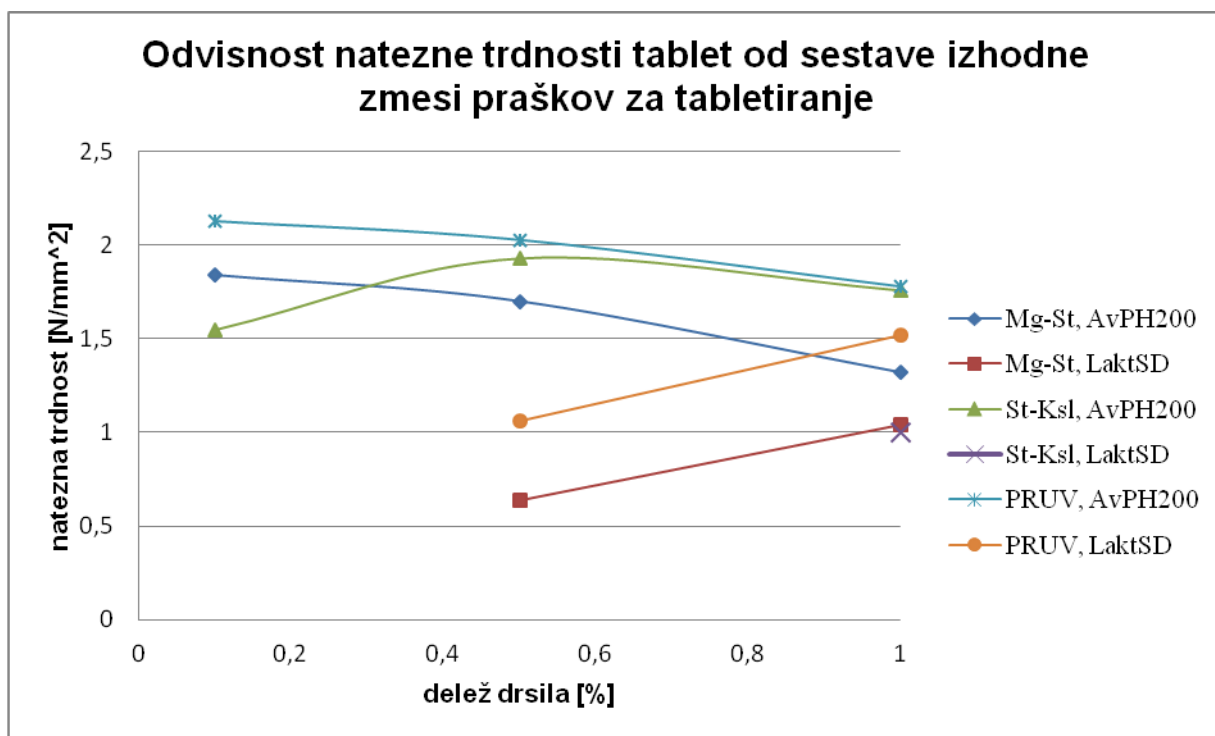


Diagram 15: Vpliv sestave izhodnih zmesi praškov na natezno trdnost tablet

Tabletiranje nam je pokazalo, da je zmes z 1,0 % drsila bolj enakomerno in uspešno polnila matrično vdolbino kot zmesi z nižjim deležem drsila, saj smo za enako maso tablet imeli spodnji pečat v višji legi. Tako se lahko že med vsuvanjem v matrično vdolbino delci lepše preurejajo. Zato pride do večjega števila kontaktnih točk. Med samim tabletiranjem pa zaradi

lomljenja delcev in stika površin, ki niso prekrte z drsilom, večja količina dodanega drsila nima velikega vpliva na natezno trdnost, saj je dovolj novonastalih čistih površin, ki ne interagirajo z drsilom, ki tvori šibke vezi med delci. Razlike v natezni trdnosti so večje kot v primeru AvPH200, saj je za materiale, ki se deformirajo predvsem plastično, trdnost odvisna predvsem od trajanja aplicirane sile na prašek (8), torej od hitrosti tabletiranja, ki pa je bila za naše preskušane tablete konstantna – 20 tbl/min. Bastos et al. so tudi že pokazali, da tip drsila vpliva na fizikalno-kemijske lastnosti tablet. Kot v našem primeru, so tudi pri njih tablete, ki so kot drsilo vsebovale St-Ksl, imele večjo natezno trdnost kot tiste z Mg-St (27).

4.1.2. Krušljivost tablet

Rezultati določanja krušljivosti tablet kažejo za zmesi s polnilom AvPH200 majhne razlike (Diagram 16). Vrednosti so v vseh primerih pod 1 %, kar lahko smatramo kot ustrezno. Krušljivost tablet narejenih iz zmesi z LaktSD so višje kot v primeru AvPH200. V primeru zmesi Mg-St_LaktSD se krušljivost s povečanim deležem drsila nekoliko zmanjša, pri zmesi PRUV®_LaktSD pa se poveča. Tablete so bile po testu vidno poškodovane. Robovi so bili močno nazobčani. Glede na kriterije farmakopeje, tablete iz te zmesi niso prestale testa (5). Diagram 16 ima za boljšo čitljivost na y osi logaritemsko skalo.

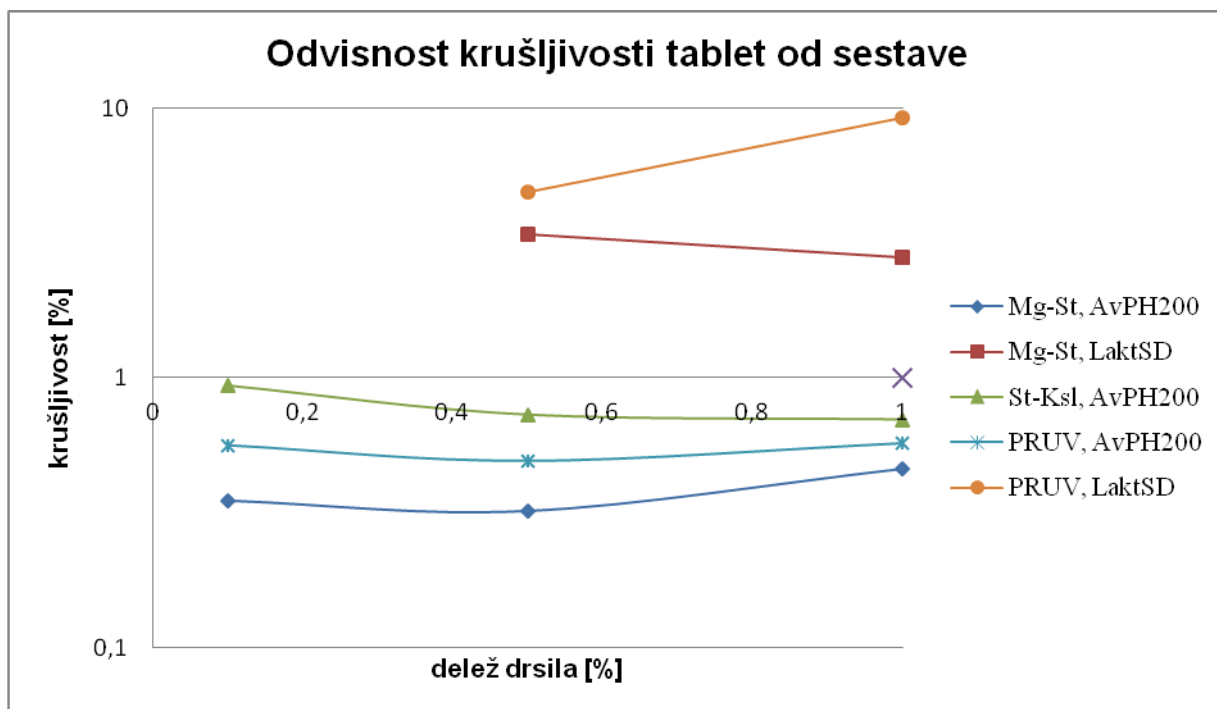


Diagram 16: Krušljivost tablet glede na sestavo izhodnih zmesi praškov

V bobnu, s katerim smo delali test krušljivosti, se je nabrala vidna količina praška. S stališča krušljivosti je uporaba polnila AvPH200 bistveno boljša kot LaktSD. Krušljivost tablet, ki so stisnjene iz zmesi s polnilom AvPH200, se z uporabo različnih drsil ne spreminjajo bistveno in so si med seboj podobne. Predpostavljali smo, da manjša krušljivost pomeni, da so v procesu tabletiranja med delci nastale močnejše povezave, kar bi posledično vplivalo tudi na natezno trdnost. Ta bi zaradi močnejših povezav med delci morala biti večja, vendar takšne povezave med krušljivostjo in trdnostjo z našimi poskusi nismo potrdili (Diagram 15, Diagram 16). Presenetljivo se krušljivost zmesi PRUV[®]_LaktSD s povečanim deležom PRUV[®] poveča. Glede na podatke o natezni trdnosti tablet iz te zmesi je nepričakovano tudi večja krušljivost teh tablet glede na tablete stisnjene iz zmesi Mg-St_LaktSD. Glede na to, da so bile tablete okrušene predvsem po robovih, je razlog za tak nepričakovan rezultat najverjetneje v visokih izmetnih silah za zmes PRUV[®]_LaktSD. Izmetna sila naraste zaradi obsežnega trenja med stenami matrične vdolbine in tableto, zato se struktura tablete poškoduje po robu, kjer se je po testu krušljivosti tudi pokazala največja obraba. S tega vidika je PRUV[®] kot drsilo povsem neprimeren.

4.1.3. Razpadnost tablet

Razpadnost tablet smo določali v vodi pri 37°C in z uporabo diskov. V monografiji tablete je zahteva za neobložene tablete, da vse razpadejo v 15 minutah (3). Test smo izvajali tako, da smo merili čas, ki je bil potreben za razpad posamezne tablete. Kjer so tablete razpadle tako hitro, da nismo uspeli zabeležiti časa za vsako tableto posebej, smo zapisali časovni interval. Rezultati razpadnih časov so podani v diagramu 17 in 18. Za tablete, ki so bile tabletirane iz zmesi, kjer je bilo polnilo AvPH200, so bili časi sorazmerno kratki (največ 23 s) in tudi intervali razpada prve in zadnje tablete niso bili široki. Povsem drugačna slika je bila v primeru LaktSD kot polnila. Za vse velja, da se razpadanje tablet začne pri krajšem času, če je količina drsila manjša. Ker se molekule drsila nahajajo tudi na površini tablete in ker drsila po svoji naravi vsebujejo predvsem nepolarno komponento, voda tablete ne moči dobro, zato počasneje prehaja vanjo in čas razpadnosti se podaljša. Ta negativni učinek drsil bi lahko zmanjšali z uporabo snovi za izboljšanje močenja, npr. natrijevega lavril sulfata (1). Splošna primerjava med različnimi drsili pokaže, da so razpadni časi najkrajši pri Mg-St. Razpadni časi tablet stisnjenih iz zmesi St-Ksl_AvPH200 in PRUV[®]_AvPH200 so si podobni. Najkrajši

razpadni čas med vsemi tabletami stisnjenimi iz zmesi, katerih polnilo je bil AvPH200 so imele tablete z 0,1 % PRUV®.

Za zmes St-Ksl_ Lakt SD nismo imeli tablet, ker se je izkazala za netabletabilno. Iz istega razloga nismo imeli tablet stisnjenih iz zmesi z 0,1 % Mg-St_ LaktSD in iz zmesi z 0,1 PRUV®_LaktSD. Tablete z LaktSD so ravno tako razpadle hitreje, če je bil delež drsila manjši. Podobno kot pri AvPH200 je bil vpliv deleža dodanega drsila na razpadni čas nizko izražen pri Mg-St in veliko bolj izražen pri PRUV®. Na splošno so razpadni časi z LaktSD bistveno daljši (maksimalno do 800 sekund) kot pri AvPH200. To nakazuje na popolnoma drugačen mehanizem razpada. AvPH200 je zaradi centrov, ki lahko tvorijo vodikove vezi, zelo hidrofilna večfunkcionalna pomožna snov, ki v kontaktu z vodo tudi nabreka in deluje v formulaciji tudi kot razgrajevalo. Po drugi strani laktoza ne nabreka, je dobro topna v vodi, vendar se počasi raztaplja. Mehanizem razpada je najverjetneje raztapljanje in erozija. Glede na to, da se laktoza raztaplja sorazmerno počasi, to razloži dolge čase razpadnosti.

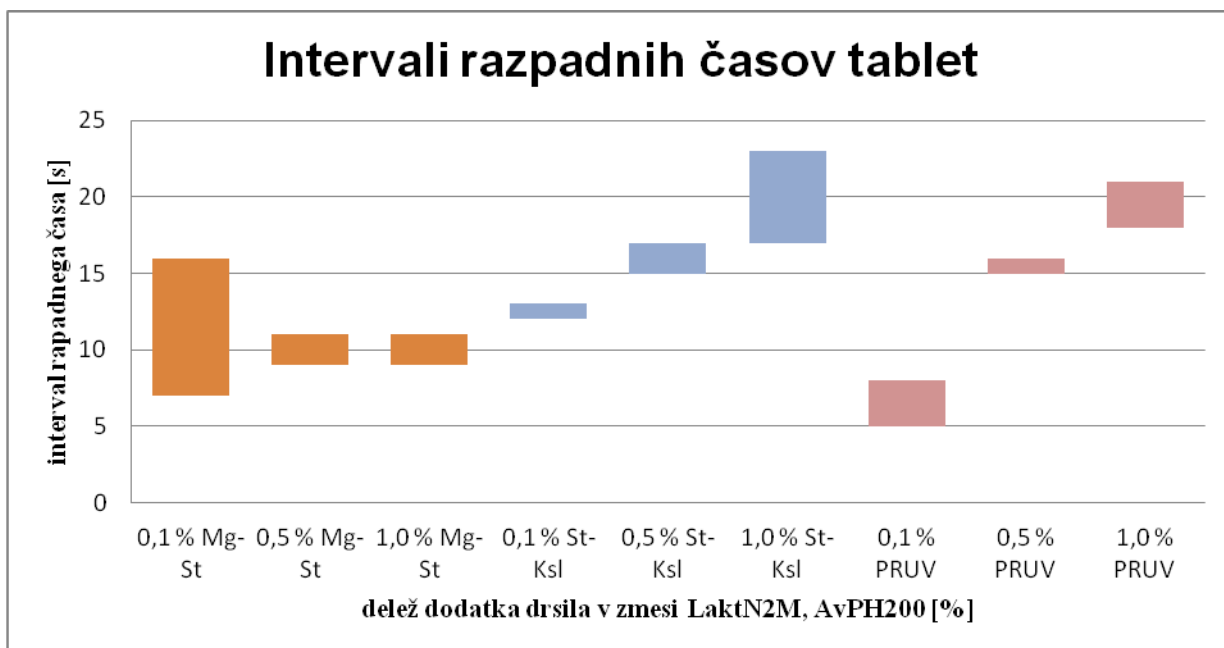


Diagram 17: Časovni intervali razpadnosti tablet v odvisnosti od sestave zmesi pri AvPH200 kot polnilu

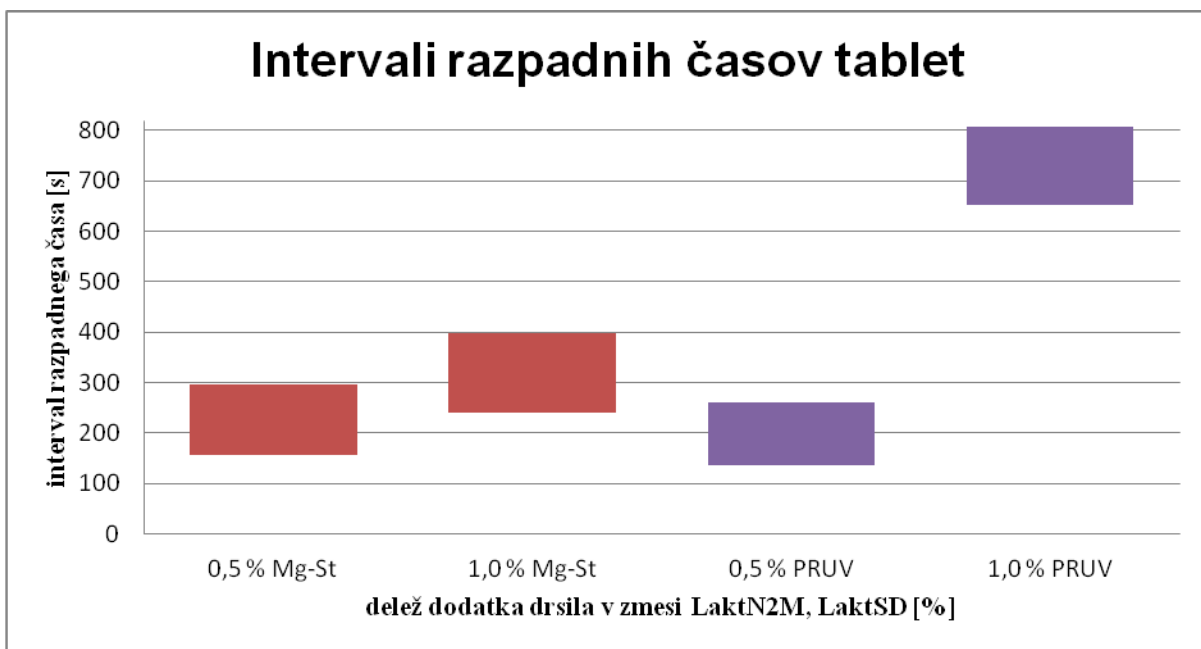


Diagram 18: Časovni intervali razpadnosti tablet v odvisnosti od sestave zmesi pri LaktSD kot polnilu

4.1.4. Poroznost tablet

Poroznost tablet smo izračunali iz podatkov meritev debeline in premera tablet, njihove mase in prave gostote praška, iz katerega je bila tableta stisnjena. Zmesi z različnimi drsili, a vse z AvPH200 kot polnilom, kažejo podoben trend spreminjanja poroznosti (Diagram 19). Poroznost je najmanjša pri srednjem, tj. 0,5 % dodatku drsila. Pri 0,1 % in 1,0 % drsila pa so si rezultati poroznosti podobni. Le za St-Ksl kot drsilom v zmesi z AvPH200 kot polnilom je pri 1,0 % še rezultat podoben kot pri 0,5 % St-Ksl. Pri LaktSD kot polnilu je poroznost nižja pri 1,0 % drsila kot pri 0,5 % drsila.

Na splošno rezultati poroznosti kažejo visoko povezanost poroznosti z izbiro vrste in deleža drsila v formulaciji (Diagram 19). Relativno visoke razlike med poroznostmi pri nizkih deležih drsila v primerjavi z optimalnim deležem, pri katerem je poroznost za izbrano formulacijo najmanjša, kažejo, da je poroznost tablet za različne formulacije z enakim drsilom povezana s pretočnimi lastnostmi in začetne ureditve delcev v matrični vdolbini.

CI, HR ter nihanje mase in RSD mase tablet s povečevanjem hitrosti tabletiranja za formulacije z LaktSD kot polnilom kažejo, da slabše pretočne lastnosti pomenijo tudi večjo poroznost. Nasprotno tega ne moremo trditi za formulacije z AvPH200. Pri teh zmesih poroznost tablet ni videti povezana s pretočnimi lastnostmi teh zmesi. Izgleda, da je poroznost

v tem primeru povezana s sposobnostjo drsila, da na delci naredi hidrofoben ovoj, ki prepreči nastanek močnih vezi med njimi, kar je logično tudi z vidika, da se AvPH200 deformira plastično. Zato ne pride do lomljenja delcev med stiskanjem, kar bi ustvarilo nove čiste površine za interakcije med njimi.

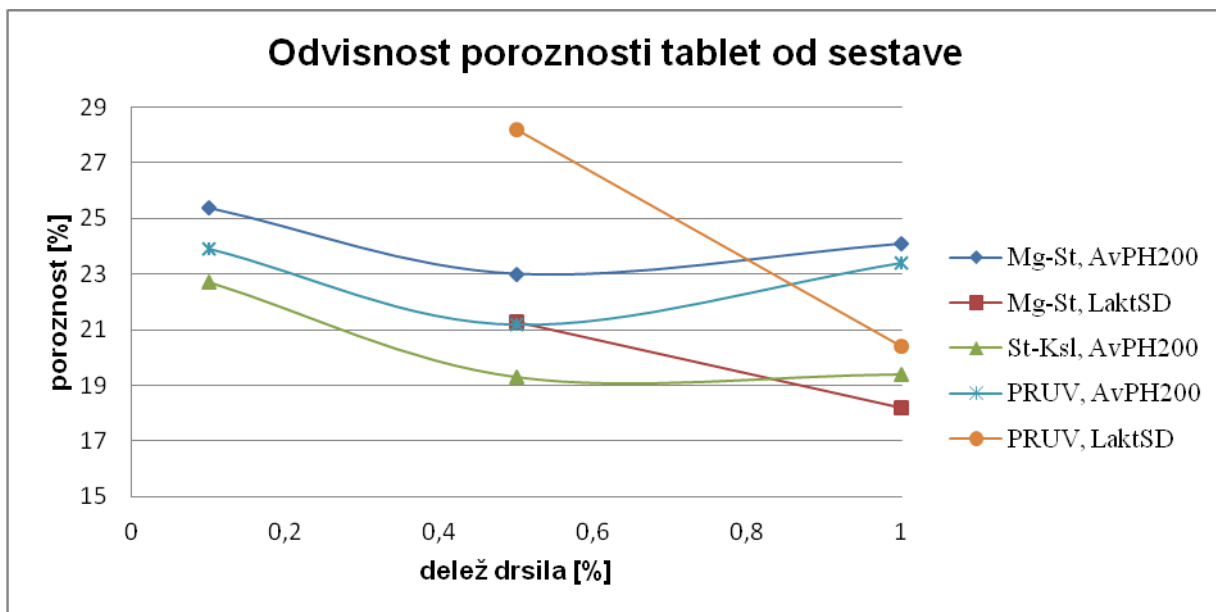


Diagram 19: Prikaz odvisnosti poroznosti tablet od sestave zmesi praškov uporabljenih za tabletiranje

Rezultati za zmesi z AvPH200 kažejo, da v nizkih koncentracijah drsilo še ne izboljša pretočnih lastnosti v takšni meri, da bi se v matrični vdolbini delci med sabo lepo preuredili že pri majhnih silah stiskanja, kar je posledično privedlo do večje poroznosti. Določanje pretočnih lastnosti je pokazalo, da so si le-te podobne za zmesi z 0,5 % oz 1,0 % drsila, kar pomeni, da je povišanje poroznosti pri približno enakih pretočnih lastnostih posledica nezmožnosti interakcij med delci.

4.1.5. Indeks elastične relaksacije

Rezultati indeksa elastične relaksacije (ER) kot merila elastičnosti zmesi za tabletiranje so bili v našem primeru izredno visoki. Morda zato, ker smo osnovno vrednost za začetne dimenzije tablet vzeli kar iz razlike v višini pečatov med tabletiranjem, pri čemer nismo upoštevali deformacije pečatov. Ker smo primerjali tablete, ki so bile stisnjenje pri enakih silah stiskanja

10 kN, lahko trdimo, da je bila deformacija pečatov pri vseh zmesih enaka in lahko naredimo relativno primerjavo vzorcev tablet.

Indeks ER kaže, da je AvPH200 bolj elastičen od LaktSD (Diagram 20). To se sklada z dejstvom, da se AvPH200 bolj plastično deformira, medtem ko je pri LaktSD v večji meri prisotna tudi fragmentacija (31). Rezultati nam kažejo, da ER ni odvisen od deleža, ampak le od vrste drsila in polnila.

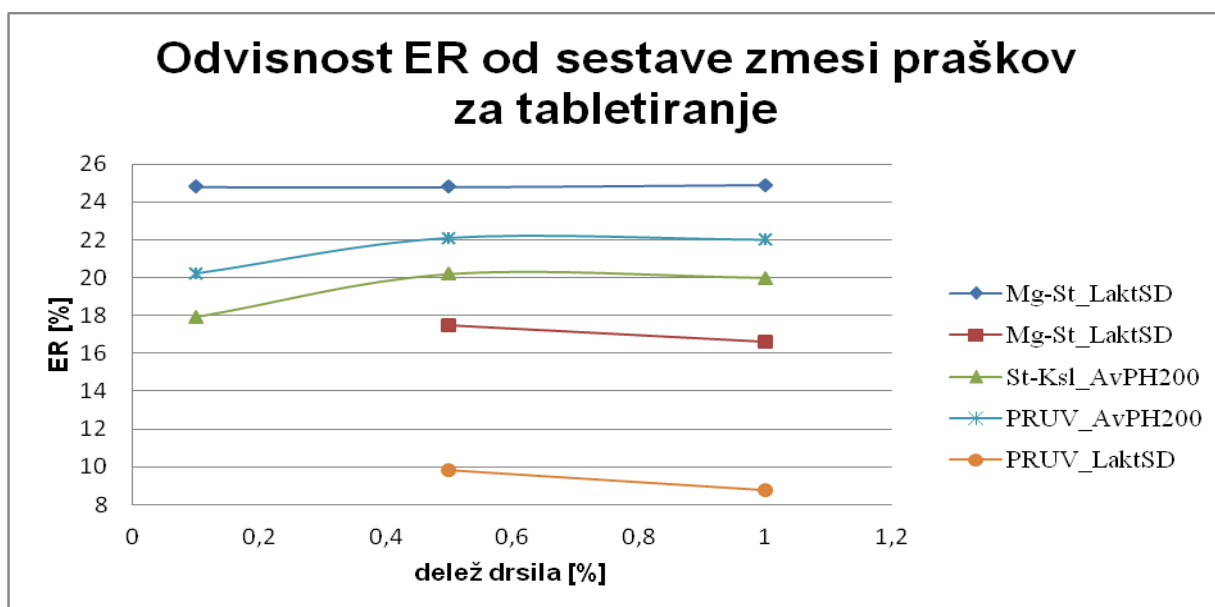


Diagram 20: Vpliv sestave zmesi praškov za tabletiranje na ER

Če primerjamo rezultate ER s poroznostjo, je vidna povezava med zmesmi, ki so kot polnilo vsebovale AvPH200. Tablete z večjim ER so imele tudi večjo poroznost. Pri LaktSD pa ne opazimo takšne povezave. Tablete iz zmesi PRUV[®]_LaktSD imajo nizek ER in visoko vrednost poroznosti. To pomeni, da je visoka poroznost teh tablet posledica slabe kompresibilnosti te zmesi. Ob nizkih silah se delci niso lepo razporedili v matrični vdolbini, kar je botrovalo visoki poroznosti, nizek ER pa je najverjetneje posledica fragmentacije delcev ob uporabljeni sili stiskanja.

5. Razprava

Delež modelne učinkovine, tj. LaktN2M, ki smo ga prvotno določili z namenom, da bi imeli praškasto zmes s slabimi pretočnimi lastnostmi, ki bi jih lahko očitno izboljšali z drsili, je bil 30 %. Ta delež LaktN2M je predstavljal maksimalno koncentracijo, pri kateri so zmesi Mg-St_AvPH200 pri vseh treh koncentracijah drsila (0,1 %, 0,5 %, 1,0 %) še tekle. Zanimivo je, da tudi literatura navaja splošno zgornjo mejo 30 % za učinkovino, če želimo zmes tabletirati z metodo direktnega tabletiranja (10).

Po končni določitvi pretočnih lastnosti in tabletiranju vseh zmesi bi lahko rekli, da smo določanje deleža modelne učinkovine izvajali z zmesjo praškov (Mg-St_AvPH200), ki je v primerjavi s kasneje preskušanimi zmesmi (St-Ksl_AvPH200, PRUV[®]_AvPH200, Mg-St_LaktSD, St-Ksl_LaktSD, PRUV[®]_LaktSD) imela predobre pretočne lastnosti. Zato smo delež LaktN2M ocenili nekoliko previsoko, saj so zmesi praškov z drugimi drsili imeli preslabe lastnosti za tabletiranje. V nekaterih primerih so se zaradi tega pojavljale težave pri tabletiranju.

5.1. Merjenje pretočnih lastnosti

Rezultati meritev različnih pretočnih lastnosti niso enako razvrstili zmesi praškov. Tako na osnovi zgolj pretočnih lastnosti ne moremo zagotovo napovedati, kako se bo prašek obnašal med procesom tabletiranja. Različni testi pretočnih lastnosti so zmesi praškov glede na pretočnost razporejali v drugačnem vrstnem redu. Pomembno je, da prepoznamo, katere lastnosti posamezne praškaste zmesi poglavitno prispevajo k njeni sposobnosti uspešnega tabletiranja.

5.1.1. Pretočni časi

Zmesi se pri tem testu niso obnašale po pričakovanjih. Pričakovali smo trend, ki bi kazal, da so pri 0,5 % deležu dodanega drsila najboljše pretočne lastnosti za vse zmesi ali pa bi vsaj kazale, da so najslabše lastnosti ravno pri 0,1 % drsila. V našem primeru smo opazili, da imajo določene zmesi najnižje pretočne čase pri 0,1 % drsila, višji odstotki drsila pa pretočne lastnosti poslabšajo (Mg-St_LaktSD, St-Ksl_AvPH200). Ostale zmesi so imele pri višjih deležih drsila boljše pretočne lastnosti kot pri 0,1 % deležu. Zmes St-Ksl_LaktSD je imela

najnižji pretočni čas pri najvišjem, tj. 1,0 % deležu drsila. Preostale zmesi so imele približno enake pretočne lastnosti pri 0,5 % in 1,0 % drsila. Na splošno rezultati niso enoznači, saj ni jasnega trenda optimalne izbire deleža drsila ne glede na vrsto drsila, niti glede na vrsto polnila. Pri 0,5 % deležu drsila imata zelo podobne in najnižje pretočne čase PRUV[®]_AvPH200 in Mg-St_AvPH200, katerih pretočni časi se gibljejo med 9 in 11 s/100 g. Podobno vrednost pretočnega časa ima tudi PRUV[®]_LaktSD, ki pa ima za razliko od prejšnjih dveh še nižji pretočni čas pri 1,0 % drsila. Preostale tri zmesi imajo pri tem deležu drsila slabše in med seboj podobne pretočne lastnosti z intervalom med 14 in 15 s/100 g

V našem primeru se zmes Mg-St_LaktSD in zmes St-Ksl_AvPH200 obnašata precej drugače. To je še posebej zanimivo z vidika, da za tok skozi lij niso bile potrebne vibracije lija in da se je to pojavilo pri dveh različnih drsilih in dveh različnih polnilih. Za tak rezultat smo izključili napako meritve, ker smo pretočne čase za vsako zmes meril trikrat in ni bilo pomembnega nihanja med meritvami. Razlog za tak rezultat bi bilo lahko neoptimalno mešanje obeh zmesi pri določenem deležu drsila. Čas in intenzivnost mešanja imata velik vpliv na homogenost vzorca in tudi učinkovitost drsila (32). V prihodnje bi bilo smiselno za vsako zmes individualno določiti čas mešanja, po katerem ji posamezno drsilo najbolj izboljša lastnosti, kot pa vse zmesi mešati pri enakih pogojih enak čas. Le tako bi lahko določili optimalne lastnosti drsil. Morda bi se bilo smiselno vprašati tudi o vplivu vrstnega reda mešanja na pretočne lastnosti zmesi praškov (30). V našem primeru so bile sicer vse zmesi zmešane na enak način, tako da razlike med njimi niso posledica mešanja, ostaja pa odprto vprašanje, če ne bi morda drugačen vrstni red vsem zmesem praškov izboljšal pretočnosti.

5.1.2. Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje

Rezultati CI in HR nakazujejo, da obstaja neka optimalna količina drsila, saj so CI in HR ne glede na kombinacijo uporabljenega polnila najnižji pri 0,5 % dodanega drsila. Preglednica kaže razporeditev zmesi praškov od najbolj pretočnih do najmanj pretočnih glede na kriterije Ph.Eur (Preglednica VIII). Med vsemi testi, je metoda določanja CI in HR od vseh testov edina pravilno napovedala, katero drsilo je najboljše v procesu tabletiranja. Nadaljnji rezultati pretočnih lastnosti si med seboj niso enotni, vendar predvidevamo, da pri tako slabih pretočnih lastnostih, tj. na meji pretočnosti, tudi testi nimajo več velike napovedne moči.

Preglednica VIII: Razporeditev zmesi praškov po CI in HR

	0,1 %	0,5 %	1,0 %
1	Mg-St LaktSD	Mg-St LaktSD	Mg-St LaktSD
2	Mg-St AvPH200	Mg-St AvPH200	Mg-St AvPH200
3	PRUV® AvPH200	PRUV LaktSD	PRUV LaktSD
4	St-Ksl AvPH200	St-Ksl AvPH200	St-Ksl AvPH200
5	St-Ksl LaktSD	St-Ksl LaktSD	PRUV® AvPH200
6	PRUV® LaktSD	PRUV® AvPH200	St-Ksl LaktSD

5.1.3. Dinamični nasipni kot

Dinamični nasipni kot nam je podal sliko, ki kaže, da je optimalna koncentracija drsila v zmesi praškov 0,5 %. Meritve vseh zmasi praškov so si bile zelo podobne in na podlagi majhnih razlik med njimi ne moremo trditi, katera zmes praškov je bolj pretočna. Za jasnejši odgovor bi bilo potrebno preučevati plazenje v vrtečem bobnu, s čimer bi lahko bolje ocenili kohezivne lastnosti praškov. Edini nesporni rezultat testa je, da ima zmes Mg-St_LaktSD pri 0,5 % in 1,0 % vsebnosti drsila najboljše pretočne lastnosti med vsemi zmesmi.

5.2. Tabletiranje

Poskus smo zastavili tako, da so bile mase tablet pri hitrosti tabletiranja 20 tbl/min za različne zmesi med seboj čim bolj podobne. Nato smo povečevali hitrost in opazovali, kako se spreminja povprečna vrednost mase tablet in RSD. RSD smo namesto SD uporabili zato, da lahko podatke med seboj direktno primerjamo. Pričakovali smo zvezo med pretočnimi lastnostmi in spreminjanjem mase tablet, ko smo povečevali hitrost tabletiranja. Polnjenje matrične vdolbine spominja na praznjenje lija pri določanju pretočnega časa. Če bi lij na dnu po kratkem času zaprl, bi bila masa iztečenega praška manjša, kot če bi bil lij na dnu zaprl po daljšem času. S povečevanjem hitrosti tabletiranja se skrajša čas, ko je čolniček nad matrično vdolbino, zato smo iz podobnosti praznjenja lija in polnjenja matrične vdolbine predvidevali, da bo s povečano hitrostjo tabletiranja padla masa tablet.

Prve težave so se pojavile, ko iz zmesi z 0,1 % Mg-St_AvPH200 pri silah stiskanja do 16 kN ni prišlo do tvorbe trdnih kompakto, pri silah stiskanja nad 16 kN pa so tablete laminirale. Drugi problem je nastal pri tabletiranju vseh zmesi s St-Ksl_LaktSD in pri tabletiranju zmesi z 0,1 % PRUV_LaktSD. Pojavile so se izjemno velike sile izmeta, ki bi lahko poškodovale

pečate in matrico. Zato smo tabletiranje prekinili. Glede na zabeležene podatke med tabletiranjem, lahko opazimo veliko razliko med silo na zgornjem pečatu in silo na spodnjem pečatu. Na spodnjem pečatu so bile sile nesorazmerno manjše.

Smer preurejanja delcev in deformacije je v smeri od zgornjega proti spodnjem pečatu, ker se giblje le zgornji pečat. Glede na podatek o mnogo manjši sili na spodnjem kot zgornjem pečatu, bi lahko sklepali, da gre v prvi vrsti za preurejanje delcev in ekspanzijo v radialni smeri. Upor na stenah tabletirke v prvi vrsti povzroči velike sile na zgornjem pečatu, ko ta potiska že delno stisnjen kompak proti spodnjemu pečatu, medtem ko na spodnjem pečatu zaradi preurejanja spodnjih plasti praška ni tako velike sile. V drugi vrsti pa je zaradi ekspanzije v radialni smeri velika sila na stene matrične vdolbine, posledično je velika sila lepenja in sila trenja, kar pa direktno vpliva na povišanje izmetne sile.

Predpostavili smo, da večji padec mase tablet in povečanje RSD mase tablet zaradi povečevanja hitrosti tabletiranja pomeni slabše pretočne lastnosti praška, ker ta ni sposoben uspešnega polnjenja matrične vdolbine. Rezultati določanja dinamičnega nasipnega kota v nobenem primeru niso v sorazmerju z določenimi RSD mase, vendar moramo upoštevati, da so razlike v določenih dinamičnih kotih tako majhne, da je lahko prisotna tudi merska napaka. Pri tabletah z 0,5 % drsila se niti pretočni časi, niti dinamični nasipni koti ne ujemajo z izračunanimi RSD mase. Sicer pa je pri zmesih s to koncentracijo drsila masa stisnjenih tablet izjemno konstantna do hitrosti tabletiranja 40 tbl/min. To ne velja le za zmes z 0,5 % PRUV_LaktSD. Po hitrosti 40 tbl/min mase začnejo padati, razen v primeru Mg-St_AvPH200. Skozi celotno rast hitrosti tabletiranja pa imajo vse zmesi do tabletiranja s 40 tbl/min tudi zelo konstanten RSD mase, ki znaša pod 2,0 %. Po tej hitrostni meji vsem očitno naraste in znaša pri 60 tbl/min približno od 4 do 6 %. To je znak, da imajo zmesi s to koncentracijo drsila do 40 tbl/min dobro pretočnost. Trend RSD mase je pri povečevanju hitrosti tabletiranja podoben za drsila v koncentraciji 0,5 % in 1,0 %. Gre za nekoliko manjša nihanja RSD mase do hitrosti 40 tbl/min, nato pa pri vseh naraste. Strižne celice so se v nekaterih primerih pokazale za najboljši način merjenja kohezivnosti in recipročne vrednosti pretočnostnega faktorja, ki jih lahko neposredno uporabimo za predvidevanje nihanja mase tablet (33). Če so kohezivne sile v prašku večje od gravitacijske sile, bo zaradi tvorbe oboka nad matrično vdolbino tok vanjo slabši. Zmanjšala se bo masa tablet, povečala pa se bo RSD mase, ker sam proces tvorbe oboka ne poteka vedno enako.

Padec mase tablet in povečevanje RSD mase s povečevanjem hitrosti tabletiranja lahko povežemo z nastajanjem različnih tokov praška v matrično vdolbino in z vlogo zraka v sistemu. Dokler gre za tako imenovani »nose flow«, to je nasuvanje matrične vdolbine z zgornjih plasti praška v čolničku, se matrična vdolbina lepo polni. S povečevanjem hitrosti tabletiranja preidemo v območje, kjer se matrična vdolbina polni zaradi t.i. »bulk flow-a«, to je tok iz spodnje plasti praška, ko je čolniček prehiter, pretočnost praška pa preslaba. Čolniček se tako prehitro premakne čez celotno matrično vdolbino, da bi prašek lahko tekel iz zgornjih plasti (19). V tej stopnji pomembno vlogo že igra zrak, ki ostane ujet v matrični vdolbini in predstavlja oviro za njeno napolnitev. Ko zrak skozi pore praška uide iz matrične vdolbine, lahko na gladini praška neposredno pred stiskanjem opazimo vdolbino (21). Tudi pri nas se je pojavila pri višjih hitrostih, s tem pa smo opazili tudi padec v masi tablet. Povečal se je tudi RSD. Določene nepričakovane spremembe, kot je porast mase s povečanjem hitrosti tabletiranja bi razložil s spremembo lastnosti praška, ko ga izpostavimo stresnim pogojem. Možna razlaga je, da s hitrostjo lahko povečamo gostoto polnjenja matrične vdolbine, še posebej proti njenemu vrhu. Poleg hitrosti čolnička in okolja pa na sam proces vplivajo tudi višina stolpca praška v čolničku, oblika matrične vdolbine in oblika polnilnega čolnička (21). Možen je tudi vpliv povečanega tresenja tabletirke ali razslojevanja praška med tabletiranjem. Sam vpliv razslojevanja v vertikalni smeri zaradi vibracij tabletirke bi lahko določali s pomočjo statističnega zajema podatkov. Če je sila na zgornjem pečatu ves čas konstantna, lahko sklepamo, da je masa tablet enaka. Če je do razslojevanja prišlo, pa bi se v postopku tabletiranja drsilo sejalo med večjimi delci v spodnje plasti, kar bi pomenilo, da se bo masa tablet s časom povečala, zato pa se bo povečala tudi sila na zgornjem pečatu.

Določanje pretočnih lastnosti in primerjava z RSD mase stisnjenih tablet je pokazala, da izvedeni testi pretočnosti slabo opisujejo njihov vpliv na nihanje mase tablet, s čimer so se soočali že v preteklosti (33). Problem je v kompleksnosti postopka tabletiranja. Posamezni testi pretočnih lastnosti so preveč enostavni in ne zajemajo vseh okoliščin in postopkov, ki se vrstijo pri stiskanju tablet. Lahko bi rekli, da vsak test posnema le del dogajanja v tabletirki. Tako bi lahko rekli, da pretočni čas in dinamični nasipni kot opisujeta polnjenje matrične vdolbine in tok v čolničku, HR in CI pa preurejanje zmesi praškov. Pri tabletiranju se vsi ti dogodki prekrivajo, zato je postopek še toliko bolj kompleksen. Glede na to, da je določanje pretočnih lastnosti uveljavljen postopek preskušanja ustreznosti novih formulacij za

tabletiranje, bi na podlagi naših rezultatov lahko zaključili, da v skrajnih primerih, ko so pretočne lastnosti tako slabe, kot so bile pri preiskovanih vzorcih, za ugotavljanje tabletabilnosti različnih zmesi praškov določanje pretočnih lastnosti ni smiselno. Ti testi so pri praških, ki so na meji pretočnosti, smiselni samo do te mere, da ugotovimo, ali je zmes praškov sploh pretočna, torej bolj za kvalitativno določitev pretočnosti. Za ocenjevanje vpliva drsil in deležov drsil pa je potrebno tabletiranje. Na ta način smo ocenili, da je najbolj primerno drsilo Mg-St, ki daje tablete z zelo enakomerno maso, uporabimo pa ga lahko tako z AvPH200 ali Lakt SD kot polnilom. Najmanjše nihanje RSD mase je pri 1,0 % deležu Mg-St, skoraj neopazno višje nihanje je pri 0,5 % deležu, kar pomeni, da se pretočne lastnosti s povečanjem deleža Mg-St iz 0,5 % na 1,0 % ne izboljšajo, opazimo pa vpliv na kakovost tablet. Vpliv na kakovost tablet je odvisen tudi od polnila. Za LaktSD naraste natezna trdnost, zmanjša se poroznost, ER in krušljivost ostaneta približno enaka, podaljša pa se razpadnost. Z upoštevanjem vseh teh rezultatov in podatkov o nihanju mase in RSD mase s povečevanjem hitrosti tabletiranja, je za zmes Mg-St_LaktSD bolj smiselno uporabiti manjši, torej 0,5 % delež drsila. Prav tako velja to tudi za zmes Mg-St_AvPH200, kjer pa povečanje deleža drsila povzroči zmanjšanje natezne trdnosti, na razpadnost in krušljivost praktično nima vpliva, rahlo se poveča poroznost.

Podobne trende v kakovosti tablet opazimo tudi za druge zmesi praškov. Še posebej primerljivi so trendi zmesi praškov, ki vsebujejo enako polnilo.

6. Sklep

Direktno tabletiranje je v mnogih pogledih boljše od tabletiranja z granuliranjem. V ta namen je bilo razvitih mnogo pomožnih snovi, ki so z dobrimi pretočnimi lastnostmi in stisljivostjo omogočili tovrstno tabletiranje. Pri tem je pomembno razumeti, kako različne kombinacije pomožnih snovi vplivajo na pretočne lastnosti in na lastnosti tablet.

Da bi spoznali vpliv vrste in deleža drsil na pretočne lastnosti praškov in lastnosti iz teh praškov stisnjenih tablet, smo izdelali različne zmesi praškov. Kot modelno učinkovino smo uporabili LaktN2M, ki ima ustrezno slabe pretočne lastnosti zmesi za tabletiranje. Iz določitev pretočnega časa, dinamičnega nasipnega kota ter nasipne in zbite gostote (izračun CI in HR), smo ugotovili, da ti testi ne dajejo med seboj primerljivih rezultatov. Po tabletiranju smo ugotovili, da pretočne lastnosti najbolje opisujeta Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje.

Predpostavka o najizrazitejšem izboljšanju pretočnih lastnosti pri 0,5 % dodanih drsil se je pri tabletiranju izkazala za utemeljeno le pri drsilu PRUV[®]. Za ostale zmesi smo pri tabletiranju pokazali, da so mase z naraščanjem hitrosti najmanj padle pri 1,0 % drsila.

Delali smo na zgornji meji vsebnosti Lakt N2M, kjer so zmesi še tekle. Delo v tako skrajnih točkah morda ne da rezultatov, ki bi jih pričakovali pri drugačnih pogojih. Smiselno bi bilo narediti še eno podobno študijo na zmesih z manjšim deležem LaktN2M in primerjati dobljene rezultate. Na ta način bi lahko bolje ocenili tudi vpliv polnil na pretočne lastnosti praškov in lastnosti tablet.

Za posamezne zmesi bi individualno določil optimalne čase mešanja. Mešanje je pomemben element priprave zmesi in ustrezno dolgo in ustrezno intenzivno mešanje lahko v polnosti izrazi učinke dodanih ekscipientov. V nasprotnem primeru je lahko praškasta zmes nehomogena. Pri daljših mešanjih pa lahko pride do prekomernega zmešanja ali pa do razslojevanja.

Rezultati raziskave vodijo v zaključek, da vsak od testov pretočnih lastnosti predstavlja le del dogajanja med tabletiranjem. Zanimivo bi bilo obtežiti posamezen prispevek, ki ga simulira določen test pretočnih lastnosti. Na podlagi velikega števila poskusov, bi bilo morda mogoče narediti matematični model, ki bi točneje napovedoval nihanje mase tablet med tabletiranjem. Morda je razlog za neujemanje rezultatov različnih pretočnih lastnosti tudi bolj preprost, kar pomeni, da na tako slabo pretočnih praških testi pretočnih lastnosti ne dajejo pravih rezultatov.

Če na podlagi podatkov, ki smo jih pridobili pri testih pretočnih lastnosti, ocenjujemo lastnosti drsil, lahko opazimo, da so različna drsila v različnih deležih dodatka lahko različno učinkovita pri izboljševanju pretočnih lastnosti. To pomeni, da je lahko neko drsilo v določenem območju najboljše, v drugem območju pa ima drugo drsilo večji vpliv na izboljšanje pretočnosti.

Ker so praški kompleksni sistemi, je težko dobiti ponovljive rezultate. Problem se pojavi že pri novi seriji praškov, ki imajo lahko delce z le rahlo spremenjenimi površinskimi lastnostmi. Pomembno je, da eno študijo delamo z eno serijo ekscipienta in čim bolj zmanjšamo spremembe v okolju, kjer delamo. Z eliminacijo spremenljivk in njihovim ponovnim postopnim uvajanjem v sistem lahko identificiramo težave in bistvene parametre proizvodnega procesa tabletiranja.

V diplomskem delu smo ugotovili, da je metoda določanja CI in HR pravilno napovedala, katero drsilo je najbolj učinkovito. To je Mg-St, ki je v poskusih pokazal, da daje zmesi, ki se pri tabletiranju obnašajo konstantno, poleg tega ga lahko kombiniramo z večjim naborom polnil, na kakovost tablet pa ni vplival slabše kot druga drsila.

7. Literatura

1. Armstrong NA. Tablet Manufacture. In: Swabrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. Vol. 6, p. 3782 – 3796.
2. Alderborn G. Tablets and Compaction. In: Aulton ME, editor. Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, 2nd ed. Churchill Livingstone; 2002. p. 397 – 440.
3. Tablets 01/2008:0478. European Pharmacopoeia 7th Edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicine & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 736 – 738.
4. 2.9.5. Uniformity of Mass of Single-Dose Preparation 01/2008:20905. In: European Pharmacopoeia 7th Edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 265 - 266.
5. 2.9.7. Friability of Uncoated Tablets 01/2010:20907. In: European Pharmacopoeia 7th Edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 266.
6. 2.9.8. Resistance to Crushing of Tablets 01/2008:20908. In: European Pharmacopoeia 7th Edition. Strasbourg: Europeans Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 267.
7. 2.9.1. Disintegration of Tablets and Capsules 04/2011:20901. In: European Pharmacopoeia 7th Edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 3331 – 3333.
8. Bogda MJ. Tablet Compression: Machine Theory, Design and Process Troubleshooting. In: Swabrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. Vol. 6, p. 3611 – 3629.
9. Bolhuis GK, Chowman ZT. Materials for Direct Compression. In: Alderborn G, Nystrom C, editors. Pharmaceutical Powder Compaction Technology; Marcel Dekker, New York, 1996: 419 – 500.
10. Jivraj M, Martini LG, Thomson CM: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. PSTT 2000; Vol.3, No. 2: 58 – 63

11. Augsburger LL, Zellhofer MJ. Tablet Formulation: in: Swabrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. Vol 6, p. 3641 – 3652.
12. 2.9.36. Powder Flow 01/2010:20936. In: European Pharmacopeia 7th Edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 308 – 311.
13. 2.9.16. Flowability 01/2008:20916. In: European Pharmacopeia 7th Edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 272 – 273.
14. Prescott JK, Barnum RA: On Powder Flowability. Pharmaceutical Technology 2000; 10: 60 – 84.
15. Meyer K, Zimmermann I: Effect of Glidants in Binary Powder Mixtures. Powder Technology 2004; 139: 40 – 54.
16. Brezovnik U: Primerjava različnih metod merjenja pretočnih lastnosti vzorcev laktoze in mikrokristalne celuloze. Diplomaska naloga, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, 2011.
17. Seppälä K, Heinämäki J, Hatara J, Seppälä L, Yliruusi Y: Development of a New Method to Get a Reliable Powder Flow Characteristics Using Only 1 to 2 g of Powder. AAPS PharmSciTech, March 2010; Vol II, No.1, p. 402 – 408.
18. Lavoie F, Cartilier L, Thibert R: New Methods Characterizing Avalanche Behaviour to Determine Powder Flow. Pharmaceutical Research 2002; Vol. 19, No. 6: 887 – 893.
19. Wu CY, Cocks ACF: Flow Behaviours During Die Filling. Powder Metallurgy 2004; 47: 127 – 136.
20. Wu CY, Dihoru L, Cocks ACF: The Flow of Powder Into Simple and Stepped Dies. Powder Technology 2003; 134: 24 – 39.
21. Sinka IC, Schneider LCR, Cocks ACF: Measurement of the Flow Properties of Powders With Special Reference to Die Fill. International Journal of Pharmaceutics 2004; 280: 27 – 38.
22. Howard SA: Solids: Flow Properties: Swabrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. Vol. 6, p. 988 – 1000.

23. Singh SK, Naini V: Dosage Forms: Non-Parenterals: Swabrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. Vol. 6, p. 988 – 1000.
24. Internet: <http://www.carterpharmaceuticalconsulting.com/articles/role-of-lubricants-in-solid-oral-dosage-manufacturing.html> (dostopano: 22. 05. 2012)
25. Lerk CF, Bolhius GK, Smedema SS: Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients. I. Its effect on tableting. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 1977; 52: 33 – 39.
26. Lerk CF, Bolhius GK: Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients. II. Its effect on wettability and dissolution velocity. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 1977; 52: 39 – 44.
27. Bastos MO, Friedrich RB, Beck RCR: Effects of Filler-Binders and Lubricants on Physicochemical Properties of Tablets Obtained by Direct Compression: A 2² Factorial Design. *Latin American Journal of Pharmacy* 2008; 27: 578 – 583.
28. Schüssele A, Bauer-Brandl A: Note on the measurement of flowability according to European Pharmacopoeia, *International Journal of Pharmaceutics* 2003; 257:301 – 304.
29. Fell JT, Newton JM: Determination of tablet strength by the diametral compression test, *J Pharm Sci* 1970; 59:688 – 691.
30. Pingali et al: Mixing order of glidant and lubricant – Influence on powder and tablet properties, *International Journal of Pharmaceutics* 2011; 409: 269 – 277.
31. Ilić I: Študij kompresibilnosti in kompaktilnosti izbranih farmacevtskih ekscipientov, doktorska disertacija, Ljubljana 2011.
32. Shinbrot T, Muzzio FJ: Mixing and Segregation in Tumbling Blenders. Swabrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. Vol. 6, p. 2352 - 2367
33. Ho R, Bagster DF, Crooks MJ: Flow Studies on Directly Compressible Tablet Vehicles. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1977; 3(5):475 – 487.