

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA BUKOVAC

**VPLIV VSEBNOSTI VLAGE V IZBRANIH POMOŽNIH
SNOVEH NA NJIHOVO STISLJIVOST**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2013

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA BUKOVAC

**VPLIV VSEBNOSTI VLAGE V IZBRANIH POMOŽNIH
SNOVEH NA NJIHOVO STISLJIVOST**

**THE EFFECT OF MOISTURE CONTENT ON
COMPRESSIBILITY OF SELECTED EXCIPIENTS**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2013

Diplomsko nalogo sem opravljala v farmacevtski družbi Lek d.d., v razvojnem centru, na področju tehnologije trdnih farmacevtskih izdelkov, pod mentorstvom izr. prof. dr. Saše Baumgartner.

Za strokovno pomoč in sodelovanje z Lekom se zahvaljujem mentorici, izr. prof. dr. Saši Baumgartner.

Posebna zahvala gre Tatjani Joksimović, vodji skupine Trdne farmacevtske oblike 3, za predlagano temo, pomoč in usmerjanje pri eksperimentalnem delu diplome in za omogočenje nemotene izpeljave diplome v Leku. Najlepša hvala tudi ostalim raziskovalcem skupine za strokovne nasvete ter tehnični podpori za pomoč v laboratoriju.

Ne nazadnje se zahvaljujem tudi družini in prijateljem, ki so mi stali ob strani.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Saše Baumgartner, mag. farm.

Maja Bukovac

Ljubljana, 2013

Predsednik diplomske komisije: izr. prof. dr. Marko Anderluh, mag. farm.

Članica diplomske komisije: doc. dr. Nataša Karas Kuželički, mag. farm.

VSEBINA

POVZETEK	III
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VII
1. UVOD.....	1
1.1 TABLETE	1
1.2 POMOŽNE SNOVI (EKSCIPIENTI)	2
1.3 PRAHOVI ZA TABLETIRANJE	5
1.3.1 Kristalna oblika	5
1.3.2 Velikost in porazdelitev velikosti delcev	6
1.3.3 Gostota prahov	6
1.3.4 Pretočne lastnosti prahov	7
1.4 VSEBNOST VODE.....	8
1.4.1 Načini vezave vode.....	8
1.4.2 Higroskopnost.....	8
1.4.3 Vpliv vode na kristale in amorfe.....	9
1.4.4 Vpliv vezane vode na tabletiranje	10
1.5 TABLETIRANJE	10
1.5.1 Potek stiskanja.....	11
1.5.2 Kompresibilnost in kompaktilnost.....	13
1.5.3 Direktno tabletiranje.....	13
2. NAMEN DELA	15
3. EKSPERIMENTALNO DELO	16
3.1 MATERIALI	16
3.2 NAPRAVE	20
3.3 POSTOPKI IN METODE	21
3.3.1 Priprava zmesi za tabletiranje.....	21
3.3.2 Sušenje in navlaževanje zmesi.....	21
3.3.3 Določanje vsebnosti vlage	22
3.3.1 Določanje pretočnih lastnosti.....	23
3.3.2 Izdelava tablet.....	25
3.3.3 Vrednotenje tablet.....	25

4. REZULTATI IN RAZPRAVA.....	27
4.1 VSEBNOST VODE.....	27
4.2 PRETOČNE LASTNOSTI	32
4.2.1 Nasipni kot in pretočni čas.....	32
4.2.2 Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje.....	33
4.3 VREDNOTENJE TABLET	34
4.3.1 Enakomernost mase.....	34
4.3.2 Krušljivost tablet.....	38
4.3.3 Indeks aksialne in radialne elastične relaksacije.....	41
4.4 STISLJIVOST.....	44
5. SKLEP	55
6. LITERATURA.....	57
7. PRILOGE	63
PRILOGA 1: Enakomernost mase za posamezno serijo tablet.....	63
PRILOGA 2: Indeks aksialne in radialne elastične relaksacije	66

POVZETEK

Pomožne snovi (PS) so kljub svoji inertnosti pomemben sestavni del vsake farmacevtske oblike in lahko bistveno vplivajo na učinkovitost zdravila. Z vse večjo težnjo po enostavnejši in cenejši proizvodnji je že dolgo v ospredju direktno tabletiranje, ki pa zahteva posebne lastnosti ekscipientov: dobro pretočnost in dobro stisljivost. Za doseganje omenjenih lastnosti moramo fizikalno kemijske parametre zdravilne učinkovine (ZU) in PS dosledno preučiti in pripraviti ustrezno formulacijo. Eden ključnih dejavnikov vpliva na lastnosti izdelanih tablet je vsebnost vode v zmesi.

Sedem PS, pogosto uporabljenih pri direktnem tabletiranju, smo izpostavili različnim pogojem shranjevanja: normalni, povišani in znižani relativni vlagi. Zaradi boljše pretočnosti smo jih pripravili v zmesi z laktozo SR, magnezijevim stearatom in koloidnim silicijevim dioksidom. Z izgubo po sušenju in Karl Fischer titracijami smo določili spremembo vsebnosti vode. Zmesi smo tabletirali na rotirki in izdelane tablete ovrednotili. Določili smo jim maso, trdnost, krušljivost, premer in debelino, izračunali elastično relaksacijo in sklepali o stisljivosti posameznih zmesi.

Pet-dnevno izpostavljanje 60% RV je vsebnost vode v zmesih pričakovano povečalo, štiri urno sušenje na 90°C pa pričakovano znižalo. Karagenan kappa se je izkazal kot zelo higroskopen, pri tem je vezana voda izboljšala pretočne lastnosti in stisljivost zmesi. Zaradi manjših delcev je imela MCC 101 slabšo pretočnost, vendar pa je bila izmed obravnavanih PS najbolj stisljiva. S povečevanjem trdnosti tablet se je krušljivost zmanjševala. Najbolj krušljive so bile tablete izdelane iz sušene zmesi karagenana, ki so imele tudi največji indeks elastične relaksacije. Stisljivost smo prikazali na grafih trdnosti tablet v odvisnosti od sile stiskanja. Večja sila stiskanja je imela pri vseh PS za posledico trše tablete. Z navlaževanjem smo povečali, s sušenjem pa zmanjšali stisljivost MCC, saharoze in karagenana. Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat se je med shranjevanjem pretvoril v brezvodno obliko, stisljivost se mu je zmanjšala tako pri povišani kot pri znižani vsebnosti vode v primerjavi z zmesjo pri normalni vlagi. Manitol se je

obnašal ravno obratno, v obeh primerih se je trdnost tablet pri istih silah stiskanja povečala. Laktozi sta s sušenjem trdnost tablet zmanjšali, zvišanih vsebnosti vlage pa s poskusom nismo dosegli.

Zaključimo lahko, da ima sušenje oziroma navlaževanje na različne PS različen vpliv. Vsekakor pa nam podatki pridobljeni na ta način pomagajo pri odločitvah o tem, koliko moramo snov posušiti ali navlažiti, da bomo dobili tablete ustrezne trdnosti, oziroma kakšno silo stiskanja bomo pri določeni vsebnosti vode uporabili za doseganje določene trdnosti tablet.

ABSTRACT

Excipients are important part of almost every pharmaceutical dosage form and despite their inactive nature they can significantly influence the efficacy of a drug. Following the goal for an easy and cheap production of dosage forms, direct tableting has been preferred manufacturing process, but there are some requirements for material characteristics for this production. Material should possess excellent flowability and compressibility properties. In order to reach those characteristics, physical and chemical parameters of drugs and excipients have to be consistently investigated and a suitable formulation has to be prepared. One of these crucial elements influencing properties of tablets is the water content.

Seven different excipients, commonly used in direct tableting, were exposed to different storage conditions: normal, higher and lower relative humidity. To improve flowability of excipients, mixtures with spray-dried lactose, magnesium stearate and colloidal silicon dioxide were prepared. Water content was determined by Karl Fisher titrations and loss on drying measurements. Differently treated mixtures were compressed on a rotary press and tablets were tested. Uniformity of mass, friability, hardness, thickness and diameter of tablets were measured and elastic relaxation index calculated to evaluate compressibility. The water content in the material decreased after five-day exposure to 60% relative humidity (RH) as expected, and after 4 hours of drying on 90°C it was expectedly lower. Kappa carrageenan proved to be very hygroscopic, its flowability and compressibility improved with water uptake. Due to smaller particles, the flowability of MCC 101 was poor, while the compressibility was the best among investigated excipients. Increased hardness resulted in lower friability. Carrageenan tablets made of dried powders were the most friable and had the highest index of elastic relaxation. The higher the compression force was, the harder the tablets were. Moistened samples of MCC, saccharose and carrageenan had improved compressibility while drying of materials led to decreased compressibility. During storage KHFD dehydrated into anhydrous form, its compressibility was decreased at low and high RH compared to normal conditions. Just the opposite way was observed for mannitol, hardness of compressed tablets increased at low and high RH. Dried samples of spray-dried lactose and lactose monohydrate resulted in

tablets with lower hardness. However, we did not manage to increase water content in spray-dried lactose or in lactose monohydrate with our experiments.

It can be concluded that drying and moistening of material have different impact on different excipients. All data could help us with decisions, to what extent the material should be dried or moistened to get tablets with desired properties, or what compression force should be used at specific water content to get desired tablet hardness.

SEZNAM OKRAJŠAV

ER – indeks elastične relaksacije

ER_A – aksialna elastična relaksacija

ER_R – radialna elastična relaksacija

FO – farmacevtska oblika

IPS – izguba pri sušenju

KF – Karl Fischer (metoda)

KHFB – brezvodni kalcijev hidrogenfosfat (CaHPO_4)

KHFD – kalcijev hidrogenfosfat dihidrat ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

Laktoza SR – laktoza sušena z razprševanjem

MCC – mikrokristalna celuloza

Mg stearat – magnezijev stearat

Ph. Eur. – Evropska farmakopeja, 7. Izdaja

PS – pomožna snov

RV – relativna vlažnost

T_g – temperatura steklastega prehoda («glass transition temperature»)

ZU – zdravilna učinkovina

1. UVOD

Peroralna aplikacija je zaradi svoje enostavnosti in neinvazivnosti najpogostejši način dajanja zdravil. Glavni predstavnik so tablete, ki zastopajo več kot 80% vseh farmacevtskih oblik. Nosilec delovanja je zdravilna učinkovina (ZU), količinsko največji del pa po navadi predstavljajo pomožne snovi (PS), ki pomagajo tvoriti kemijsko in fizikalno stabilno formulacijo z ustrezno biološko razpoložljivostjo in čim enostavnejšim tehnološkim postopkom izdelave. Čeprav obstaja veliko različnih vrst tablet, je večini skupen način izdelave; stiskanje prahov v omejenem prostoru. Zaradi enostavnosti postopka in nižjih stroškov, je najbolj želeno direktno tabletiranje. Pri izdelavi zdravil moramo pozorno nadzorovati parametre sestavin in faz tehnološkega postopka, saj bomo le tako dobili kakovosten, varen in učinkovit izdelek. Eden takšnih pomembnih dejavnikov vpliva je vsebnost vlage, ki lahko direktno ali posredno spreminja kemijske in fizikalne lastnosti trdnih snovi: pretočnost, stisljivost, raztapljanje, stabilnost formulacije, vpliva na pogoje shranjevanja in pakiranje (1–3).

1.1 TABLETE

Tablete so trdne farmacevtske oblike, ki vsebujejo enkratni odmerek ene ali več zdravilnih učinkovin. V večini primerov so namenjene peroralni uporabi (zaužitje celih, prežvečenih, raztopljenih ali dispergiranih v vodi).

Vrste tablet za peroralno uporabo:

neobložene tablete	gastrorezistentne tablete
obložene tablete	tablete s prirejenim sproščanjem
šumeče tablete	orodisperzibilne tablete
tablete za peroralne raztopine	tablete za uporabo v ustih
tablete za peroralne suspenzije	peroralni liofilizati

Tablete izdelujemo s stiskanjem enovite prostornine delcev ali z drugimi primernimi tehnološkimi postopki kot so: liofilizacija, iztiskanje, ulivanje. Delci, ki jih stiskamo so lahko v obliki granulata ali mešanice prahov, največkrat v kombinaciji s pomožnimi snovmi za redčenje, razgrajevanje, vezanje, drsenje (4). V grobem delimo proces izdelave tablet na stiskanje granulata in direktno tabletiranje. Pri granuliranju majhne praškaste delce povezujemo v večje obstojne agregate, v

velikostih od 0,1 do 2,0 mm, z namenom izboljšanja pretočnih lastnosti, gostote in stisljivosti. Pri direktnem tabletiranju stiskamo praškaste komponente brez predhodne obdelave (2).

Za zagotavljanje ustrezne kakovosti tablet je izrednega pomena kvantitativno vrednotenje in obravnava kemijskih in fizikalnih lastnosti FO ter biološke razpoložljivosti ZU. Za vrednotenje kakovosti tablet obstaja v različnih farmakopejah vrsta standardov, bolje poznanih kot farmakopejski testi, s katerimi preverjamo ali so tablete znotraj določenih specifikacijskih mej (5). Omenjeni testi zajemajo vizualno oceno, vsebnost, mehanske lastnosti, razpadnost in raztapljanje tablet (6).

Evropska farmakopeja navaja naslednje teste za vrednotenje tablet (4):

enakomernost vsebnosti enoodmernih FO	trdnost tablet
enakomernost mase enoodmernih FO	razpadnost tablet in kapsul
enakomernost odmernih enot	krušljivost neobloženih tablet
preskus sproščanja za trdne FO	

Tablete in ostale FO niso sestavljene le iz ZU, ampak jih tvorijo kombinacije učinkovine in PS, ki jih tekom razvoja uvedejo v stabilno in za pacienta najbolj primerno obliko zdravila. Govorimo o farmacevtski formulaciji, ki predstavlja proces vgradnje učinkovine v FO. Z ustrezno razvito formulacijo lahko rešimo problematiko zelo nizkih odmerkov ZU, izboljšamo okus in videz tablet, ustvarjamo kompleksne dostavne sisteme, ki zagotavljajo ustrezno količino učinkovine na določenem tarčnem mestu ob določenem času in s tem optimiziramo terapevtski vpliv ZU (6,7).

1.2 POMOŽNE SNOVI (EKSCIPIENTI)

Pomožne snovi lahko predstavljajo tudi do 99% zdravila in čeprav jih opisujemo kot neaktivne komponente, ustvarjajo ustrezno dostavno obliko za učinkovino in tako igrajo pomembno vlogo pri doseganju učinkovitosti produkta (7). Medtem ko je ZU odgovorna za farmakološke in farmakokinetične lastnosti, lahko PS povežemo s fizikalno-kemijskimi, hkrati pa lahko posredno vplivajo tudi na farmakološkem nivoju (8). Poenostavljeno lahko PS opredelimo kot vsako sestavino, ki ni aktivna učinkovina in je prisotna v zdravilu bodisi za zapolnjevanje prostornine ali za pomoč pri proizvodnji. Lahko služi tudi kot zaščita in podpora

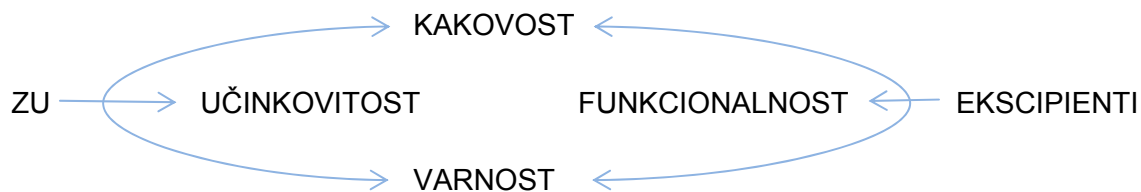
učinkovini, za povečanje stabilnosti izdelka, izboljšanje biološke razpoložljivosti in za večjo complianco s strani pacientov (2). V splošnem je za PS zaželena inertnost (ne reagirajo z ZU, zrakom), nehigroskopsnost, fizikalna in kemijska stabilnost, kompatibilnost z embalažo, fiziološka sprejemljivost in enostavna dosegljivost, če je možno pri več kot enem dobavitelju (1). Pridobivamo jih na različne načine; lahko so živalskega (laktoza, želatina), rastlinskega (škrob, celuloza, alginati) ali mineralnega izvora (kalcijev fosfat, silikati), lahko pa gre za sintezne spojine (polisorbati, polietilenglikol) (9). Zaradi različnih virov in proizvajalcev surovin je regulatorna odobritev nujna v vsaki državi, standardi zanje pa so navedeni v farmakopeji (10). Proizvodnja poteka v serijah, zato variabilnost med posameznimi serijami istega proizvajalca ni redkost. Ravno ta neizbežna spremenljivost fizikalno-kemijskih lastnosti je danes eden pomembnejših faktorjev vpliva pri razvoju formulacije in procesa izdelave. Za pravilno izbiro PS je tako potrebno upoštevati spekter različnih faktorjev, kot npr. lastnosti aktivne učinkovine in ekscipientov, zahteve za proizvodnjo in želene lastnosti sproščanja ZU (preglednica 1).

Preglednica 1: Dejavniki, ki vplivajo na izbiro ekscipientov (2)

IZBIRA EKSCIPIENTOV ZA TRDNE FO glede na:			
LASTNOSTI UČINKOVINE:	LASTNOSTI EKSCIPIENTOV:	LASTNOSTI SPROŠČANJA ZU:	ZAHTEVE ZA PROIZVODNJO:
·odmerek ·topnost/pKa ·velikost in oblika delcev ·pretočne lastnosti ·tališče ·temperaturna stabilnost	·higroskopsnost ·kompatibilnost ·velikost delcev ·pretočne lastnosti ·dostopnost ·regulatorna odobritev ·cena	·takojšnje ·zadržano ·prirejeno	·direktno tabletiranje ·vlažno granuliranje ·granuliranje v zvrtničnih plasteh ·sušenje z razprševanjem ·iztiskanje in krogličenje ·drugi postopki

Prav tako kot ZU, morajo biti tudi PS ustrezno varne in kakovostne. Namesto učinkovitosti upoštevamo funkcionalnost v smislu primernih fizikalno-kemijskih in biofarmaceutskih lastnosti (slika 1). V nekaterih primerih je ključna tudi vsebnost PS in kompleksne interakcije s posameznimi drugimi komponentami FO, zato lahko funkcionalnost pomožne snovi ovrednotimo, s številnimi analitskimi metodami, samo v kontekstu določene formulacije ali proizvodnega procesa (4,11). PS opredelimo kot varne, če so farmakološko in toksikološko neaktivne. Na

varnost lahko vplivajo dejavniki pri izdelavi, uporabi in distribuciji PS ter interakcije z drugimi PS ali učinkovino (9).



Slika 1: Glavne zahteve za PS (9)

Glede na namen uporabe lahko PS razdelimo v več funkcionalnih skupin, pri tem pa je potrebno upoštevati, da lahko nekatere nastopajo v več različnih vlogah in jih zato ne moremo omejiti zgolj na eno skupino. V preglednici 2 so v skupine razvrščene PS, ki najpogosteje sestavljajo tablete.

Preglednica 2: Funkcionalne skupine pogosto uporabljenih PS (8,10,12)

SKUPINA	DEFINICIJA	PRIMERI
polnila	dopolnjujejo maso pri majhnih količinah ZU, za doseganje želene mase in volumna končnega zdravila	laktoza, kalcijev hidrofosfat, manitol, celuloza, MCC, saharoza, glukoza, škrob, kalcijev karbonat
razgrajevala	v stiku s tekočino povzročijo razpad na manjše komponente, ki se lažje raztopijo/dispergirajo	škrob, alginska kislina, celuloza, MCC
veziva	omogočajo adhezijo praškastih delcev v večje agregate, povečujejo mehansko trdnost	želatina, polivinil pirolidon, celulozni derivati, tekoča glukoza, saharoza, alginska kislina
drsila	izboljšujejo pretočne lastnosti prahov, posebej pomembna pri direktnem tabletiranju	smukec, koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, koruzni škrob
antiadhezivi	zmanjšujejo adhezijo (lepljenje) med prahovi in pečati tabletirke	magnezijev stearat, smukec, škrob
maziva	zmanjšujejo trenje med pečati in matrico	magnezijev stearat, kalcijev stearat, mineralna olja, polietilen glikol
plastifikatorji (mehčala)	znižujejo temperaturo steklastega prehoda (Tg) polimerov, s tem pa zmanjšajo krhkost materiala	tributilacetilcitrast
barvila	dajejo barvo FO, za lažje prepoznavanje, boljše ločevanje med zdravili	azo barvila, trifenilmetilenski derivati
pigmenti	FO dajejo barvo in zaščitni površinski sloj	železovi oksidi, cinkov oksid, titanov dioksid
sladila	za izboljšanje okusa zdravila	sorbitol, manitol
sredstva za loščenje	dajejo tableti lesk in/ali tvorijo zaščitno oblogo na njeni zunanji površini	beli vosek

podlage	so nosilci ZU v poltrdnih in trdnih FO (iz ene ali več pomožnih snovi)	makrogoli, kakavovo maslo, parafin
emulgatorji	so površinsko aktivne snovi, ki omogočajo nastanek homogene zmesi dveh ali več komponent, ki se med sabo normalno ne mešajo	estri večvalentnih alkoholov, estri in etri makrogolov, arabski gumi, kvarterne amonijeve spojine
stabilizatorji	vzdržujejo ustrezne fizikalno-kemijske lastnosti, zagotavljajo homogeno porazdelitev snovi, stabilizirajo in ohranjajo obstoječo barvo	polidekstroza
antioksidanti	so reducenti, ki ščitijo zdravilo pred oksidativnim kvarjenjem	askorbinska kislina, monitioglicerol, askorбил palmitat, natrijev bisulfit
konzervansi	ščitijo pred sekundarno mikrobnó kontaminacijo, preprečujejo kvarjenje	butilparahidroksibenzoat
antistatiki	zmanjšujejo statično elektriko z nevtralizacijo električnega naboja na površini	makrogol 20000
sredstva za uravnavanje pH	zagotavljajo ustrezen pH, ki je potreben za optimalno topnost in stabilnost ZU	citronska kislina

1.3 PRAHOVI ZA TABLETIRANJE

Izdelava večine FO vključuje prahove, zato je poznavanje njihovih lastnosti zelo pomembno. Pred uporabo mešanice prahov (ZU, ekscipienti) v trdnih FO je potrebno razumeti in ovrednotiti njihove fizikalne in kemijske lastnosti, vključno s kristalno obliko, velikostjo in obliko delcev, pretočnimi značilnostmi, gostoto, higroskopnostjo, kompresibilnostjo in kompaktilnostjo (13). Prahove tvorijo suhi trdni delci manjši od 1000 μm . Delci prahov težijo k povezovanju, kar bolje poznamo kot fenomena adhezije, kjer se združujejo delci z različnimi površinami in kohezije, ki se pojavi pri podobnih površinah. Prevladujoče kohezivne sile so kratkosežne, nespecifične in privlačne Van der Waalove, ki se z zmanjševanjem delcev večajo in so odvisne od prisotne relativne vlage (14).

1.3.1 Kristalna oblika

Gradniki kristalov (atomi, ioni, molekule) so razporejeni pravilno periodično. Pri določeni snovi oklepajo zunanje ploskve vedno enake kote, velikost kristalov pa je odvisna od pogojev pri katerih nastajajo. Najmanjša enota kristala je osnovna celica, ki se ponavlja po celotni prostornini in tvori kristalno mrežo. Nasprotno od kristalov imajo amorfne snovi svoje gradnike razporejene neurejeno, podobno kot pri raztopinah, le da ti niso prosto gibljivi. Prav ta neurejenost daje amorfnim oblikam snovi višjo energijo kot bi jo imeli kristali (15). Kristalna oblika snovi vpliva

na stabilnost ZU, hitrost raztapljanja, pretočnost, mehanske lastnosti in sposobnost mešanja z ekscipienti (10).

1.3.2 Velikost in porazdelitev velikosti delcev

Poznavanje velikosti delcev učinkovine, PS in njunih mešanic je pomembno s stališča predformulacije, saj lahko z velikostjo delcev vplivamo na učinkovitost in stabilnost zdravila, pa tudi na sam proces izdelave. Od velikosti delcev so odvisne pretočne lastnosti zmesi, enakomernost mešanja, s tem pa lastnosti formulacije, enakomernost odmerkov, hitrost raztapljanja in biološka uporabnost zdravila. Tudi pri stisljivosti zmesi za tabletiranje je pomembna velikost delcev, ki odloča o načinu zgoščevanja delcev med stiskanjem. Manjši delci povzročajo medsebojne elektrostatske sile in agregacijo, medtem ko je za večje delce značilno večje nihanje mas. Ob vsutju se delci s širšo porazdelitvijo velikosti zgoščujejo intenzivneje kot tisti z ožjo. Idealni delci so po navadi veliki 10 -150 μm (10,16).

Velikost delcev določamo z različnimi metodami:

- sejalna analiza
- mikroskopske metode
- sedimentacijske metode
- laserska difrakcija

Porazdelitev velikosti delcev najlažje predstavimo s histogramom, ki prikaže odstotek delcev v vsakem velikostnem razredu. Frekvenco na y osi podajamo s številom delcev, njihovo maso ali površino v odvisnosti od velikosti delcev (x-os). Kadar velikost delcev prikažemo na logaritemski skali, najpogosteje dobimo krivuljo v obliki zvona, pravimo ji log-normalna porazdelitev (17).

1.3.3 Gostota prahov

Na podlagi podatkov o gostotah praškastih trdnih snovi lahko sklepamo in napovedujemo njihovo obnašanje pri različnih tehnoloških procesih. Gostoto definiramo kot razmerje mase delcev in njihove prostornine. V praškasti zmesi so poleg samih delcev tudi prazni prostori, zapolnjeni z zrakom; interpartikularni prostori, ki obdajajo delce in intrapartikularni, ki se nahajajo v delcih. Na podlagi teh prostorov ločimo različne gostote (18,19):

- prava gostota (brez intra in interpartikularnih prostorov, je osnovna karakteristika posamezne snovi)

- navidezna gostota (vključuje intrapartikularne prostore)
- nasipna gostota (vključuje intra in interpartikularne prostore, določimo jo po nasutju v valj)
- zbita gostota (delci se uredijo tako, da zavzemajo minimalno prostornino, določimo jo po stresanju pod standardnimi pogoji, opisanimi v farmakopeji)

Prisotnost zraka znotraj trdnih delcev in med njimi ima velik pomen za nekatere tehnološke in netehnološke procese, na primer zrak ujet znotraj tablete omogoča njen razpad po zaužitju. Razmerje med volumnom zraka in celotnim volumnom trdne snovi imenujemo poroznost (10).

1.3.4 Pretočne lastnosti prahov

Pretočnost prahov definiramo kot njihovo sposobnost, da tečejo iz določene opreme na želeni način. V farmacevtski industriji ima pretočnost pomembno vlogo pri tehnoloških postopkih, ki vključujejo rokovanje s prahovi, na primer pri mešanju, prenosu prahov, izdelavi tablet in kapsul (20). Tako lahko pretočnost vhodnih snovi odločilno vpliva na enakomernost vsebnosti zdravilne učinkovine, enakomernost mase pri tabletah in kapsulah, posredno omejuje tudi hitrost izdelave FO, saj je pri boljši pretočnosti zmesi hitrejše polnjenje matrične vdolbine oz. kapsule. Pri slabših pretočnih lastnostih pa se lahko pojavi segregacija ZU in pomožnih snovi (21). Na pretočne lastnosti posamezne snovi vpliva velikost in porazdelitev velikosti delcev, njihova oblika in gostota, površinske lastnosti, kemijska sestava, vsebnost vlage, temperatura in celo čas shranjevanja. Manjši delci (pod 100 μm) tečejo slabše, saj pri njih prevladujejo privlačne kohezivne sile nad gravitacijskimi, ki so pogostejše pri večjih delcih (nad 100 μm) (20,22). Delci pravilnih oblik in z bolj gladko površino so pretočnejši od tistih s hrapavo površino in bolj razgibano obliko. Pod vplivom vlage se pri neporoznih, zbitih materialih med delci tvorijo tekočinski mostovi in otežujejo pretočnost, pri poroznih delcih pa tekočina penetrira v pore in tako neposredno ne vpliva na pretočnost (16). Kljub poznavanju večine spremenljivk, tega zapletenega procesa do danes še ni mogoče opisati s primerno matematično enačbo, ki bi lahko omogočila oprijemljivo napoved za obnašanje prahov (20). Zato za določevanje pretočnih lastnosti uporabljamo različne metode (4):

- merjenje nasipnega kota

- merjenje nasipnega časa
- merjenje nasipne in zbite gostote (Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje)
- metoda vrtečega bobna

1.4 VSEBNOST VODE

Trdne farmacevtske oblike lahko pridejo v stik z vodo med procesom izdelave, med shranjevanjem pri visoki relativni vlažnosti ali pa pride do preselitve vode znotraj FO z bolj vlažnih materialov na manj vlažne sestavine. Vsebnost vlage v trdnih snoveh kritično vpliva na njihove fizikalne in kemijske lastnosti; na pretočnost, raztapljanje, kompaktilnost in kompresibilnost, stabilnost, shranjevanje, procesiranje v formulacijo in tudi na pakiranje končnega izdelka (3). Kot posledica migriranja vlage v material lahko nastane hidroliza labilnih snovi, pride lahko do inkompatibilnosti med učinkovino in ekscipienti z raztapljanjem enih ali drugih (10).

1.4.1 Načini vezave vode

Voda lahko interagira s površino trdne snovi – adsorpcija, ali pa prodre v notranjost strukture – absorpcija, skupno pojma poenostavimo v sorpcijo. Pri vezavi na površino sodelujeta dve vrsti sil; reverzibilne, ki praviloma vežejo vodo v več plasteh (fizisorpcija) in ireverzibilne kovalentne vezi, ki tvorijo enojno plast na površini trdne snovi (kemisorpcija) (23).

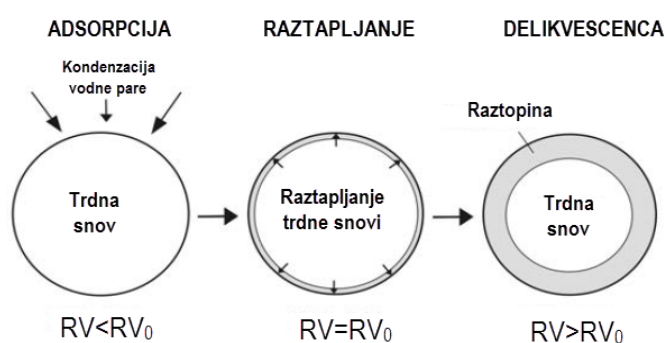
Količina vode, ki se veže, je odvisna od kemijskih lastnosti in polarnosti snovi, afinitete med površino snovi in molekulami vode, relativne vlažnosti okolice, temperature, porazdelitve velikosti delcev, specifične površine, ki je izpostavljena vlagi in poroznosti materiala (24). Zaradi navedenih različnih dejavnikov vpliva je zaželeno poznavanje mehanizmov sorpcije vode na površine. Razlagamo jih s pomočjo sorpcijskih izoterm vlage, ki karakterizirajo količino vode, ki se adsorbira ali desorbira pri različnih ravnotežnih koncentracijah vode v plinasti fazi (relativna vlaga). IUPAC klasifikacija loči 6 tipov adsorpcijskih izoterm (23).

1.4.2 Higroskopnost

Higroskopnost je sposobnost materiala, da interagira z vlago iz okoljske atmosfere. V splošnem so nehigroskopske snovi tiste, na katere vodna para ne

vpliva, higroskopne pa tiste, ki so v dinamičnem ravnotežju z vlago iz zraka (10). Vsaka učinkovina, PS in posledično formulacija ima svojo tendenco za sorpcijo vode. Med termično in mehansko obdelavo (npr. mešanje, mletje, sušenje) se lahko ta tendenca tudi spremeni (25).

Pri visoki relativni vlažnosti se vodotopni delci na površini pričnejo raztapljati v adsorbirani vodni pari, tvori se nasičena raztopina, pojav imenujemo delikvescenca. Najnižja relativna vlaga pri kateri se delikvescenca pojavi imenujemo kritična relativna vlažnost (RV_0) in je specifična za posamezno trdno snov (23). Koraki privzema vode na površino trdne snovi so prikazani na sliki 2.



Slika 2: Adsorpcija vode in delikvescenca (23)

1.4.3 Vpliv vode na kristale in amorfe

Pri stiku vode s kristalinično snovjo, lahko pride do adsorpcije na površino delcev, do tvorbe hidrata, nastanka delikvescence ali kapilarne kondenzacije. Zaradi tesne razporeditve gradnikov in visoke stopnje urejenosti kristalne rešetke, večina kristalnih trdnih snovi vlage ne absorbira v svojo strukturo. Adsorpcija pa je odvisna predvsem od polarnosti površine. Kristalinični ekscipienti so tipično nehigroskopni. Trdne snovi, ki tvorijo specifične kristalohidrate, adsorbirajo sprva manjše količine vode na zunanjo površino. Pri nadaljnjem privzemu vlage v sistem, se brezvodni kristal pretvori v hidrat. Nasprotno od kristaliničnih pa amorfne snovi vodo v večjih količinah tudi absorbirajo, pri tem pa se lahko njihove osnovne lastnosti bistveno spremenijo. Amorfi lahko, v odvisnosti od temperature in vsebnosti vode, nastopajo v dveh različnih stanjih: steklastem in elastičnem. Steklasti prehod se zgodi znotraj določenega temperaturnega intervala in je specifičen za posamezno amorfno snov; pod to temperaturno točko je snov v trdem (steklastem) stanju, nad njo pa se zmehča in postane bolj elastična. Voda

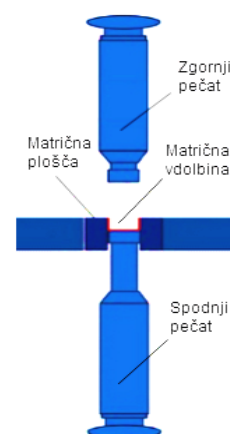
absorbirana v amorfno strukturo deluje kot plastifikator in znižuje temperaturo steklastega prehoda, kar povzroči številne spremembe, v skrajnem primeru lahko tudi kristalizacijo (3,23,26).

1.4.4 Vpliv vezane vode na tabletiranje

Adsorpcija vlage pri učinkovinah in PS vpliva na njihovo pretočnost, stisljivost in trdnost granul ter tablet. Pri različnih materialih se pretočne lastnosti spreminjajo različno. Možna razlaga za zmanjšanje pretočnosti prahov je nastanek precej močnih tekočinskih mostičkov med delci, ki so zato tesneje povezani. Ko pa gre za izboljšanje pretočnosti, pa naj bi bil odgovoren drsilen učinek vode. Prisotnost vode na površini delcev namreč pomaga zmanjšati trenje med njimi, ko se zbližajo. Posledično vodi boljša fluidnost prahov v stabilnejše tabletiranje, z bolj enakomernim polnjenjem matrične vdolbine in manjšim variranjem mas tablet (27,28). Pri amorfni in polimerni snovi lahko voda deluje kot plastifikator, z direktnim vplivom na plastične lastnosti delcev; bolj vlažni materiali so načeloma tudi bolj elastični, nasprotno pa so suhi materiali bolj krhki in drobljivi. Jasno je, da ima vsebnost vlage v prahovih velik pomen za tabletiranje, še posebej za direktno stiskanje, vendar pa se vplivi vezane vode od snovi do snovi močno razlikujejo in niso vedno predvidljivi (29,30).

1.5 TABLETIRANJE

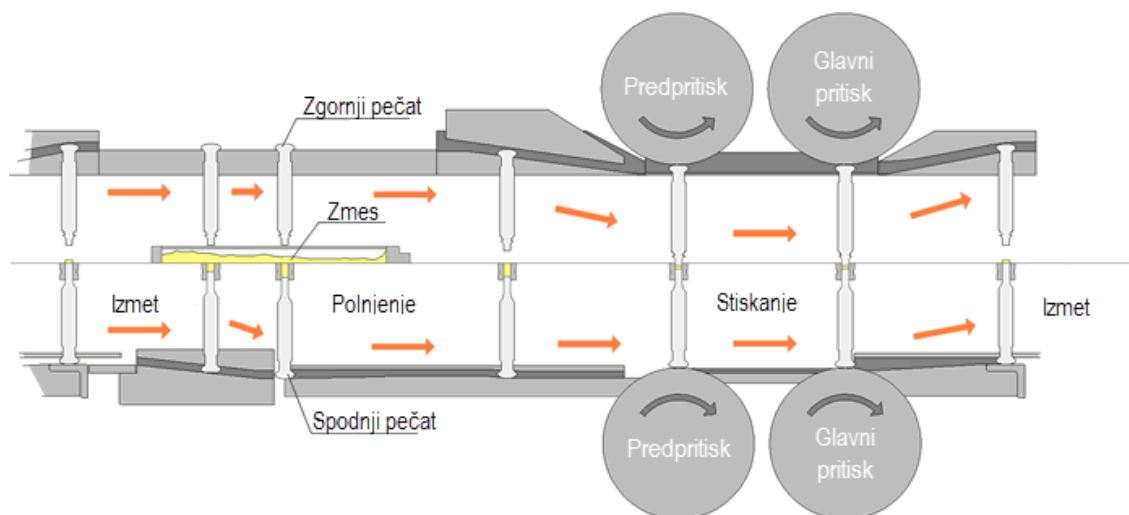
Tabletiranje je tehnološki postopek pri katerem delce prahov, s stiskanjem, prisilno približamo, da se povežejo v porozen, trden kompak definirane geometrije (tableta). Stiskanje se odvija v matrični vdolbini tabletirke pod vplivom zgornjega in spodnjega pečata (slika 3). Sila, ki jo pečata ustvarita na maso, povzroči prerazporeditev delcev in njihovo deformacijo. Med delci pride do trenja, zmanjšata se volumen in poroznost praha, poveča pa se gostota. Sile stiskanja so odvisne od globine polnjenja, oblike pečatov, razmika med njimi ter od lastnosti mase, ki jo tabletiramo (12).



Slika 3: Osnovna enota na tabletirki

V splošni rabi sta dve vrsti tabletirk; tabletirka na udarec (ekscentrična) in rotirajoča tabletirka (rotirka). Prva se uporablja predvsem v

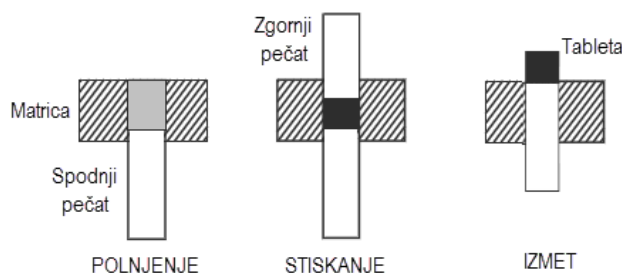
raziskovalne namene, saj ima premajhno kapaciteto za proizvodnjo. Sestavlja jo le ena matrična vdolbina in par pečatov. Za razliko od ekscentrične ima rotirajoča tabletirka (slika 4) večje število pečatov, pri stiskanju pa sodelujeta oba. Matrična plošča z matricami se vrti v krogu, in ko matrica pride pod polnilno napravo, vanjo steče tabletna masa. Zgornji in spodnji pečati s pomočjo tlačnih koles stisnejo napolnjeno vsebino na nastavljenem razmiku (31).



Slika 4: Prikaz tabletiranja na rotirajoči tabletirki (32)

1.5.1 Potek stiskanja

Vse tablete so narejene v procesu stiskanja. Postopek tabletiranja poteka skozi različne stopnje: polnjenje matrične vdolbine s tabletno maso, ki iz polnilnega škornja pada zaradi gravitacije, stiskanje, pri katerem zgornji pečat udari proti spodnjemu na določeni razdalji in formira kompak, in v zadnji stopnji dvig spodnjega pečata ter izmet tablete iz matrične vdolbine (slika 5). Oblika matrice narekuje dimenzije tablete, razmik med pečati njeno debelino, masa tablete pa je odvisna od več dejavnikov: globine polnjenja, pretočnosti, stisljivosti, gostote zmesi za tabletiranje itd. (33)

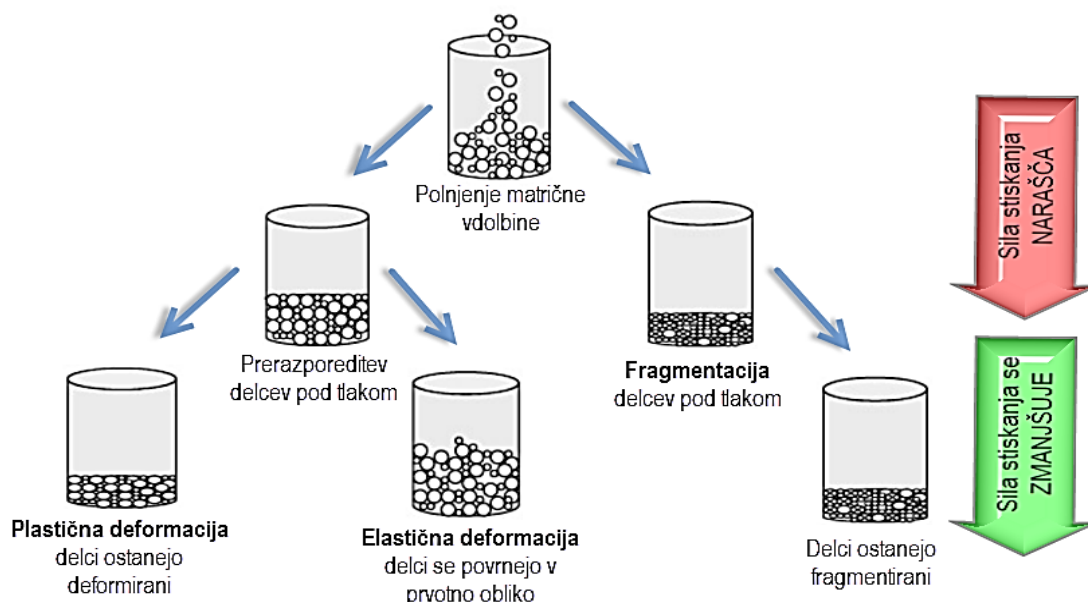


Slika 5: Cikel operacij pri tabletiranju (33)

V fazi kompresije (stiskanja) se odvijajo naslednji dogodki:

- prerazporeditev delcev
- deformacija delcev: elastična, plastična in fragmentacija
- vzpostavitev vezi med delci

Kot prva nastopi faza prerazporejanja, kjer se manjši delci vmešajo v prazne prostore med večjimi in s tem povečajo gostoto zmesi v matrični vdolbini. Pri nadaljnjem povečevanju sile stiskanja se delci najprej ireverzibilno, elastično deformirajo, nato pa še ireverzibilno, plastično. Volumen delca se zmanjša kot posledica preurejanja molekul znotraj trdne snovi. Plastična deformacija ugodno prispeva k večji trdnosti tablet, saj pride do povečanja stične površine med delci in s tem povečane tvorbe vezi. Nasprotno pa lahko reverzibilna, elastična deformacija po prenehanju delovanja sile povzroči zmanjšanje trdnosti tablete, lahko pa tudi laminacijo in nastanek kapic. Če se sila stiskanja še povečuje, pride do fragmentacije (loma) delcev (slika 6). Pri enostavnih, togih delcih potekajo omenjeni procesi zaporedno, pri večkomponentnih zmesih pa sočasno in se med seboj prepletajo, odvisno od posameznega materiala (34,35).



Slika 6: Plastična, elastična deformacija in fragmentacija delcev

Med stiskanjem prahov se delci dovolj približajo, da se med njimi začnejo vzpostavljati vezi. snovi, ki se adsorbirajo na delce (npr. magnezijev stearat) zmanjšajo učinkovitost tvorbe intermolekularnih povezav (35,36).

1.5.2 Kompresibilnost in kompaktibilnost

Stisljivost prahov najbolje opredelimo s pojmom kompresibilnost in kompaktibilnost. Prvi predstavlja sposobnost deformacije delcev pod tlakom, pri čemer pride do zmanjšanja volumna, drugi pa sposobnost tvorbe mehansko trdnih kompaktoev z vzpostavljanjem vezi med delci in je neposredno povezan s trdnostjo izdelanih tablet. Ovrednotenje omenjenih parametrov igra pomembno vlogo pri proizvodnji tablet, granulatov, pri polnjenju trdih želatinskih kapsul in pri rokovanju s prahovi na sploh (37). Stisljivosti materiala ali formulacije določamo preko povezave med silo stiskanja in prostornino/poroznostjo, ter povezave med silo stiskanja in trdnostjo tablet. Najpogosteje uporabljana metoda določanja mehanizma zmanjševanja poroznosti je Heckelova analiza, ki temelji na odvisnosti zmanjševanja poroznosti tablet od naraščanja sile stiskanja. Bistvena vrednost omenjenega modela je predvsem v možnosti napovedovanja prevladujočega načina deformacije delcev med stiskanjem (10,38). S Heckelovim diagramom si lahko pomagamo tudi pri razlagi vpliva vlage na obnašanje materiala pri tabletiranju. Vezana voda največkrat deluje kot plastifikator, snov se že pri nižjih tlakih deformira plastično, na grafu pa je opazno povečanje naklona krivulje, kot na primer pri amorfni laktozi ali brezvodni dekstrozi (27,39).

Z analizo sil pri tabletiranju si tako lahko pomagamo pri razvoju sestave FO, saj lahko z dodatkom ustreznih PS rešimo problem prevelike napetosti, trenja ali adhezije snovi na pečate, hkrati pa lahko predvidevamo, kako se bo snov obnašala med tabletiranjem in kakšno silo bomo potrebovali za določeno trdnost tablet (10).

1.5.3 Direktno tabletiranje

Direktno tabletiranje predstavlja najenostavnejši, najhitrejši in najbolj učinkovit način izdelave tablet in je zato tudi najbolj zaželen. Obsega le dva osnovna koraka; mešanje in stiskanje zmesi v tablete. Za primerjavo; vlažno granuliranje doda še pet korakov, od katerih vsak zahteva dodatno opremo, prostor, validacijske postopke, operaterje, energijo, stroške in dragocen čas, hkrati pa se zmanjšuje izkoristek ter povečuje možnost za izpad izdelka izven meja specifikacij (40). Direktno tabletiranje je »suh proces«, v postopku ne sodeluje voda, zato tudi ni potrebna faza sušenja in s tem izpostavljanje učinkovine zvišani temperaturi.

Posledično je metoda primernejša za termolabilne ali na vlago občutljive učinkovine. Prednost je tudi hitrejše sproščanje učinkovine, saj direktno stisnjene tablete prej razpadejo na osnovne delce kot pa granulirani agregati, površina dostopna mediju se poveča in tableta se hitreje raztaplja. Po eni strani nezahtevna izdelava, ki zajema le mešanje ZU z maloštevilnimi ekscipienti in enostavnim procesiranjem, predstavlja na drugi strani kompleksen postopek izbire PS. Da bi zmes lahko stisnili v tableto, morajo PS posedovati izvrstne pretočne lastnosti in dobro stisljivost. Z njihovo pomočjo reguliramo lastnosti zmesi, zato vsebnost ZU ne sme presegati 30% (oz. največ 50 mg). Jasno je, da nizko potentne učinkovine v velikih odmerkih ne pridejo v poštev, saj bi njihovo redčenje z optimalno količino polnila vodilo v prevelike tablete. Vendar pa tudi prenizki odmerki niso zaželeni, saj otežujejo homogeniziranje in s tem vplivajo na enakomernost vsebnosti. Možnost pojava segregacije lahko precej omejimo z izbiro enako velikih delcev ZU in PS (s podobno gostoto), pozna pa se tudi večji vpliv posameznih delcev na skupne lastnosti, zato je potrebna velika enakomernost tako znotraj serij kot tudi med njimi. Kljub celokupnim nižjim stroškom direktnega tabletiranja v primerjavi z granuliranjem, pa je potrebno upoštevati nekoliko višje cene PS, namenjenih izključno direktnemu tabletiranju (41,42).

Čeprav je direktno tabletiranje znano že vrsto let, so PS izdelane specifično za direktno tabletiranje, v uporabi šele kratek čas. Ti ekscipienti so stisljivi že sami po sebi, hkrati pa se lahko poljubno mešajo z različnimi ZU brez vpliva na kakovost izdelka. Poleg dobre pretočnosti in stisljivosti morajo imeti ujemajočo velikost delcev z učinkovino, visoko nasipno gostoto in nizko znotraj- ter med-serijsko variabilnost. Poleg omenjenih pa morajo ekscipienti ustrezati tudi vsem ostalim splošnim zahtevam za dobre PS (kemijska inertnost, stabilnost...). Najpogosteje uporabljane PS za direktno tabletiranje uvrščamo med: celulozne derivate, anorganske spojine, poliole, škrobne derivate, mešanice in koprocesirane produkte (1).

2. NAMEN DELA

V diplomski nalogi bomo ocenili vpliv vsebnosti vlage v različnih PS na njihovo stisljivost, trdnost izdelanih tablet in druge fizikalne parametre. Do privzema ali izgube vode največkrat pride med shranjevanjem, zato bomo te pogoje poskušali simulirati pospešeno: s segrevanjem v sušilniku in navlaževanjem v komori.

Predmet raziskave bo sedem pogosto uporabljenih PS, primernih za direktno tabletiranje (laktoza sušena z razprševanjem, mikrokristalna celuloza s povprečno velikostjo delcev 50 in 180 μm , kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, laktoza monohidrat, karagenan kappa, saharoza, manitol). Zaradi boljše pretočnosti in zmanjšanja adhezije na pečate jih bomo pripravili v formulacije z laktozo SR, Mg stearatom in koloidnim silicijevim dioksidom.

Zmesi bomo razdelili na tri dele in prvo tretjino shranjevali pri normalnih laboratorijskih pogojih, drugo sušili 4 ure pri 90°C, zadnjo pa za 5 dni izpostavili vlažnim pogojem v komori s 25°C in 60% relativno vlažnostjo.

Vsem 24-im vzorcem bomo določili pretočne lastnosti, nasipni in zbiti volumen, izračunali Hausnerjevo razmerje ter Carrov indeks. Vsebnost vode bomo izmerili z različnimi analiznimi metodami (izguba pri sušenju, Karl Fischer titracije).

Po kilogram zmesi posamezne PS bomo tabletirali na rotirki RoTab. Za vsako PS bomo izdelali po 9 serij tablet z različnimi trdnostmi pri treh različnih vsebnostih vlage. Z uravnavanjem globine polnjenja, hitrosti tabletiranja in hitrosti polnilne naprave, bomo poskušali doseči ciljno maso tablet, 250 mg.

Izdelane tablete bomo fizikalno ovrednotili. Določili jim bomo trdnost, maso, premer in debelino, posredno pa izračunali indeks aksialne in radialne relaksacije. Stisljivost zmesi PS bomo prikazali z grafi odvisnosti trdnosti tablet od sile stiskanja.

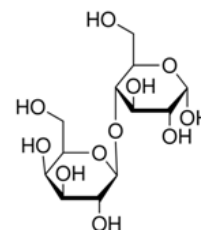
Iz zbranih podatkov nameravamo za posamezno PS prikazati, kako higroskopna je, na katere parametre zmesi ali tablet privzem vlage vpliva in kako se pri tem spreminja stisljivost.

3. EKSPERIMENTALNO DELO

3.1 MATERIALI

Laktoza sušena z razprševanjem, DMV - Fonterra excipients, Nizozemska

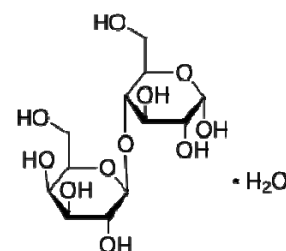
Laktoza sušena z razprševanjem je mešanica sferično agregiranih mikrokristalov laktoze monohidrat in amorfne laktoze (15-20 m/m%). Glukoza in galaktoza, ki sestavljata laktozni dimer, sta med sabo povezani z β -1,4 glikozidno vezjo. Zmes je v obliki belih ali umazano belih kristaliničnih delcev oz. praha, brez vonja, z rahlo sladkim okusom. Uporablja se kot polnilo in sredstvo za povečevanje pretočnih lastnosti, predvsem pri direktnem tabletiranju (1,43).



Slika 7: brezvodna α -laktoza

Laktoza monohidrat (Tablettose 70®), Molkerei Meggle Wasserburg, Nemčija

Laktoza je naravni disaharid glukoze in galaktoze, prisoten v mleku. Največ se uporablja kot polnilo v tabletah in kapsulah. V primerjavi z ostalimi PS ima precej slabše povezovalne lastnosti, pod pritiskom pa se deformira predvsem s fragmentacijo. Komercialno je na voljo več vrst laktoze monohidrat z različnimi velikostmi delcev in različnimi pretočnimi lastnostmi, kar omogoča izbiro najprimernejšega



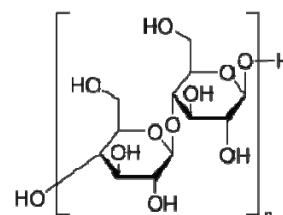
Slika 8: α -laktoza monohidrat

materiala za določeno aplikacijo. Pomembno je vedeti, da dajejo manjši delci trdnejše tablete. V trdnem stanju se laktoza nahaja v več oblikah. Odvisno od pogojev kristalizacije in sušenja lahko pridobimo α -laktozo monohidrat ter α - in β -brezvodno laktozo. Snov je v obliki belih ali umazano belih kristaliničnih delcev oz. praha, brez vonja in rahlo sladkega okusa (43,44).

Mikrokristalna celuloza (Avicel® PH 101), FMC BioPolymer, ZDA

formula: $(C_6H_{10}O_5)_n$

Mikrokristalna celuloza (MCC) je prečiščena, deloma depolimerizirana celuloza. Osnovni gradniki molekule D-glukoze so med seboj povezani z β -1,4 glikozidno vezjo.



Slika 9: MCC

MCC pripravljajo z obdelavo α -celuloze z mineralnimi kislinami. Je bel kristaliničen prah, sestavljen iz aglomeriranih poroznih mikrovlaknen, brez vonja ali okusa. MCC je v farmaciji široko uporabljana, največkrat kot polnilo in vezivo v procesih vlažnega granuliranja in direktnega tabletiranja, lahko pa tudi kot razgrajevalo ali drsilo. Vrsta PH 101 je najbolj priljubljena, primerna je za vse vrste tabletiranja, še posebej za vlažno granuliranje. Delci so majhni (povprečno 50 μm) in enakomernih molskih mas ($n=100 - 120$) (44,45).

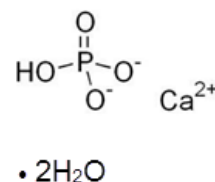
Mikrokristalna celuloza (Avicel® PH 200), Mingtai Chemical Co., Ltd., Tajvan

Delci imajo povprečno velikost 180 μm in zato precej boljše pretočne lastnosti kot vrsta PH 101. Posledično je lažje zagotavljanje enakomernosti mase in vsebnosti v FO (8).

Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, Innophos, ZDA

Je anorganska spojina, široko uporabljana v tabletnih formulacijah kot ekscipient in tudi kot vir kalcija ter fosforja.

Poseduje odlične pretočne lastnosti in primerno stisljivost, zato pogosto sodeluje pri direktnem tabletiranju kot polnilo ali vezivo (43). Veliko prednost predstavljata tudi nizka cena in



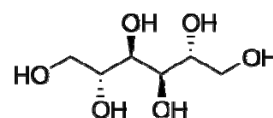
Slika 10: Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

nehigroskopskost, problematična pa je lahko abrazivnost, ki zato zahteva dodatek drsil, ter izguba hidratne vode; odvisno od temperature in vlage (46). Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat je v obliki belega kristaliničnega prahu, praktično netopen v vodi in etanolu (4). Je rahlo bazičen (pH 7.0-7.4) in zato ni primeren za vgradnjo skupaj z alkalno-občutljivimi ZU, npr. z askorbinsko kislino. Pod pritiskom izkazuje nagnjenost k fragmentaciji delcev (44).

Manitol (Pearlitol® 400 DC), Roquette freres, Francija

D-manitol je sladkorni alkohol, poliol in izomer sorbitola.

Uporablja se kot sladilo ali polnilo v tabletah, kapsulah, žvečljivih tabletah in liofiliziranih pripravkih. Za direktno tabletiranje je najprimernejši zrnati in z razprševanjem



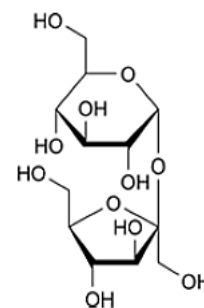
Slika 11: D-manitol

sušeni manitol. Industrijsko ga pridobivajo iz fruktoze, v naravi pa ga najdemo v mnogih rastlinah, bakterijah in glivah (47). Je vodotopen, nehigroskopen, bel, kristaliničen prah (zrnca), brez vonja, sladkega okusa (podobnega glukozi), s

hladilnim delovanjem. Mikroskopsko lahko opazimo ortorombične iglice, ki nastanejo pri kristalizaciji iz alkohola. Za manitol je značilen polimorfizem (43).

Sladkor za tabletiranje (Di-pac[®]), Domino foods, inc., ZDA

Di-pac je ko-kristaliziran sladkor, sestavljen iz 97% saharoze in 3% modificiranega dekstrina, namenjen predvsem direktnemu tabletiranju. Je dobro pretočna zmes, ki pri višjih vlagah prične aglomerirati in izgublja pretočnost. Pod pritiskom se deformira plastično in zato tvori trdnjše kompakte kot saharoza sama.



Slika 12: saharoza

Saharoza je disaharid glukoze in fruktoze, ki sta povezani z α -1,2 glikozidno vezjo. V farmaciji se uporablja kot vezivo in polnilo za tablete in kapsule, zaradi sladkega okusa pa kot sladilo. Uporabna je tudi kot sredstvo za povečevanje viskoznosti, pri suspenzijah, oblaganju in granuliranju (43,44). Je v obliki belega ali skoraj belega kristaliničnega prahu, svetlikajočih brezbarvnih ali belih kristalov. V vodi je dobro topna (4).

Karagenan kappa (Gelcarin[®] GP812), FMC Biopolymer, ZDA

Karagenane pridobivamo z ekstrakcijo iz rdečih alg.

Gre za linearne polisaharide z visoko molekulsko maso, sestavljene iz ponavljajočih se enot galaktoze

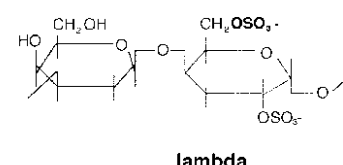
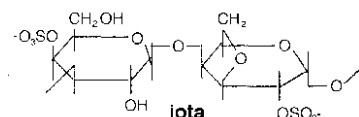
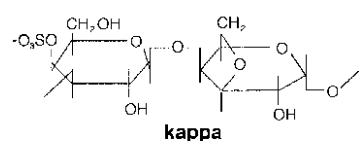
in 3,6-anhidro galaktoze, ki so ali niso sulfatirane.

Povezuje jih ponavljajoča α -1,3 in β -1,4 glikozidna vez. Glede na biološki izvor polimera, ločimo več vrst

karagenanov, s selektivno ekstrakcijo pa lahko pripravimo tri glavne: κ (kappa), λ (lambda) in I (jota).

Med seboj se razlikujejo po vsebnosti 3,6-anhidro galaktoze in sulfatnih estrov, posledično pa imajo

različno tališče, se drugače vlažijo in tvorijo gele



Slika 13: vrste karagenana

različnih jakosti ter tekstur. Kappa karagenan ima na eno disaharidno enoto povprečno eno sulfatno skupino. Karagenani so zaradi gelirajočih in viskoznostnih lastnosti pogosto uporabljani v prehrabeni industriji (48,49). V farmaciji služijo kot stabilizatorji emulzij, sredstva za geliranje, povečevanje viskoznosti, suspendiranje ali prirejanje sproščanja, pa tudi kot polnila v tabletah in kapsulah.

Karagenan je lahko rjave, rumenkaste ali bele barve, zrnat ali fin prah. V vodi tvori koloidno raztopino ali gel (43).

Magnezijev stearat, Faci, Italija

Je zelo fin, bel ali rumenkast oborjen ali mlet prah, z majhno nasipno gostoto. Na otip je masten, ima šibek vonj po stearinski kislini in karakterističen okus. Uporablja se v kozmetiki, prehrani in farmaciji, predvsem kot drsilo. Pri tabletah in kapsulah služi kot drsilo, mazivo in antiadheziv (43).

Koloidni silicijev dioksid (Aerosil® 200), Evonik Degussa GmbH, Nemčija

Majhni delci (povprečno 15 nm) z veliko specifično površino ustvarjajo dobre pretočne lastnosti, ki jih je Aerosil® sposoben prenašati na suhe prahove, s katerimi se meša. V koncentracijah 0.2 – 1.0% deluje Aerosil® 200 kot drsilo in izboljšuje pretočne lastnosti zmesi, hkrati pa preprečuje razslojevanje komponent zmesi (50). Kot adsorbent in drsilo je primeren pri izdelavi tablet in kapsul, deluje pa lahko tudi kot stabilizator emulzij, razgrajevalo pri tabletah in kot sredstvo za povečevanje viskoznosti. Je amorfen, neporozen, modrikasto-bel lahek prah, brez vonja in okusa (43).

3.2 NAPRAVE

- analitska tehtnica XP 205 DR, Mettler Toledo, Švica
- precizna tehtnica PG 503-S, Mettler Toledo, Švica
- precizna tehtnica XS203S, Mettler Toledo, Švica
- precizna tehtnica Exacta 1200 EB, Železniki, Slovenija
- precizna tehtnica Exacta 15 000 EB, Železniki, Slovenija
- naprava za merjenje krušljivosti F2, Krämer electronics, Nemčija
- naprava za merjenje trdnosti HC 97, Krämer electronics, Nemčija
- sušilnik SP 190, Kambič, Slovenija
- vakuumski sušilnik Heraeus VT 6060 M, Thermo Scientific, ZDA
- vlagomer TIP LP 16, Mettler Toledo, Švica
- Karl Fischer titrator V30 (volumeter), Mettler Toledo, Švica
- Karl Fischer titrator DL39 + Stromboli automatic oven sample changer (kulometer), Mettler Toledo, Švica
- naprava za določanje vsipljivosti, PTG 2, Pharma Test, Nemčija
- naprava za določanje zbitega in nasipnega volumna TIP SVM/2 UZ, Erweka GmbH, Nemčija
- tabletirka RoTab-T, Luxner Spezialmaschinen GmbH, Nemčija
- kljunasto merilo 500-123U RR2, Mitutoyo, Japonska
- štoparica SO47, Hanhart Chronographen, Nemčija
- varilne klešče, PŠ-450, Viro, Slovenija

3.3 POSTOPKI IN METODE

3.3.1 Priprava zmesi za tabletiranje

Zaradi lepljenja na pečate in slabe pretočnosti proučevanih PS, je bilo le-te potrebno formulirati v zmesi, primerne za direktno tabletiranje. Odločili smo se, da k vsaki PS dodamo splošno uporabljan ekscipient za direktno tabletiranje in sicer laktozo sušeno z razprševanjem, koloidni silicijev dioksid (Aerosil®) in magnezijev stearat (preglednica 3).

Preglednica 3: Sestava formulacije

ekscipient*	657 g	65,7%
laktoza SR	328 g	32,8%
Mg-stearat	10 g	1%
Aerosil®	5 g	0,5%
zmes za tabletiranje	1000 g	100%

*laktoza SR, MCC 101, MCC 200, KHFD, laktoza monohidrat, manitol, saharoza, karagenan

V plastično vrečko smo natehtali 657 g ekscipienta in 318 g laktoze SR ter ju intenzivno mešali tri minute. Nadalje smo dodali 15 g triturata Aerosila® in laktoze SR (5g + 10g), predhodno presejanega skozi sito 1,0 mm. Vse skupaj smo mešali še minuto. Te formulacije smo nato posušili, navlažili ali pa jih uporabili v izvirni obliki. Tik pred tabletiranjem smo zmesi dodali še 10 g magnezijevega stearata (presejan skozi sito 0,5 mm) in mešali eno minuto.

3.3.2 Sušenje in navlaževanje zmesi

Pripravljene formulacije PS smo razprostrli na papirnatih pladnjih in jih izpostavili povišani temperaturi v sušilniku Kambič (slika 14). Zmesi smo sušili 4 ure na 90°C in jih takoj po koncu sušenja spravili najprej v plastične vrečke, nato pa še zavarili v aluminijaste vreče, ki preprečujejo izmenjavo vlage z okolico. Posamezno vrečo smo odprli šele tik pred tabletiranjem, ko smo zmesi primešali magnezijev stearat.



Slika 14: Sušilnik za sušenje proučevanih zmesi

Podobno kot pri sušenju, smo zmesi razprostrli na pladnje tudi pri navlaževanju. Za 5 dni smo jih postavili v komore, z vzpostavljenimi vlažnimi pogoji (25°C, relativna vlažnost 60%), in jih na koncu zapakirali enako kot po sušenju.

3.3.3 Določanje vsebnosti vlage

Da bi opredelili vpliv vlage na sam postopek tabletiranja, smo vzorce jemali med tabletiranjem in ne takoj po izpostavitvi povišani temperaturi ali povišani RV.

Izguba pri sušenju

V skladu s farmakopejskim predpisom (Loss on drying, (4)) in veljavnimi specifikacijami PS, smo zmesem, vzetim med tabletiranjem, določili vsebnost vode. Mase vzorcev smo na analitski tehtnici določili pred sušenjem in takoj po sušenju. Odstotek zmanjšanja mase je enak vsebnosti vode v posamezni zmesi. Uporabili smo vakuumski sušilnik Kambič, odvisno od zmesi je bila temperatura nastavljena na 80°C ali 105°C, čas sušenja pa 2 ali 4 ure. Pri vsakem določanju smo v sušilnik dodali sušilno sredstvo, fosforjev pentoksid.

Karl Fischer metoda – volumetrična, kulometrična titracija

KF metoda temelji na kvantitativni redoks reakciji med vodo, jodidnimi ioni in žveplovim dioksidom, v prisotnosti nižjega alkohola (metanol) in organske baze (piridin). Žveplov dioksid se z jodom oksidira, pri tem pa se porablja voda (enačba 1). Ko vsa voda zreagira, nastane prebitek joda, kar lahko določimo vizualno, potenciometrično ali fotometrično. Glede na način zagotavljanja joda v reakciji, ločimo dve metodi: volumetrično in kulometrično titracijo (51,52).



Pri *volumetrični titraciji* raztopino joda dodajamo z avtomatsko bireto, določa pa se volumska poraba, ki je nato stehiometrično preračunana v vsebnost vode. Metoda je enostavna in hitra, primerna za trdne in tekoče vzorce, z vsebnostjo vode od 0,1 do 100%.

200 mg vzorca smo raztopili v cca. 60 mL metanola in ga titrirali z raztopino alkohola, žveplovega dioksida, baze in joda (Hydranal[®]-Composite 5). Predhodno smo opravili slepo titracijo metanola, da smo izničili vpliv vode v topilu. Aparatura poda vsebnost vode v odstotkih glede na maso vzorca.

Pri *kulometrični titraciji* jod nastaja z elektrolizo reagenta, ki vsebuje jodidne ione. Jod reagira z vodo iz vzorca, ob koncu, ko zmanjka vode, pa prebitek joda povzroči padec napetosti med anodo in katodo. Vsebnost vode v vzorcu je ekvivalentna porabi električnega naboja za elektrolizo (nastanek joda). Metoda je zelo enostavna in hitra, primerna za trdne, tekoče in uplinjene vzorce, ki vsebujejo 10 µg - 5 mg vode (52,53).

Uporabili smo KF kulometrični titrator z avtomatiziranim vzorčevalnikom, ki vzorec v pečici segreva, pri tem vsa voda izpari in se s suhim nosilnim plinom prenese v titracijsko posodo (slika 15). Vzorec tako ne pride v stik z reagenti in ne pride do stranskih reakcij. Tudi pri kulometrični meritvi smo najprej izvedli slepo meritev (prazna viala). Temperaturo v pečici smo nastavili na 120°C, pod mejo razpada najobčutljivejšega ekscipienta. Zatehto vzorca smo preračunali na približno vsebnost vode 3 mg.



Slika 15: KF kulometrični titrator z avtomatskim vzorčevalnikom

3.3.1 Določanje pretočnih lastnosti

Nasipni kot in pretočni čas

Za določanje pretočnosti farmakopeja (Flowability) predpisuje uporabo steklenega lija z določenimi dimenzijami (4). Mi smo pretočni čas in nasipni kot merili z napravo za določanje vsipljivosti, Pharma Test PTG 2, ki s pomočjo laserskega žarka odčita kot nasipanega praha in izmeri čas sipanja (slika 16). Pri slabo pretočnih zmesih smo vklopili mešalo. Masa zmesi, katerim smo določali pretočne lastnosti, je bila omejena s prostornino polnilnega lončka, pretočni čas smo zato prikazali kot pretok mase na enoto časa (g/s). Meritve smo ponovili dvakrat za vsak vzorec in rezultat podali kot povprečje. Glede na nasipni kot razdelimo pretočne lastnosti v sedem razredov (Ph. Eur.):



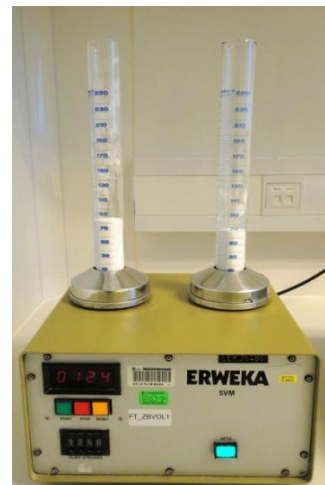
Slika 16: Naprava za določanje vsipljivosti

Preglednica 4: Opredelitev pretočnih lastnosti glede na nasipni kot (Ph. Eur.)

PRETOČNE LASTNOSTI	NASIPNI KOT (°)
odlične	25 – 30
dobre	31 – 35
zmerne	36 – 40
sprejemljive	41 – 45
slabe	46 – 55
zelo slabe	56 – 65
zelo, zelo slabe	>66

Nasipni in zbiti volumen

V skladu s farmakopejskim poglavjem, Bulk density and tapped density of powders, smo za meritve uporabili stekleni valj s prostornino 250 mL, v katerega smo vsakokrat previdno in na isti način vsuli 50 g zmesi in odčitali nasipni volumen (19). Po dva valja hkrati smo vstavili v mehanski stresalnik Erweka in po 1250 udarcih odčitali zbiti volumen (slika 17). Rezultate smo uporabili pri izračunu Hausnerjevega razmerja (HR) in Carrovega indeksa (CI), ki predstavljata osnovo za napoved obnašanja prahov med tabletiranjem (4):



Slika 17: Naprava za določanje zbitega volumna

$$HR = \frac{V_n}{V_z}$$

(enačba 2)

V_n = nasipni volumen
 V_z = zbiti volumen

$$CI = \frac{V_n - V_z}{V_n} \cdot 100$$

(enačba 3)

Glede na Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje razdelimo pretočne lastnosti v sedem razredov (Ph. Eur, 7th Ed.).

Preglednica 5: Opredelitev pretočnih lastnosti glede na HR in CI (Ph. Eur.)

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

3.3.2 Izdelava tablet

Tablete smo izdelali z metodo direktnega tabletiranja na laboratorijski rotirajoči tabletirki RoTab (slika 18). Po kilogram pripravljene zmesi posamezne PS smo tabletirali v treh paralelkah. Odvisno od predhodne faze (sušenje, navlaževanje, shranjevanje pri normalnih pogojih) smo v prostoru vzpostavili ustrezne pogoje:

Preglednica 6: Pogoji pri tabletiranju

POGOJI	RELATIVNA VLAŽNOST (%)	TEMPERATURA (°C)
normalni	47,4 – 48,7	22,5 – 23,9
suhi	10,1 – 12,1	23,6 – 24,1
vlažni	46,9 – 49,2	23,5 – 24,0

Ciljna masa tablet je bila 250 mg. Uporabili smo štiri ravne, okrogle pečate, Euro D, premera 9 mm. Posamezno serijo (zmes PS pri določeni vlagi) smo stisnili na devetih različnih razmikih pečatov, od najnižje trdnosti tablet do praga maksimalne obremenitve pečatov (cca. 12 kN). Vsaki menjavi zmesi je sledila optimizacija tabletiranja do ustrezne mase, z uravnavanjem globine polnjenja, hitrosti tabletiranja in hitrosti polnilne naprave.



Slika 18: laboratorijska tabletirka RoTab

3.3.3 Vrednotenje tablet

Enakomernost mase

Preizkus enakomernosti mase smo izvedli po predpisu farmakopeje (Uniformity of mass of single dose preparation). Iz vsake serije smo stehtali 20 naključno izbranih tablet, izračunali povprečno maso in odstopanje posamezne tablete od povprečja. Pri tabletah z masami 80 – 250 mg lahko največ dve odstopata od povprečja za več kot 7,5 %, nobena pa ne sme odstopati za več kot 15% (4).

Trdnost

Trdnost smo določali v skladu s farmakopejskim predpisom Resistance to crushing of tablets. Uporabili smo napravo za določanje trdnosti Krämer. Po deset tablet na serijo smo vstavili med gibljivi del naprave in steno. Izmerjena vrednost trdnosti

predstavlja najmanjšo silo, potrebno, da tableta počí ali se poškodeje. Kot rezultat smo podali povprečno vrednost trdnosti in standardno deviacijo (4).

Krušljivost

Krušljivost smo določali po farmakopejskem predpisu Friability of uncoated tablets, z aparatom Krämer F2. Ker je bila ciljna masa tablet 250 mg (manj od 650 mg), smo natehtali približno 6,5 g vzorec tablet. Hitrost vrtenja naprave je bila nastavljena na 25 obratov na minuto, čas pa na 4 minute, tablete so tako naredile 100 vrtljajev. Iz razlike v masah pred in po testu smo določili krušljivost tablet (4).

Določanje indeksa elastične relaksacije

Po prenehanju delovanja sile pečata se zaradi elastične deformacije pojavi elastična relaksacija tablet. Med delci se pretrgajo vezi in s tem se zmanjša trdnost tablet. Po odmiku pečata se relaksacija zgodi večinoma v aksialni smeri, po izmetu tablete iz matrične vdolbine pa tudi v radialni smeri (le 2-3% celotne relaksacije). Večja relaksacija je pogostejša pri večjih hitrostih tabletiranja, višjih silah stiskanja, večji globini polnjenja in nižjih vsebnostih vlage v zmesi za tabletiranje (54,55).

Indeks relaksacije smo izračunali z enačbama 3 in 4. Premer in debelino tablet smo določali 5-10 dni po tabletiranju, na desetih tabletah iz serije, s kljunastim merilom Mitutoyo, na stotinko mm natančno (54,55).

Aksialna elastična relaksacija:

$$ER_A(\%) = \frac{H_1 - H_0}{H_0} \cdot 100 \quad (\text{enačba 4})$$

H_0 = minimalna debelina tablete (razmik pečatov)

H_1 = debelina tablete po določenem času

Radialna elastična relaksacija:

$$ER_R(\%) = \frac{R_1 - R_0}{R_0} \cdot 100 \quad (\text{enačba 5})$$

R_0 = minimalni premer tablete (premer matrične vdolbine)

R_1 = premer tablete po določenem času

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 VSEBNOST VODE

Po sušenju in navlaževanju zmesi PS se je vsebnost vode, glede na normalne pogoje, zmanjšala, povečala ali pa ostala nespremenjena. Da bi določili količino vode, ki je dejansko bila v zmesi, ko smo jo tabletirali, smo vzorčili vedno na polovici tabletiranja iz polnilne naprave tabletirke. S tremi analitskimi metodami smo želeli čim bolj natančno določiti odstotek vsebovane vode. V preglednici 7 so zbrane vrednosti, razdeljene glede na PS in metodo določanja. V primerih, ko so rezultati KF metode preveč varirali ($RSD > 5\%$) ali pa graf časovne odvisnosti signala ni pokazal platoja, rezultatov nismo upoštevali. Za mikrokristalno celulozo kulometrične KF meritve nismo izvajali.

Preglednica 7: Vsebnost vode (%) v zmesih za tabletiranje, izpostavljenih različnim pogojem

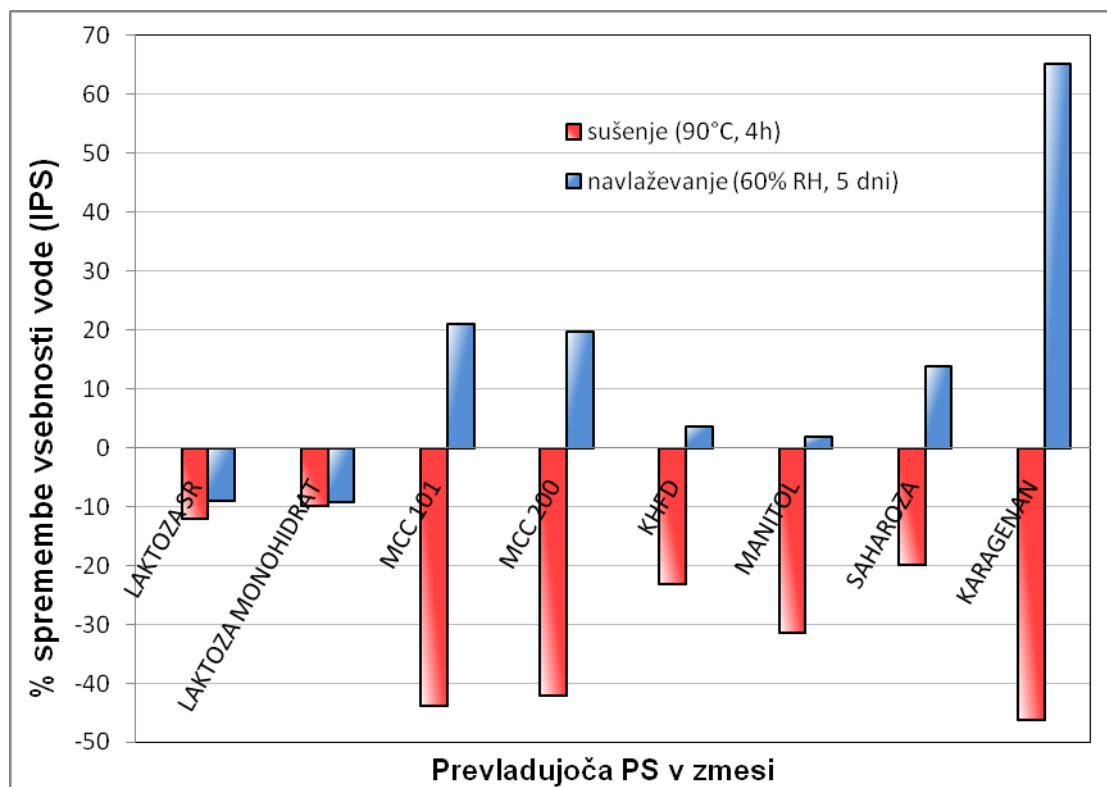
Pomožna snov	metoda	NORMALNA VLAGA	SUŠENJE	VLAŽENJE
LAKTOZA SR	IPS	4,04	3,55	3,68
	KF-volumeter	4,98	4,58	4,57
	KF-kulometer	3,50	3,43	x
LAKTOZA MONOHIDRAT	IPS	4,22	3,80	3,83
	KF-volumeter	5,29	4,92	x
	KF-kulometer	4,43	3,37	3,23
MCC 101	IPS	5,15	2,89	6,23
	KF-volumeter	5,24	2,58	6,39
	KF-kulometer	/	/	/
MCC 200	IPS	4,76	2,76	5,70
	KF-volumeter	4,79	2,71	5,78
	KF-kulometer	/	/	/
KHFD	IPS	3,93	3,02	4,07
	KF-volumeter	2,19	x	x
	KF-kulometer	4,12	2,68	2,95
MANITOL	IPS	2,13	1,46	2,17
	KF-volumeter	2,39	1,86	x
	KF-kulometer	2,63	1,68	1,98
SAHAROZA	IPS	1,87	1,50	2,13
	KF-volumeter	2,57	1,94	2,52
	KF-kulometer	x	1,78	1,75
KARAGENAN	IPS	9,40	5,06	15,52
	KF-volumeter	x	x	x
	KF-kulometer	8,49	4,57	14,53

x - neustrezen rezultat, / - brez meritve, IPS - izguba po sušenju, KF- Karl Fischer titracija

Metode so v nekaterih primerih dale zelo očitno različne rezultate, ki so lahko posledica (52,53,56):

- nedokončne izsušitve vzorcev pri IPS določanju; pravilno bi bilo sušenje do konstantne mase, mi smo zaradi časovne omejitve zaključili meritve po iztečenem predpisanem času sušenja, brez nadaljnega sušenja in preverjanja spremembe mase,
- slabe topnosti ekscipientov v metanolu pri KF volumetrični titraciji (KHFD, karagenan); ogljikovi hidrati so na splošno slabo topni v metanolu,
- (pre)močno vezane kristalne vode; s KF titracijo načeloma določimo tudi vezano vodo, vendar pa je včasih potrebna predhodna obdelava vzorca,
- prenizke (vsa voda ni bila izločena) ali previsoke (razpad snovi) temperature v pečici pri KF kulometrični titraciji.

PS so pokazale precej različne tendence za vezavo oz. odpuščanje vode. Pri večini je vsebnost vode po navlaževanju pričakovano porastla in po sušenju pričakovano upadla. Laktoza SR in laktoza monohidrat pa sta, kljub vplivu vlažnega okolja, vodo presenetljivo izgubili (slika 19).



Slika 19: Odstotek (%) vezave ali izgube vode glede na normalne pogoje (IPS)

Laktoza monohidrat ima kristalinično strukturo in je kot taka precej nehigroskopska. Kristalna voda je trdno vezana in jo lahko odstranimo šele pri temperaturah nad 140°C (3,57). Naša temperatura sušenja je bila zato prenizka, da bi lahko odstranili hidrat. V vlažnih pogojih veže laktoza monohidrat vodo precej hitro, vendar v nizkih količinah (<1%) (58). Kristalna voda predstavlja 5% mase zmesi, rezultati pa se gibljejo pod to vrednostjo, zato predvidevamo, da z nobeno metodo nismo določili prav vse vezane vode. Napako lahko pripišemo prej omenjeni slabši topnosti zmesi v metanolu ali prenizki temperaturi v pečici kulometričnega KF titratorja. Za nadaljnje izračune lahko upoštevamo enake pogoje pri vseh meritvah in razliko med vsebnostmi, ki je relevantna.

Vseeno pa je presenetljiva nizka vsebnost vode po navlaževanju, kjer pa vzrok lahko poiščemo v samem materialu. Tako laktoza SR kot laktoza monohidrat sta bili za zadnji del poskusa (navlaževanje) edini novo naročeni surovini. V primerjavi z ostalimi PS tako nista bili deležni dolgotrajnega shranjevanja v laboratoriju (40-60% RV), kjer bi se zaradi stalnega odpiranja in zapiranja vsebnika lahko navlažili celo bolj kot pri povišani RV v komori.

Laktoza SR izkazuje precej drugačne lastnosti od drugih tipov laktoz. V postopku pridobivanja koncentrirano raztopino laktoze hitro posušijo, pri tem pa nastanejo amorfn deli strukture, ki so zelo higroskopni (57). Pri 50% relativni vlažnosti, ko material veže že približno 1% vode, se amorfn laktoza pretvori najprej v kristalno brezvodno laktozo, nato pa v α -monohidratno obliko. Vsebnost vode narašča do kritične točke, ko pričnejo amorfn deli kristalizirati, zatem pa vidno upade (58,59). Po navlaževanju bi glede na omenjene procese lahko pričakovali blag porast vsebnosti vode, vsekakor pa ne zmanjšanja. Precej zgovoren je tudi podatek o izgubi vode po sušenju, ki znaša kar 12% glede na vsebnost pri normalnih pogojih. Iz tega lahko sklepamo, da je vzorec, namenjen sušenju, med shranjevanjem vezal precej vode, naknadno prispela laktoza SR, namenjena navlaževanju, pa je najverjetneje vsebovala minimalno količino vode.

Mikrokristalna celuloza je zaradi svoje delno amorfn strukture precej higroskopna. K temu prispevajo tudi številne hidroksilne skupine v celulozni verigi in relativno visoko razmerje med površino in prostornino delcev. Porozna struktura omogoča poleg adsorpcije tudi absorpcijo vode v amorfn predele. Pri tem ima voda vlogo plastifikatorja in znižuje T_g amorfnih segmentov ter spremeni lastnosti snovi. Podobno kot za ostale amorfne je tudi za MCC značilna histereza med sorpcijskimi in desorpcijskimi izotermami. Voda kondenzira v kapilarah, iz njih pa se desorbira le pri zelo nizkih RV (3,60). Pri obeh velikostih delcev MCC so bile razlike med metodami majhne. Rezultati pri normalnih pogojih ustrezajo farmakopejskemu predpisu za vsebnost vode (<7,0%). Razlika v velikosti delcev se odraža tudi v sorpcijski kapaciteti. MCC 101, ki ima delce za približno 65% manjše od MCC 200, je vezala nekaj odstotkov več vode. Razlika je pričakovana, saj imajo manjši delci na voljo večjo specifično površino za adsorpcijo in absorpcijo vlage.

Kristalinični kalcijev hidrogenfosfat obstaja v dveh oblikah: brezvodni in dihidratni. Stehiometrično vsebuje hidratirana oblika 20,9% vode. Medtem ko brezvodni praktično ne more vezati vode v kristalohidrat, se pri dihidratu pogosto zgodi, da kristalno vodo izgubi. Za obe obliki velja, da sta nehigroskopni. Glede na dobljene vrednosti vsebnosti vode, lahko sklepamo, da se je v našem primeru zgodil prehod iz KHFD v brezvodno obliko, saj po nobeni metodi vsebnost vode ni presegla 5%.

Pretvorba v anhidrat je lahko temperaturno pogojena (že pod 100°C), lahko pa se zgodi med shranjevanjem pri višji RV (43,61). Nizke vsebnosti vode za vzorce pri normalnih pogojih kažejo, da je prišlo v našem primeru do dehidracije že med shranjevanjem (40-60% RV). Segrevanje na 90°C bi prav tako odstranilo kristalno vodo.

Kljub hidrofilni poliolni strukturi je manitol precej nehigroskopen, ima kristalinično strukturo in izraža polimorfizem. Komercialno najpogostejši je kristalinični β polimorf, α in δ različici pa dobimo s spreminjanjem pogojev kristalizacije (temperatura in RV). δ polimorf veže vlogo hitreje in v večjem obsegu kot β oblika, pri tem pa ireverzibilno prehaja v slednjega (62,63). V našem primeru do polimorfne pretvorbe najverjetneje ni prišlo, saj je bil privzem vode v vlažnih pogojih minimalen, kot je to značilno za β obliko. Presenetljiva je morda le 31% izguba vode po sušenju (glede na normalne pogoje).

Kristalinična saharoza je stabilna pri sobni temperaturi in zmernih RV, pri višjih vlagah (80% RV) pa pridejo do izraza njene higroskopske lastnosti. Veže lahko do 1% vode, ki jo odstranimo s segrevanjem na 90°C. Pri izpostavljanju temperaturam nad 160°C karamelizira (43). Pod vplivom zvišane relativne vlage amorfni deli snovi hitro kristalizirajo. Vsebnost vode najprej hitro naraste, z začetkom kristalizacije pa začne upadati. Absorbirana voda deluje kot plastifikator in znižuje Tg. Čeprav smo pri navlaževanju vzpostavili »le« 60% RV, se je zmesi povečala vsebnost vode za 20% glede na vsebnost pri normalnih pogojih. Pri sušenju na 90°C ni odpustila vse vode, IPS meritev je pokazala 1,5% vode.

Od vseh preučevanih PS je pri sušenju in navlaževanju karagenan izkazal največje spremembe v vsebnosti vode. Je zelo higroskopen, zato je priporočeno shranjevanje na hladnem in suhem. Po štiri urnem sušenju na 90°C se je vsebnost vode zmanjšala za 46% glede na vsebnost pri normalnih pogojih, pri navlaževanju (5 dni, 60% R) pa povečala za kar 65%. Vzrok je v porozni polisaharidni strukturi, ki vodo zlahka veže in tudi odpušča.

4.2 PRETOČNE LASTNOSTI

4.2.1 Nasipni kot in pretočni čas

V preglednici 8 so zbrani rezultati meritev nasipnega časa in nasipnega kota za zmesi PS. Vrednosti so podane kot povprečje dveh meritev.

Preglednica 8: Nasipni čas in nasipni kot zmesi PS, izpostavljenih različnim pogojem

Pomožna snov	NORMALNA VLAGA			SUŠENJE			NAVLAŽEVANJE		
	IPS	nasipni čas (s/100g)	nasipni kot (°)	IPS	nasipni čas (s/100g)	nasipni kot (°)	IPS	nasipni čas (s/100g)	nasipni kot (°)
LAKTOZA SR	4,04	10.4	28.0	3,55	11.6	28.7	3,68	9.6	27.5
LAKTOZA M.	4,22	10.6*	28.5*	3,80	10.4*	27.9*	3,83	10.1*	28.8*
MCC 101	5,15	109.0	36.8	2,89	116.6	39.0	6,23	91.1	37.5
MCC 200	4,76	17.2	29.4	2,76	15.3	29.5	5,70	15.0	29.9
KHFD	3,93	9.3	28.5	3,02	8.4	29.5	4,07	7.8	27.9
MANITOL	2,13	9.5	28.3	1,46	8.5	29.3	2,17	8.7	28.8
SAHAROZA	1,87	9.9	29.4	1,50	9.2	30.4	2,13	8.3	29.3
KARAGENAN	9,40	124.3*	40.6*	5,06	95.7*	40.9*	15,52	46.2*	40.6*

* uporaba mešala, ker zmes ne teče sama od sebe

Rezultati prikazani v preglednici kažejo minimalne spremembe nasipnega kota in nekoliko večje spremembe pretočnega časa med navlaženimi in sušenimi vzorci glede na vzorce shranjevalne pri normalnih pogojih. Pri tem moramo upoštevati, da je izpostavljenost povišani temperaturi ali povišani RV le rahlo spremenila vsebnost vode (določene z IPS) v zmesih.

Presenetljiv je trend izboljšanja pretočnosti navlaženih vzorcev, predvsem na račun skrajšanja pretočnega časa. Pričakovali bi namreč večjo kohezivnost vlažnih delcev in s tem počasnejše pretakanje. Znano je, da adsorbirana plast vode zmanjša razdaljo med delci, s tem pa se povečajo Van der Waalsove sile in poslabša pretočnost. Zaradi dobre prevodnosti vode pa se hkrati zmanjšajo elektrostatske sile med delci. Voda lahko zato deluje tudi kot drsilo, zmanjšuje površinsko trenje in izboljšuje pretočnost snovi, vendar šele nad določeno vsebnostjo in le pri nekaterih snoveh (28).

Najbolj opazno izboljšanje (63%) je sicer pokazal navlažen vzorec karagenana, ki pa je še vedno slabo pretočen. Tako kot laktoza monohidrat, sam od sebe ne steče in potrebuje dodatne vibracije oz. uporabo mešala, zaradi česar sta rezultata

nekoliko vprašljiva. Omenjeni PS imata bistveno daljši nasipni čas in večji nasipni kot od ostalih, kar lahko pripišemo tudi manjšim delcem ($50\ \mu\text{m}$ za MCC 101 in $<150\ \mu\text{m}$ za karagenan), ki so bolj kohezivni in težje tečejo. Sušenje zmesi je rahlo izboljšalo pretočnost, nekoliko sta se upočasnili le laktoza SR in MCC 101. Glede na nasipni kot lahko po farmakopejski lestvici (preglednica 4) skoraj vse PS, ne glede na vsebnost vode, uvrstimo v skupino odlično pretočnih (nasipni kot $25\text{--}30^\circ$). Le karagenan in MCC 101 spadata v razred z zmernimi pretočnimi lastnostmi.

4.2.2 Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje

Nasipni in zbiti volumen sta odvisna predvsem od velikosti in oblike delcev. Pri vsutju v merilni valj se manjši delci težje zbijejo, med njimi delujejo kohezivne sile in večje trenje. Pri stresanju deluje na delce večja sila in se lažje prerazporedijo. Slabše pretočni prahovi imajo zato večjo razliko med nasipnim in zbitim volumnom. Kadar pretočne lastnosti opredeljujemo s Carrovim indeksom in Hausnerjevim razmerjem, moramo upoštevati, da manjše vrednosti pomenijo boljšo pretočnosti (64).

Preglednica 9: Klasifikacija zmesi PS glede na Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje, po Ph. Eur.

Pomožna snov	POGOJI	IPS	CI (%)	HR	KLASIFIKACIJA
LAKTOZA SR	normalna vlaga	4,04	11	1,13	dobre
	sušenje	3,55	13	1,14	dobre
	navlaževanje	3,68	12	1,14	dobre
LAKTOZA MONOHIDRAT	normalna vlaga	4,22	9	1,10	odlične
	sušenje	3,80	10	1,11	odlične
	navlaževanje	3,83	12	1,14	dobre
MCC 101	normalna vlaga	5,15	23	1,29	sprejemljive
	sušenje	2,89	14	1,16	dobre
	navlaževanje	6,23	20	1,25	zmerne
MCC 200	normalna vlaga	4,76	18	1,22	zmerne
	sušenje	2,76	15	1,18	dobre
	navlaževanje	5,70	16	1,19	zmerne
KHFD	normalna vlaga	3,93	11	1,12	dobre
	sušenje	3,02	13	1,15	dobre
	navlaževanje	4,07	12	1,14	dobre
MANITOL	normalna vlaga	2,13	9	1,10	odlične
	sušenje	1,46	10	1,11	odlične
	navlaževanje	2,17	9	1,09	odlične
SAHAROZA	normalna vlaga	1,87	11	1,13	dobre
	sušenje	1,50	9	1,10	odlične
	navlaževanje	2,13	11	1,13	dobre
KARAGENAN	normalna vlaga	9,4	30	1,42	slabe
	sušenje	5,06	29	1,41	slabe
	navlaževanje	15,52	26	1,36	slabe

1,25 je mejna vrednost za HR, 20% pa za CI, zato karagenan in MCC 101 prištevamo k slabše pretočnim prahovom (65). Bistvenih sprememb CI ali HR pri različni vsebnosti vlage ni. Rahlo izboljšanje pretočnih lastnosti po sušenju opazimo pri MCC 101, MCC 200 in saharozi. Večja sferičnost delcev in ozek razpon velikosti delcev omogočata večini izmed obravnavanih PS dobro pretočnost.

Medtem ko je Hausnerjevo razmerje predvsem indikator pretočnih lastnosti snovi, predstavlja Carrov indeks sposobnost zmanjševanja volumna prahov pod pritiskom. Povezan je s kohezivnostjo delcev in nam neposredno govori o kompresibilnosti snovi. Sklepamo lahko, da sta manitol in laktoza monohidrat najbolj stisljiva, karagenan pa najmanj.

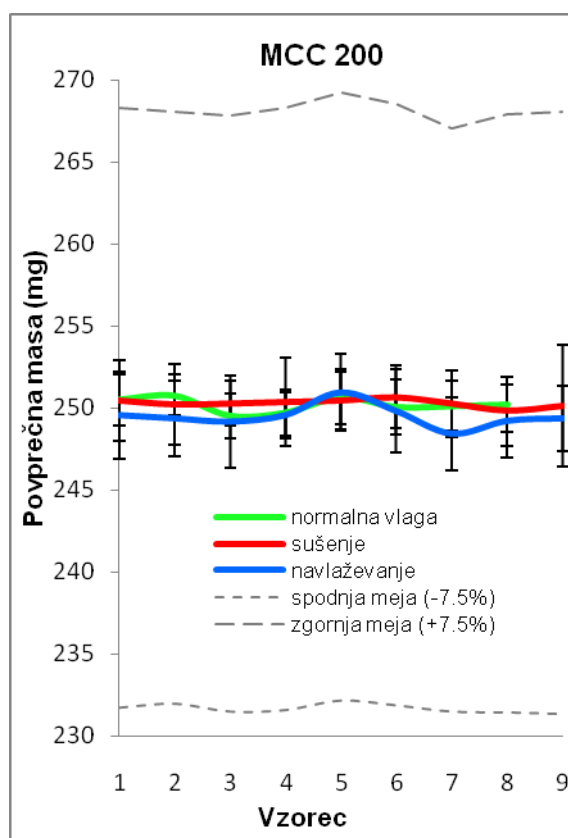
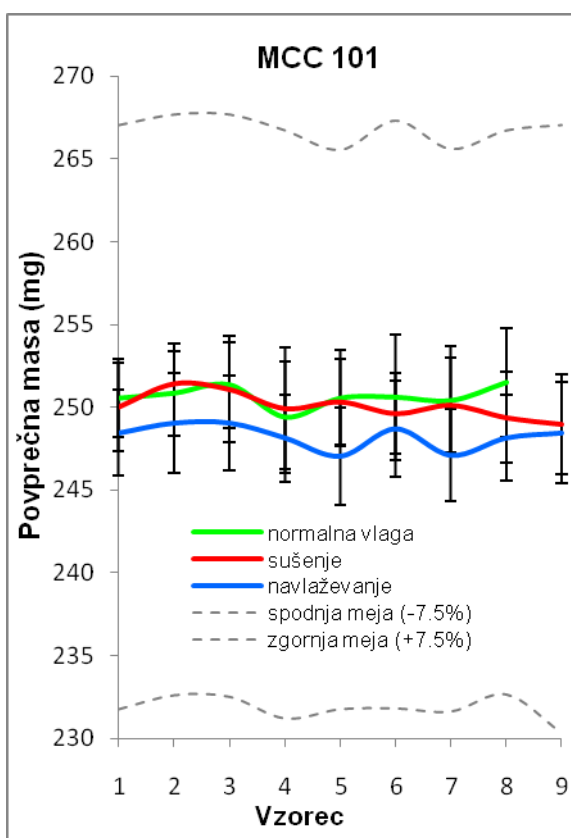
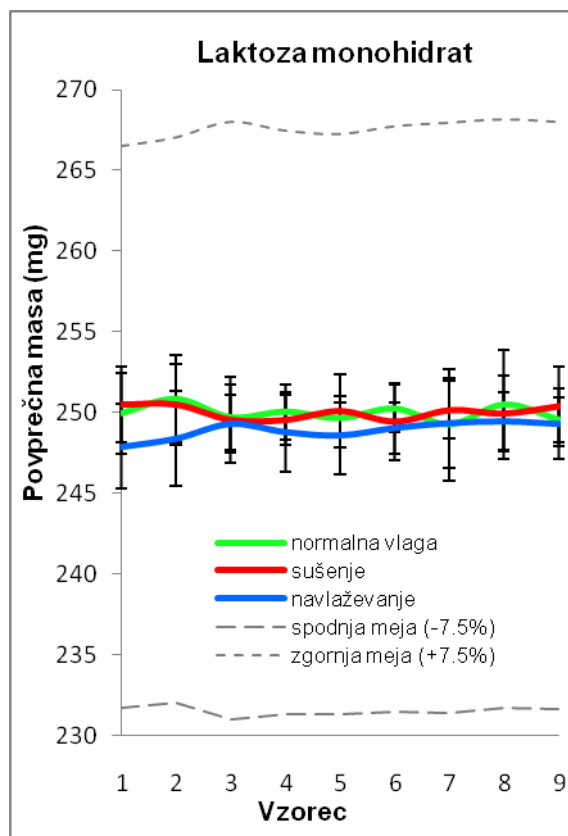
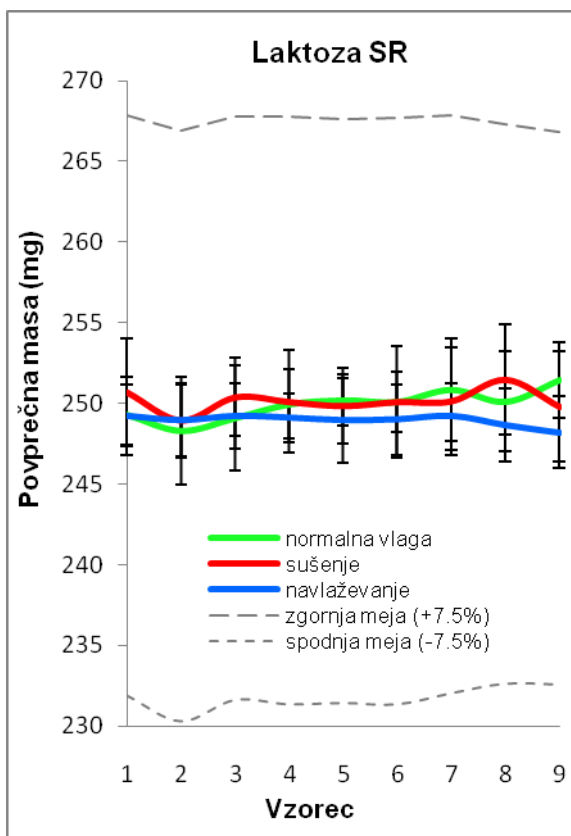
4.3 VREDNOTENJE TABLET

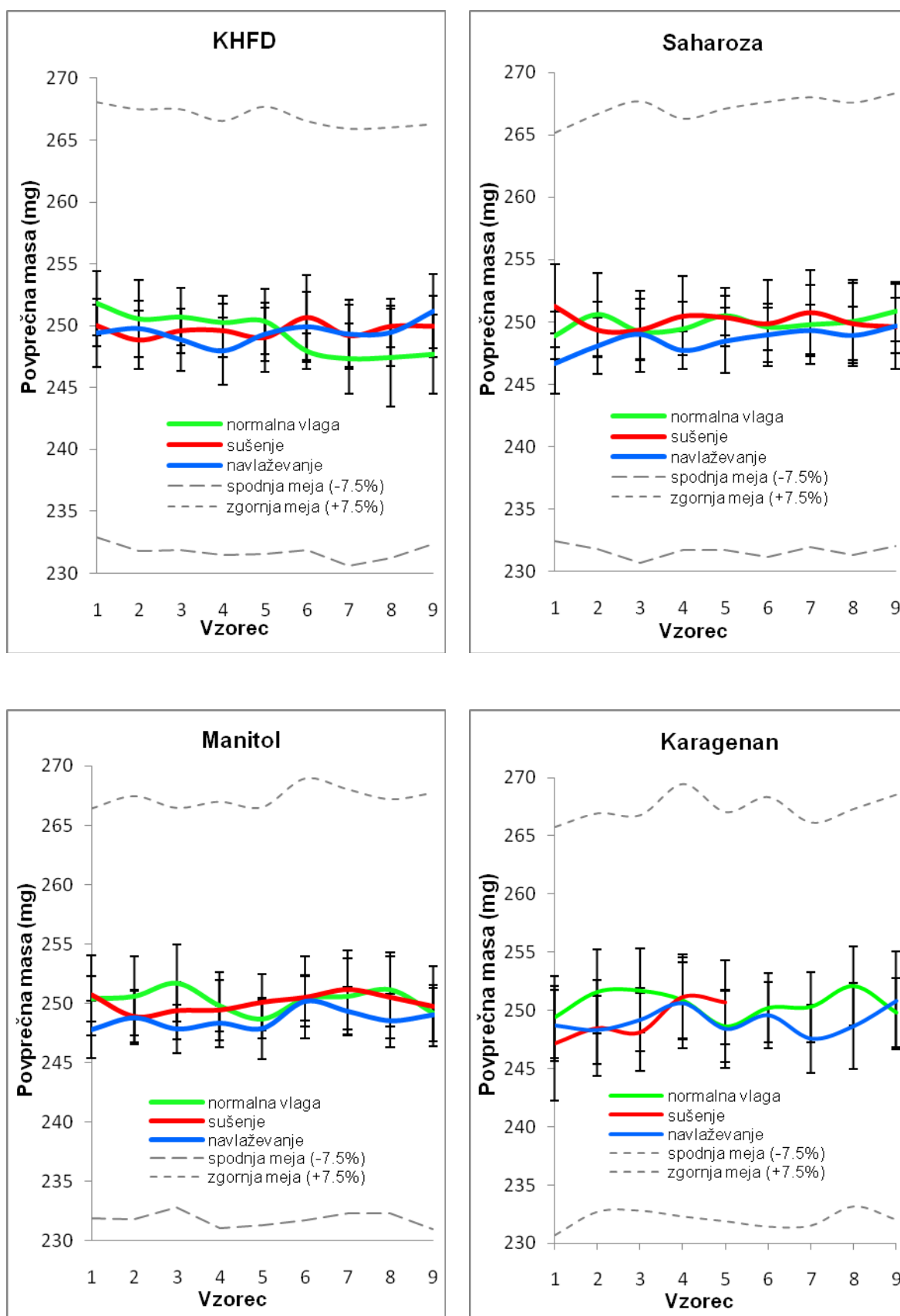
4.3.1 Enakomernost mase

Pri tabletiranju smo vsako izmed osmih zmesi PS stisnili pri devetih različnih razmikih pečatov, pri treh različnih vsebnostih vlage, kar pomeni 216 vzorcev. Po 20 tablet iz vsakega vzorca smo stehali, izračunali povprečno maso in odstopanje od povprečja. Vzorci so bolj ali manj varirali okoli predvidene mase 250 mg, nobena tableta pa ni odstopala od povprečne mase za več kot 7,5% (slika 20). Največja nihanja v masah smo opazili pri karagenanu in MCC 101, kar je pričakovano glede na njuno slabšo pretočnost. Kadar sta zmesi zastajali v zalogovniku tabletirke, smo z rahlim stresanjem spodbudili pretok in enakomerno polnjenje polnilne naprave. Izdelane tablete kljub temu ustrezajo farmakopejskim zahtevam.

Na sliki 20 so prikazane povprečne mase tablet za vsak vzorec PS, pri treh različnih vsebnostih vlage. Vsak izmed devetih vzorcev tablet je bil stisnjen pri drugačnem razmiku pečatov. Razmik smo postopoma zmanjševali od največjega (vzorec 1) do najmanjšega (vzorec 9).

Za posamezno PS je v prilogi 1 številčno podana povprečna masa, najnižja in najvišja masa v seriji ter RSD.





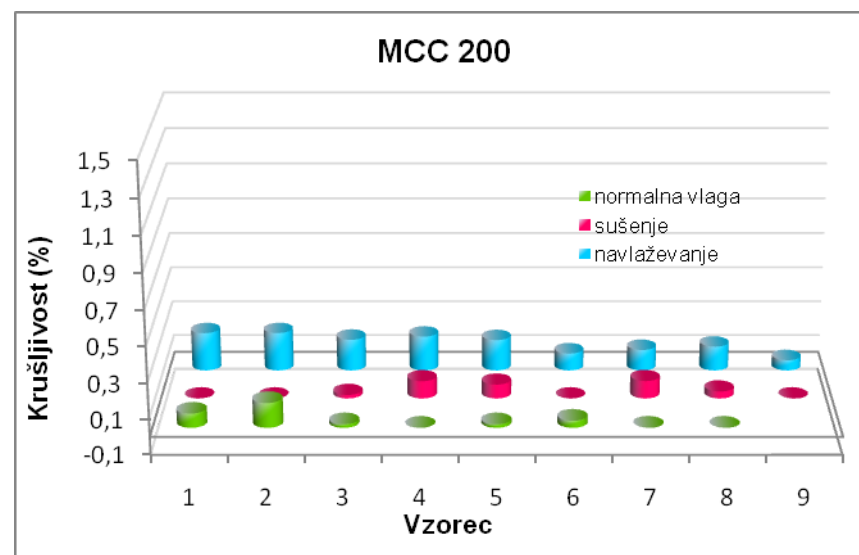
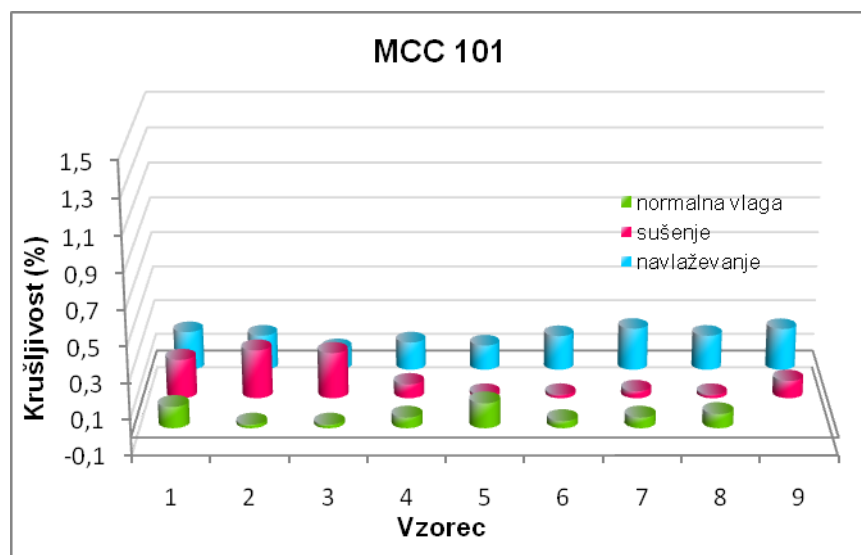
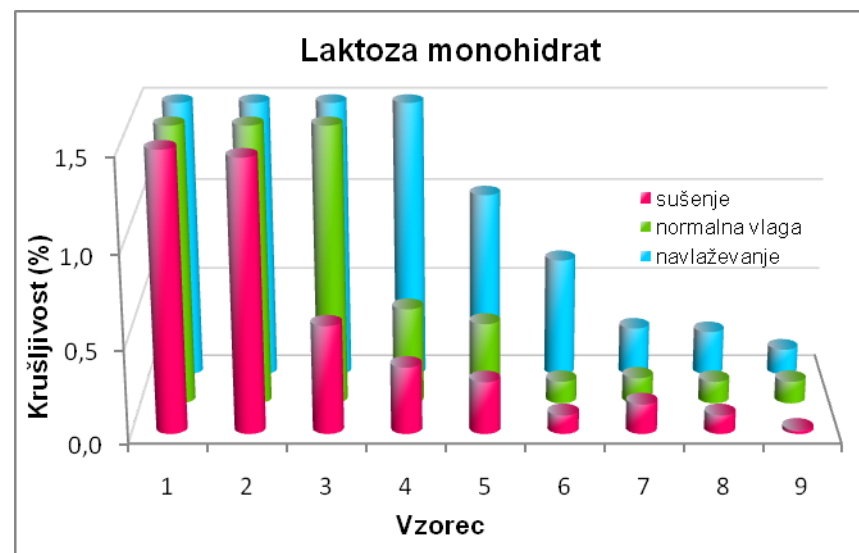
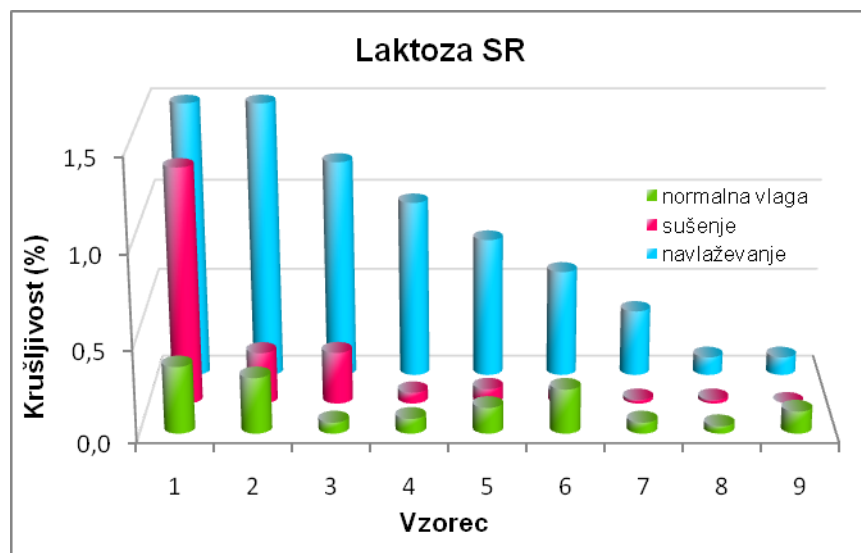
Slika 20: Nihanje povprečne mase tablet sedmih PS, stisnjenih pri 9-ih različnih razmikih pečatov

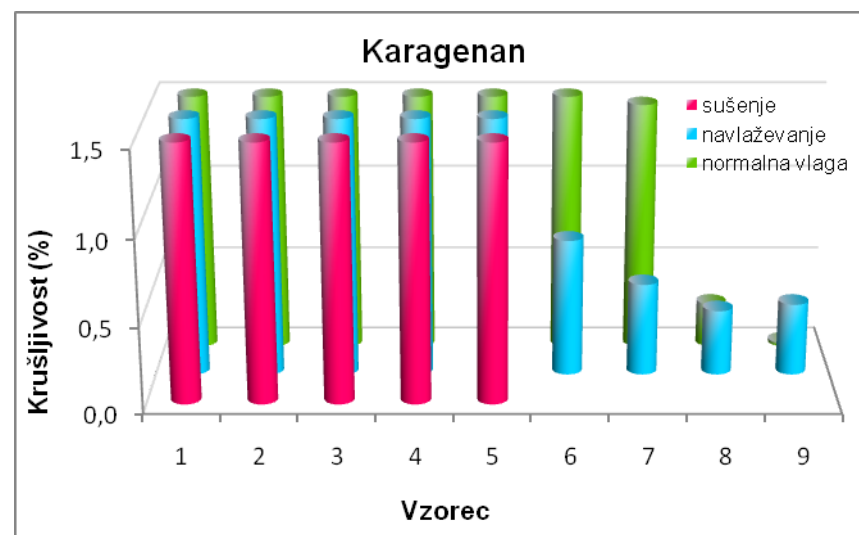
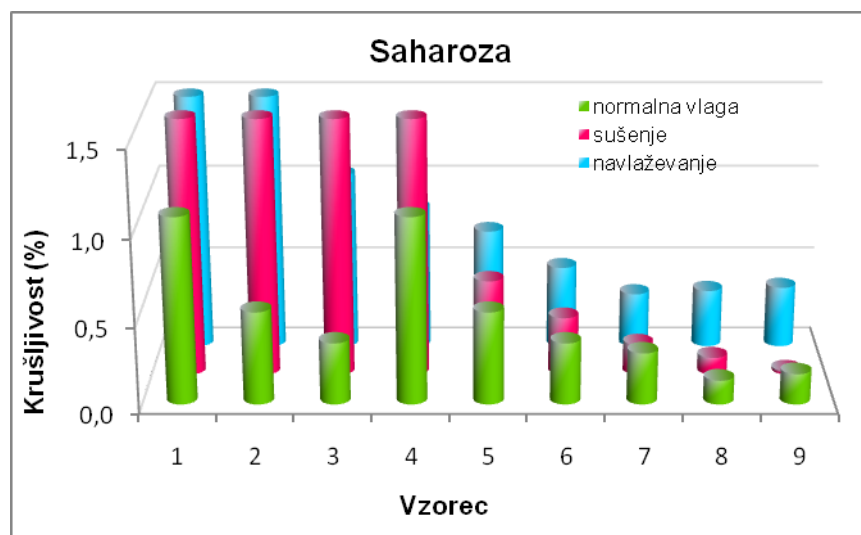
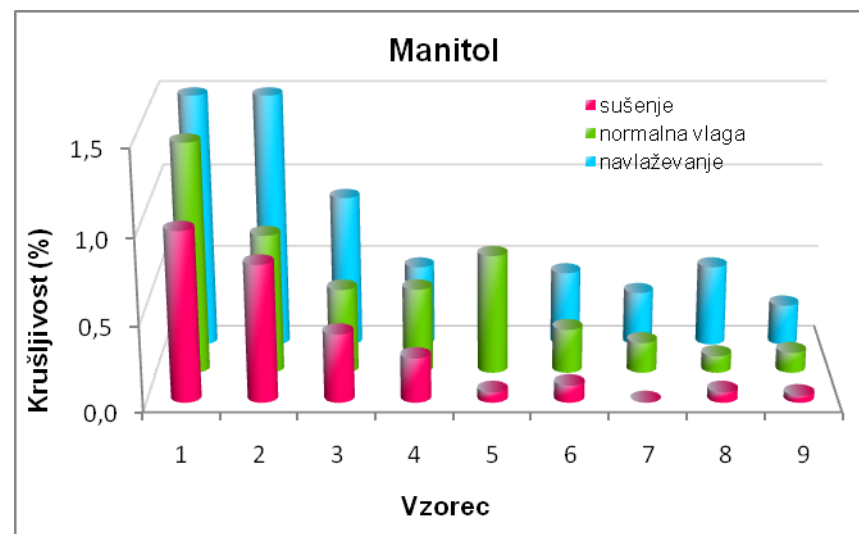
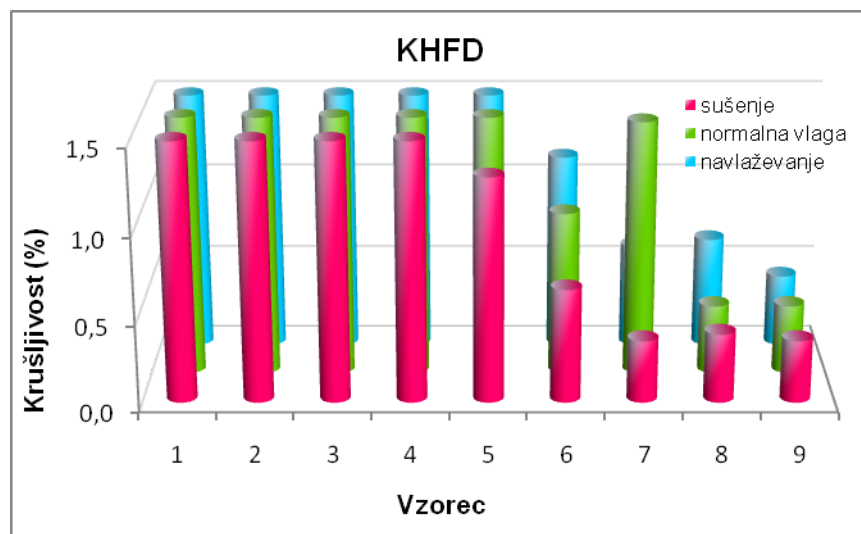
4.3.2 Krušljivost tablet

Iz slike 21 je razviden vpliv vsebnosti vlage in trdnosti tablet (razmika pečatov) na njihovo krušljivost. Vzorci si sledijo od najnižje do najvišje trdnosti (oz. od največjega do najmanjšega razmika pečatov) in za različne PS niso povsem primerljivi. Trdnost 1 pomeni določen razmik pečatov, ki dejansko rezultira v različni trdnosti tablet. Na y osi so podatki zaradi boljše predstavljivosti navzgor omejeni z vrednostjo 1,5%. V primerih, ko krušljivost tablet na grafu to mejo dosega, pomeni, da jo dejansko tudi presega. Krušljivost je v neposredni povezavi s trdnostjo tablet, zato nam prikazani podatki služijo za napoved krušljivost pri povečevanju ali zmanjševanju trdnosti tablet pri različnih vsebnostih vlage.

Iz grafov je razvidno pričakovano zmanjševanje krušljivosti z večanjem trdnosti tablet. S sušenjem smo krušljivost nekoliko izboljšali pri laktozi monohidratu, manitolu in KHFD, za zelo krušljivo pa se je izkazala sušena zmes karagenana. Izdelane karagenanske tablete so bile zelo krhke, pri najnižji trdnosti celo neprimerne za rokovanje. Navlaževanje je pozitivno vplivalo na odpornost tablet le pri karagenanu, pri manitolu, saharozi in MCC je bil učinek nasproten. Zaradi nepojasnjene izgube vsebnosti vlage pri navlaževanju obeh laktoz, prikazane krušljivosti niso realen odraz vpliva povišane vsebnosti vode. Sušenje ali navlaževanje sta najmanj vplivala na krušljivost mikrokristalnih celuloz, kar je posledica večje trdnosti tablet pri enakih silah stiskanja.

Razmik pečatov, dosežena sila stiskanja in povprečna trdnost stisnjenih tablet so za posamezno PS prikazani v prilogi 2.





Slika 21: Vpliv vsebnosti vlage in trdnosti tablet na njihovo krušljivost

Glede na farmakopejsko zahtevo za krušljivost ($<1,0\%$), sta v celotnem razponu obravnavanih trdnosti (razmikov med pečati) primerni le MCC 101 in MCC 200. Za ostale PS lahko določimo mejno trdnost, pri kateri imajo tablete še ustrezno krušljivost (preglednica 10).

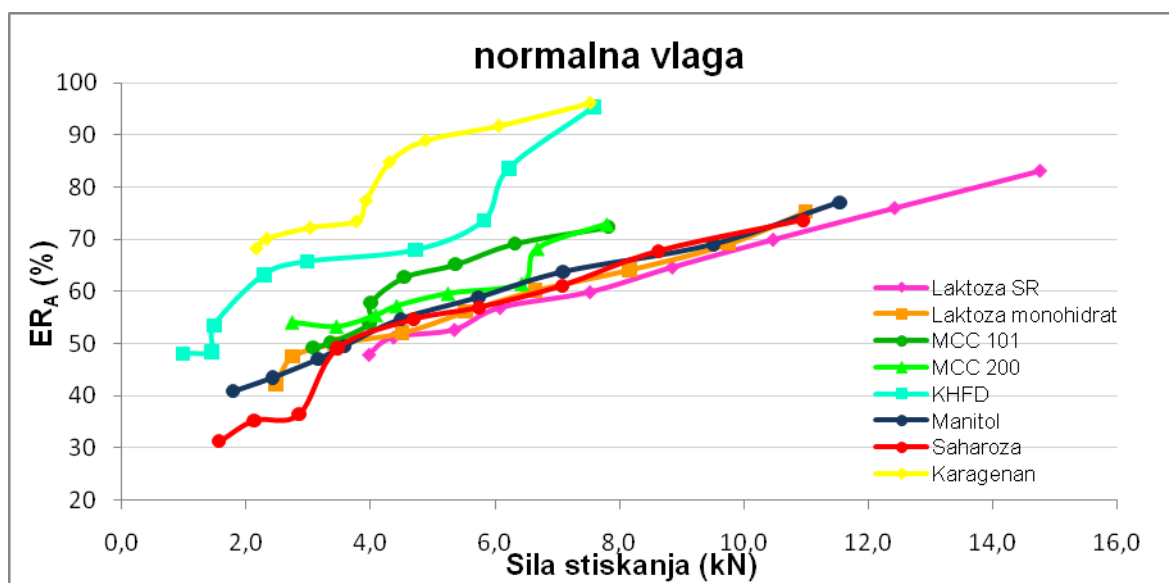
Preglednica 10: Mejne trdnosti (N), pri katerih so tablete še ustrezno krušljive ($<1\%$)

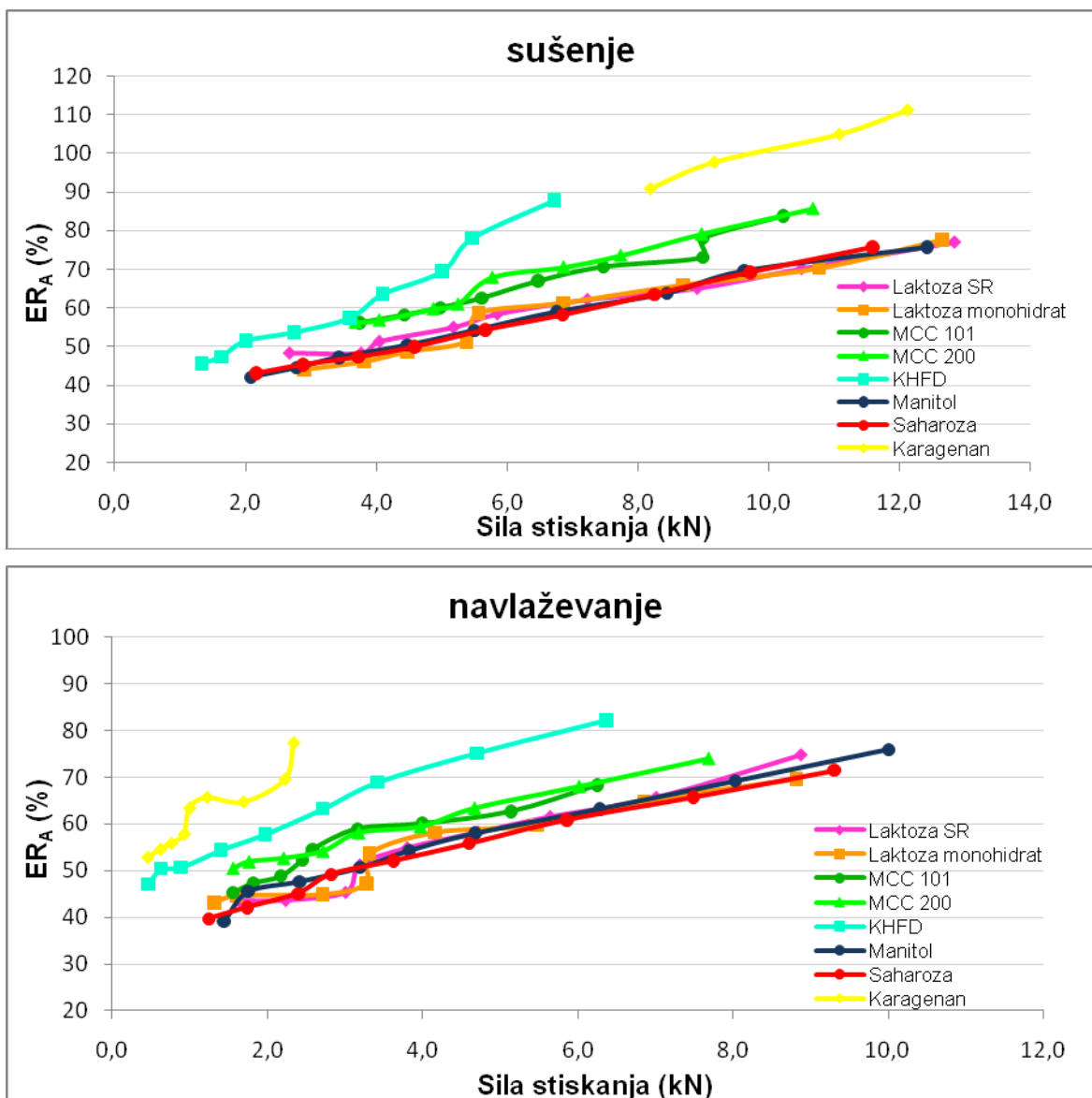
Pomožna snov	NORMALNA VLAGA	SUŠENJE	NAVLAŽEVANJE
LAKTOZA SR	33,4*	27,3	21,1
LAKTOZA M.	20,7	21,4	17,7
MCC 101	80,8*	45,8*	54,8*
MCC 200	58,1*	36,9*	50,0*
KHFD	24,7	18,2	17,7
MANITOL	17,5	23,6	23,0
SAHAROZA	31,5	22,9	25,6
KARAGENAN	48,0	prenizke trdnosti	30,5

*vzorci imajo že pri najnižji doseženi trdnosti ustrezno krušljivost

4.3.3 Indeks aksialne in radialne elastične relaksacije

Po prenehanju delovanja sile pečata se je pri tabletah pojavila elastična deformacija. Njene posledice so bile vidne v obliki povečanja debeline in (minimalno) premera tablet. Iz izmerjenih vrednosti smo izračunali aksialno in radialno elastično deformacijo. Vpliv vlage na ER_A , ter razlike med posameznimi PS so razvidne iz slike 22. Vrednosti ER_A , ER_R v odvisnosti od razmika pečatov in sile stiskanja so prikazane v prilogi 2.





Slika 22: Vpliv sile stiskanja in vsebnosti vlage na indeks aksialne elastične relaksacije tablet

Tablete so se relaksirale v večji meri v aksialni smeri, za nekaj odstotkov pa tudi v radialni. Pri obravnavi se bomo osredotočili predvsem na aksialno ER. Znano je, da se s povečevanjem sile stiskanja ER povečuje in kadar preseže mejno vrednost lahko pride do laminacije ali nastanka kapič. Pri sedmih obravnavanih PS se je z naraščanjem tlaka aksialna ER povečevala, vendar do pretrganja vezi in razplastitve tablet ni prišlo. Pri tem se je radialna ER s povečevanjem sile stiskanja (manj izrazito) zmanjševala, oz. se ni bistveno spremenila.

Za ocenjevanje elastične relaksacije je pomembno poznavanje lastnosti samih materialov in njihovo obnašanje pri tabletiranju. Prevladujoči tip deformacije za posamezno PS najdemo v literaturnih podatkih. Tako vemo, da se mikrokristalna

celuloza pod tlakom preoblikuje plastično, v manjši meri pa tudi s fragmentacijo, pri tem je pomembna velikost delcev, saj tvorijo manjši delci trdnjše kompakte. Podobno se obnaša tudi manitol (66). Pri KHFD delci fragmentirajo v več manjših krhkih in lomljivih podenot, povsem neodvisno od velikosti delcev (67). Tudi saharoza in laktoza monohidrat v večji meri fragmentirata, medtem ko se laktoza sušena z razprševanjem deformira plastično (68,69). Za karagenan kappa je znano, da se obnaša elastično, deformira pa se tudi s fragmentacijo (70).

Glede na pridobljene rezultate lahko potrdimo elastičnost karagenana. Poleg karagenana pa ima visoke vrednosti elastične relaksacije tudi KHFD. Po izmetu iz matrične vdolbine se je debelina tablet pri karagenanu povečala za 50-111%. Posebej »raztegljive« so bile tablete narejene iz predhodno sušene zmesi, saj so dosegle tudi dvakratno debelino v primerjavi z nastavljenim razmikom pečatov. ER za KHFD je znašal 45-95%, precej neodvisno od navlaženosti zmesi za tabletiranje.

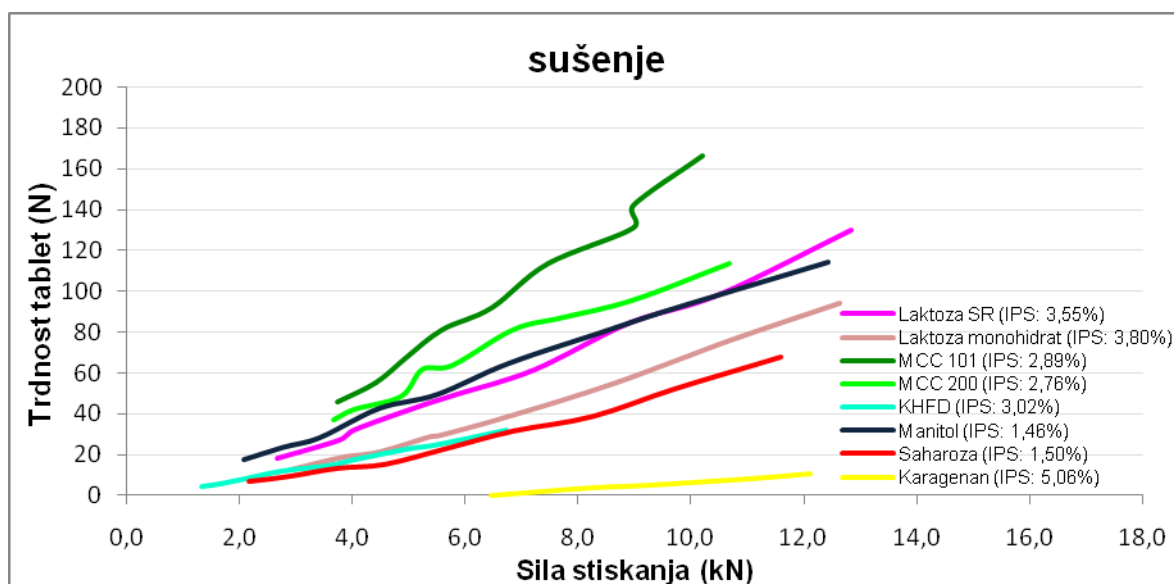
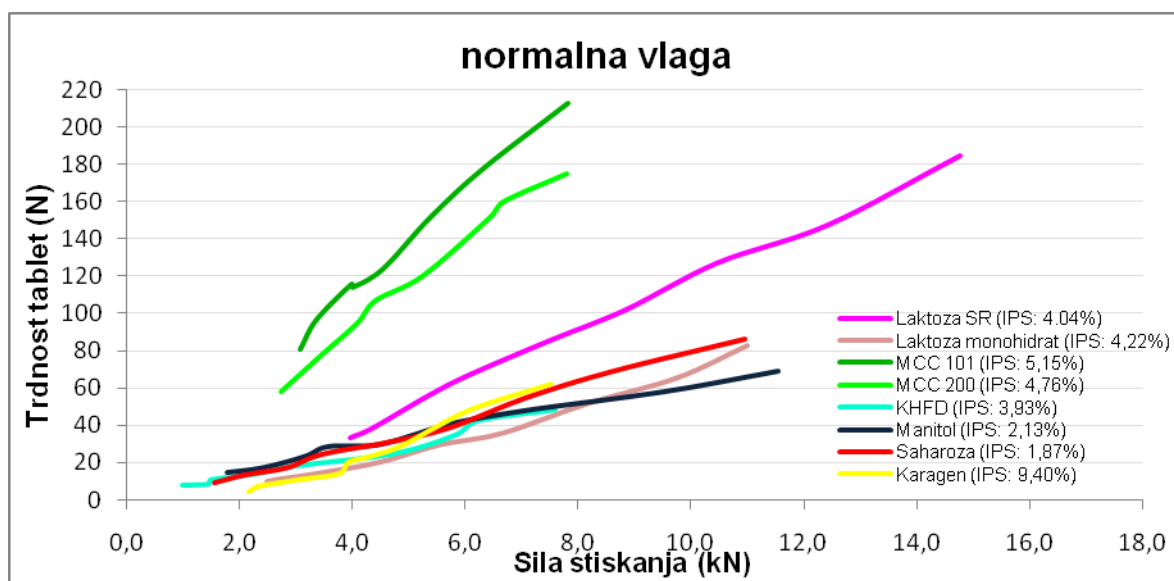
Najmanjši delež elastične relaksacije opazimo pri laktozi monohidrat in laktozi SR, kar lahko povežemo tudi s precej dobro stisljivostjo zmesi (nizek CI). Vsebnost vlage bistveno ne spremeni vrednosti ER.

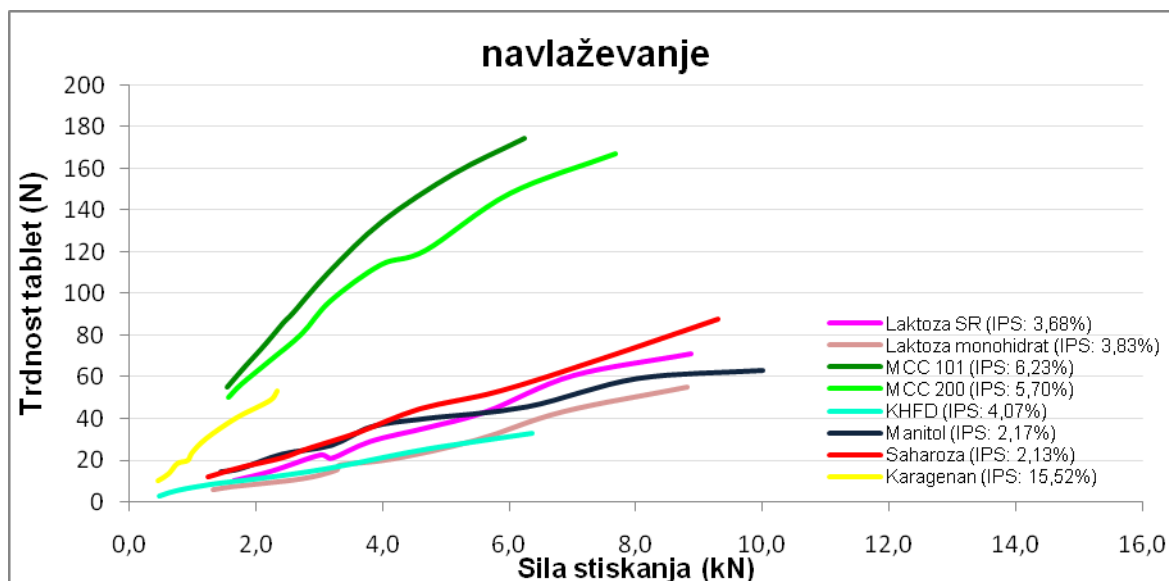
Tablete preostalih PS imajo ER med 50 in 75%, ne glede na vsebnost vlage. Pri višjih silah stiskanja mikrokristalni celulozi presežeta 80%, delci se več ne preoblikujejo plastično ampak s fragmentacijo.

4.4 STISLJIVOST

Oceno stisljivosti prahov smo že ovrednotili s Carrovim indeksom, z meritvami izdelanih tablet pa bomo predstavili še kompresibilnost in kompaktilnost zmesi. Kompaktilnost najpogosteje podajamo kot odvisnost natezne trdnosti od uporabljene sile stiskanja (kompaktilnostna krivulja). Naklon linearnega dela sigmoidne krivulje nam da podatek o kompaktilnosti. Za preučevanje kompresibilnosti snovi je v uporabi več različnih modelov in analiznih metod. Najpogosteje uporabljana je Heckelova analiza, ki opisuje zmanjševanje poroznosti tablet v odvisnosti od naraščajoče sile stiskanja (37). Zaradi pomanjkanja podatkov o pravi gostoti posameznih zmesi, kompresibilnosti nismo

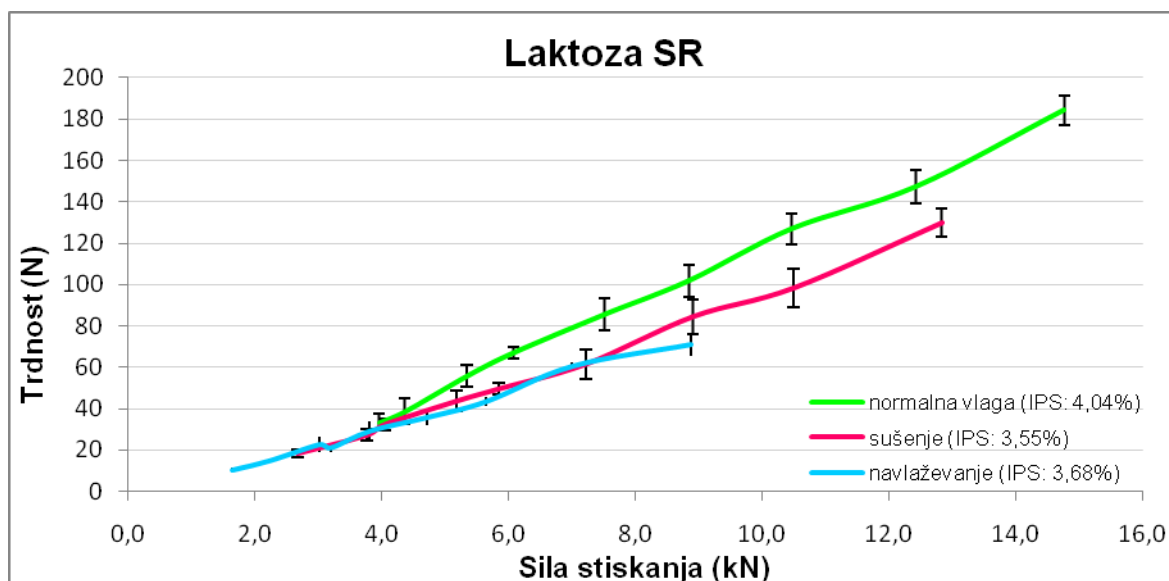
predstavili s Heckelovim diagramom, pač pa smo primerjali odvisnost trdnosti tablet od sile stiskanja pri različnih vsebnostih vlage (slika 23). Čeprav večja kompresibilnost običajno pomeni tudi večjo kompaktilnost, pa temu ni vedno tako, zato lahko z našimi ugotovitvami le posredno opisujemo omenjena pojma. Zlasti na kompaktilnost zelo vpliva tudi določena aksialna relaksacija. Za vseh osem zmesi velja, da trdnost tablet narašča s silo stiskanja. Z doseženimi največjimi pritiski v nobenem primeru nismo dosegli platoja, pri katerem se s povečevanjem sile stiskanja trdnost več ne bi povečevala.





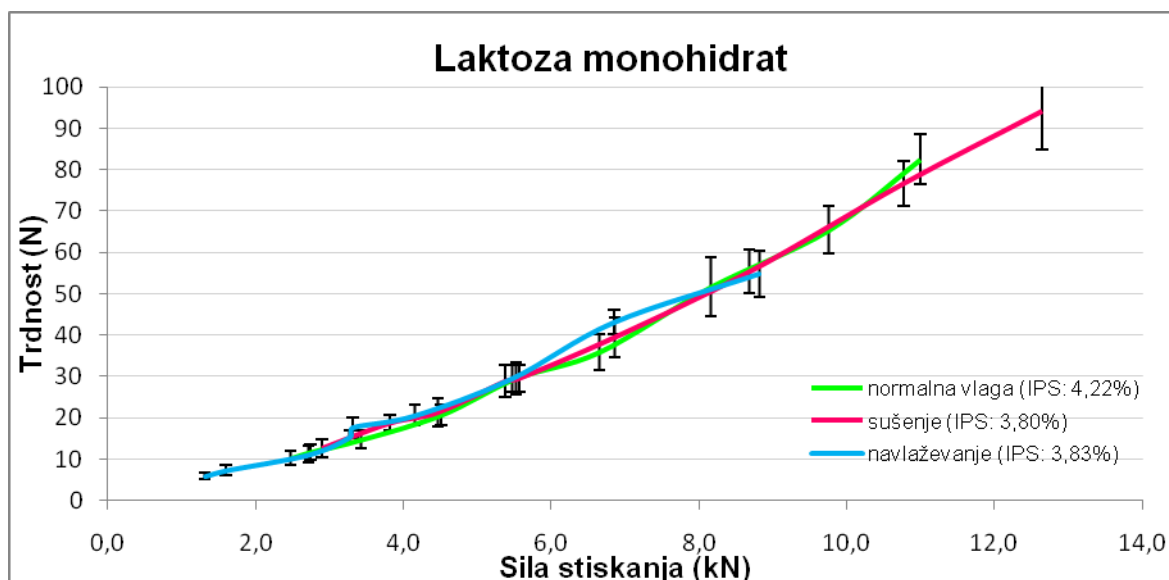
Slika 23: Vpliv sile stiskanja na trdnost tablet izbranih PS pri normalni vlagi, sušenju, navlaževanju

Pri primerjavi stisljivosti sedmih PS pri treh različnih vsebnostih vlage opazimo spremembe vrstnega reda posameznih PS (slika 23). Ne glede na pogoje shranjevanja je MCC 101 najbolj stisljiva, takoj za njo pa MCC 200. Pri normalni vlagi jima sledi laktoza SR in vse ostale PS, med katerimi ni opazne razlike. Po sušenju se manitolu izboljša stisljivosti in zmesi si sledijo: MCC 101>MCC 200>manitol>laktoza SR>laktoza monohidrat>KHFD>saharoza>karagenan. Zadnji je svoje stisljivostne lastnosti po sušenju opazno poslabšal, po navlaženju pa opazno izboljšal. Takoj za navlaženima MCC je torej karagenan, za njim saharoza in ostale PS, ki so približno enako stisljive.



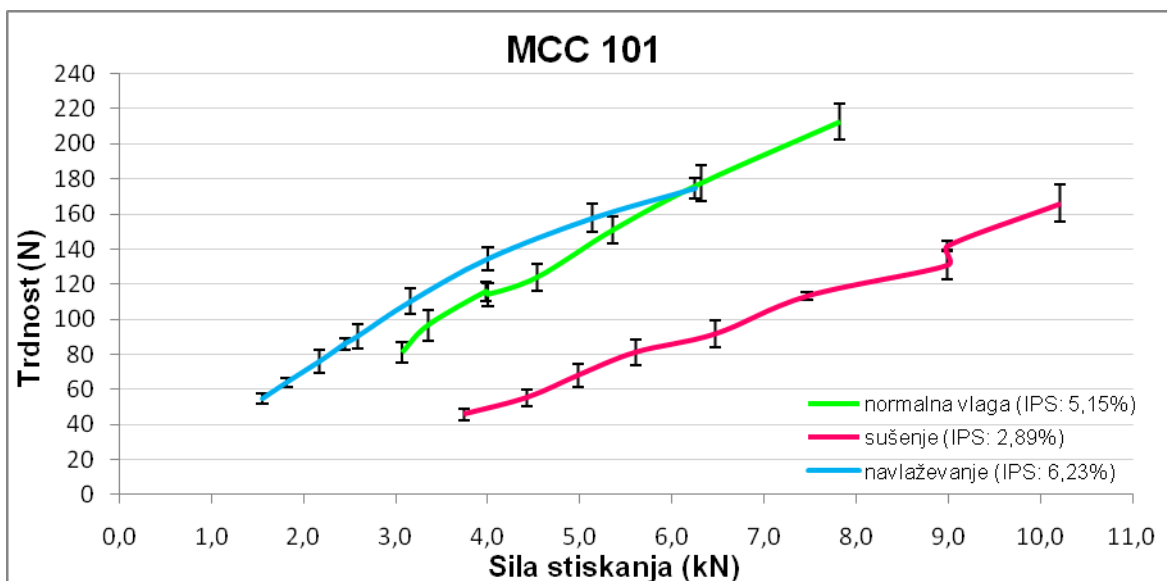
Slika 24: Vpliv sile stiskanja na trdnost tablet pri laktozi SR

Že omenjeni nepričakovani rezultati pri navlaževanju laktoze SR imajo posledično tudi precej neuporabne podatke o vrednosti stisljivosti. Laktoza SR je dobro stisljiva PS, kar kaže tudi nizka vrednost Carrovega indeksa in majhna elastična relaksacija po izmetu iz matrične vdolbine. Dobro pretočni sferični delci enakomerno polnijo matrično vdolbino, majhni kristali laktoze monohidrata, pomešani z brezvodno laktozo, se pod pritiskom zelo približajo, fragmentirajo in tvorijo trdne kompakte. Laktoza SR je zelo primerna za direktno tabletiranje. Iz slike 24 je razvidno zmanjšanje trdnosti tablet po sušenju. Po navlaževanju bi pričakovali višjo vsebnost vode in povečanje trdnosti tablet. Voda deluje namreč kot plastifikator in znižuje T_g , amorfni deli laktoze zato že prej kristalizirajo. Čeprav rezultati »navlaženega« vzorca kažejo nasprotno, so v skladu z vlago določeno z IPS. Večji je delež vode v zmesi, večja je trdnost tablet pri dani sili stiskanja.

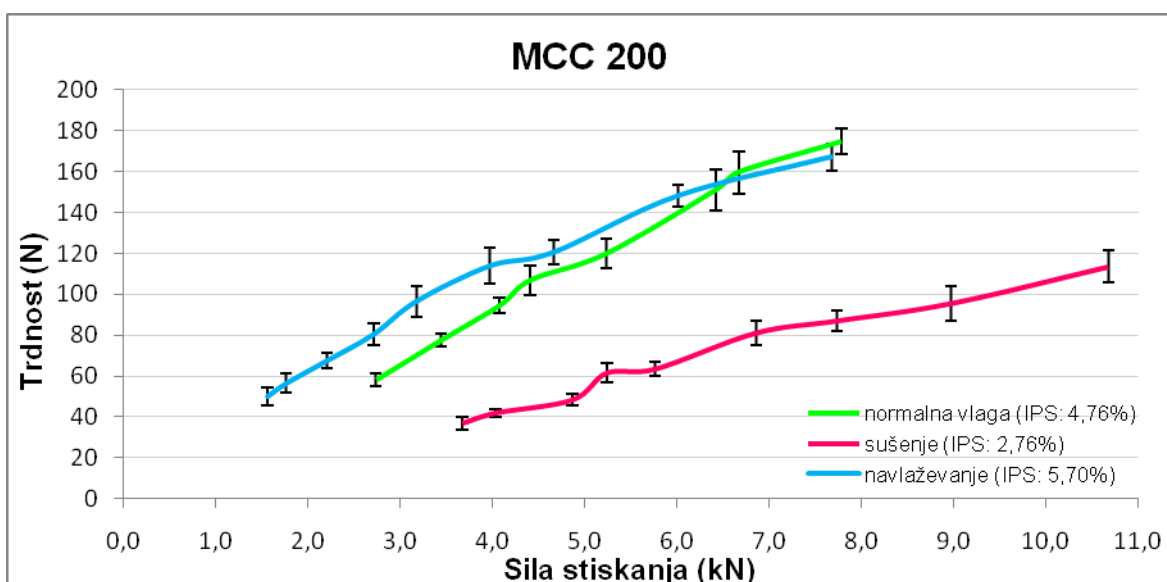


Slika 25: Vpliv sile stiskanja na trdnost tablet pri laktozi monohidrat

Precej nehigroskopska laktoza monohidrat je pri navlaževanju in sušenju izkazala minimalne spremembe vsebnosti vode (slika 25). Posledično so tudi spremembe trdnosti tablet pri enakih silah stiskanja neopazne. Glede na CI in nizko elastično relaksacijo sodi med bolj stisljive materiale, vendar za »sorodno« laktozo SR zaostaja. Delci so manjši in počasneje tečejo. Bolj kot za direktno tabletiranje je laktoza monohidrat primerna za predhodno obdelavo z vlažnim granuliranjem.



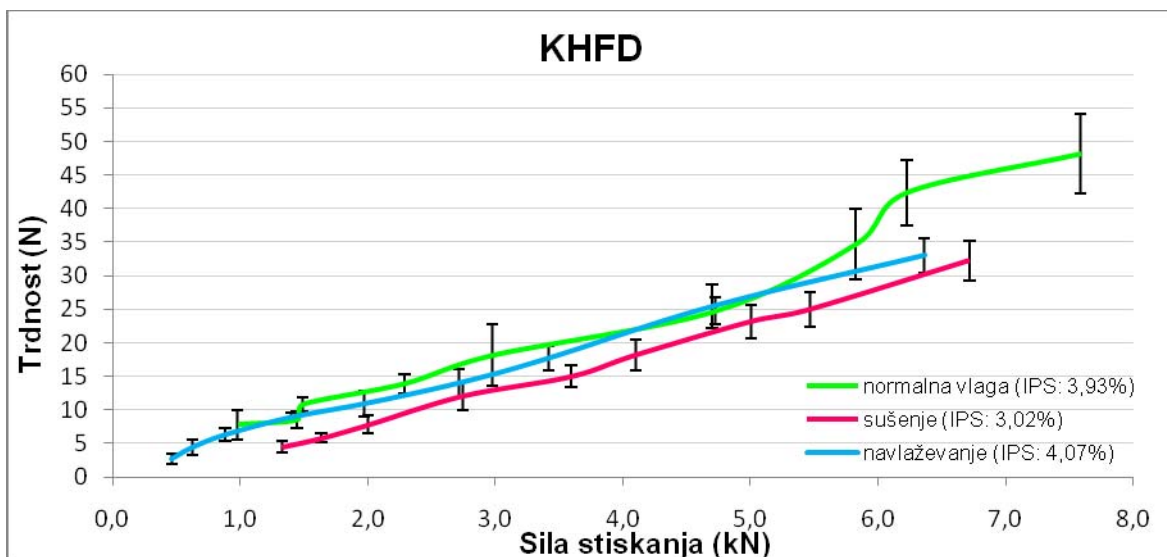
Slika 26: Vpliv sile stiskanja na trdnost tablet pri MCC 101



Slika 27: Vpliv sile stiskanja na trdnost tablet pri MCC 200

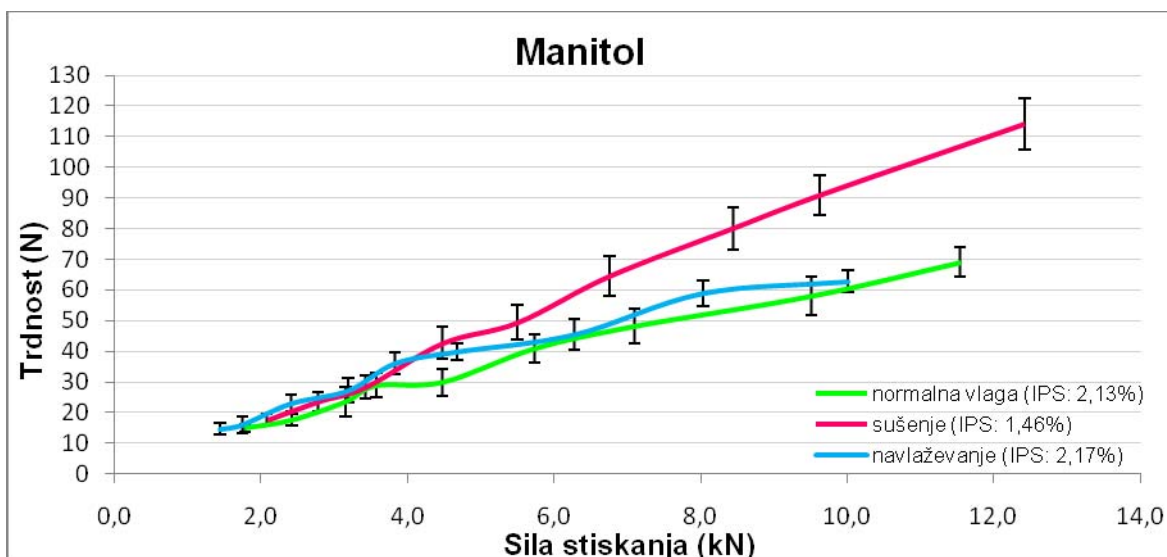
Med obravnavanimi PS ima najboljše stisljivostne lastnosti mikrokristalna celuloza, saj že pri nizki sili stiskanja dosega tablete visoke trdnosti. Pri stiskanju zmesi se delci plastično deformirajo in tvorijo trde kompakte. S sušenjem se trdnost tablet bistveno zmanjša, z navlaževanjem pa poveča. Voda deluje kot plastifikator na amorfne dele MCC in znižuje T_g . Snov se iz krhke in lomljive spremeni v bolj prožno in trdno. Amorfni predeli hitreje kristalizirajo, delci se močneje povežejo, tablete pa dosegajo večjo trdnost. Ne glede na vsebnost vode opazimo pri višjih tlakih zmanjšanje naklona premice, vendar pa plato še ni dosežen. Iz grafov odvisnosti trdnosti od sile stiskanja je razviden tudi vpliv velikosti delcev (slika 26,

slika 27). Pri stiskanju manjših delcev (MCC 101) dobimo trdnejše tablete kot pri stiskanju večjih (MCC 200). Vzrok je že omenjena večja specifična površina manjših delcev in s tem večja vezavna kapaciteta vode, hkrati pa se manjši delci pod pritiskom bolje prerazporedijo in tvorijo trdnejše tablete.



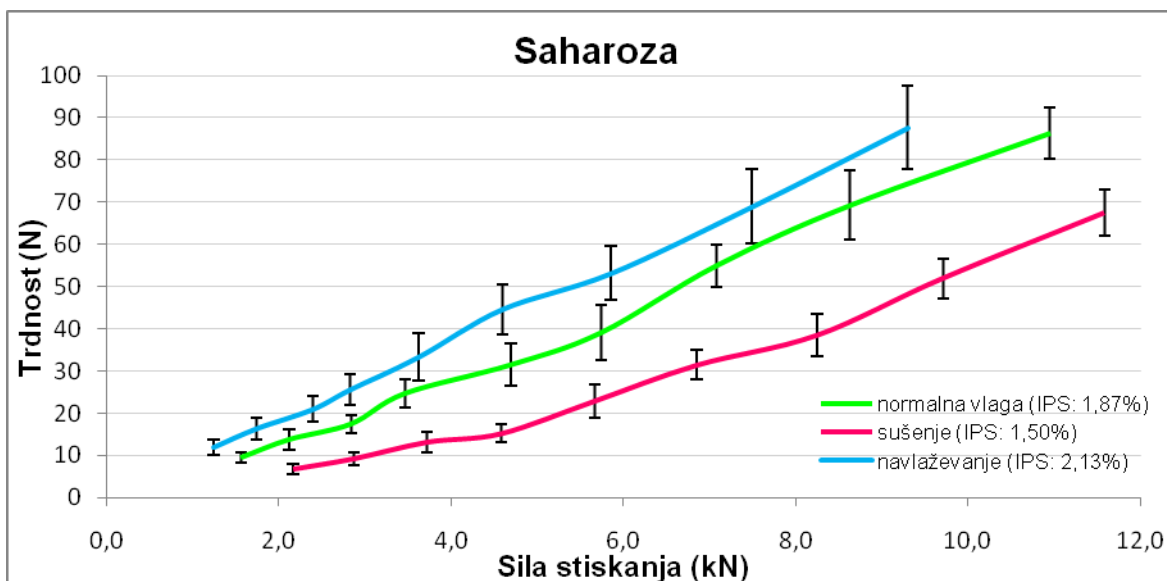
Slika 28: Vpliv sile stiskanja na trdnost tablet pri KHFD

Že pri določevanju vsebnosti vode smo ugotovili, da je KHFD najverjetneje med shranjevanjem izgubil kristalno vezano vodo. V nadaljevanju bomo zato govorili o brezvodni obliki (brezvodni kalcijev hidrogenfosfat - KHFB). V primerjavi z ostalimi obravnavanimi PS je KHFB slabše stisljiv. Pri sili stiskanja 7,0 kN, dobimo tablete, ki ne presegajo trdnosti 50 N, MCC 101 za primerjavo, doseže že 200 N. Z navlaževanjem KHFB se odstotek vezane vode minimalno poveša, trdnosti izdelanih tablet pa so nepričakovano nižje od tistih pri normalni vlagi. S sušenjem smo odstranili adsorbirano in morebitno zaostalo kristalno vodo. Drsilni učinek vode smo s tem zmanjšali, delci so se zato težje povezali, iz posušene zmesi pa smo dobili manj trdne tablete.



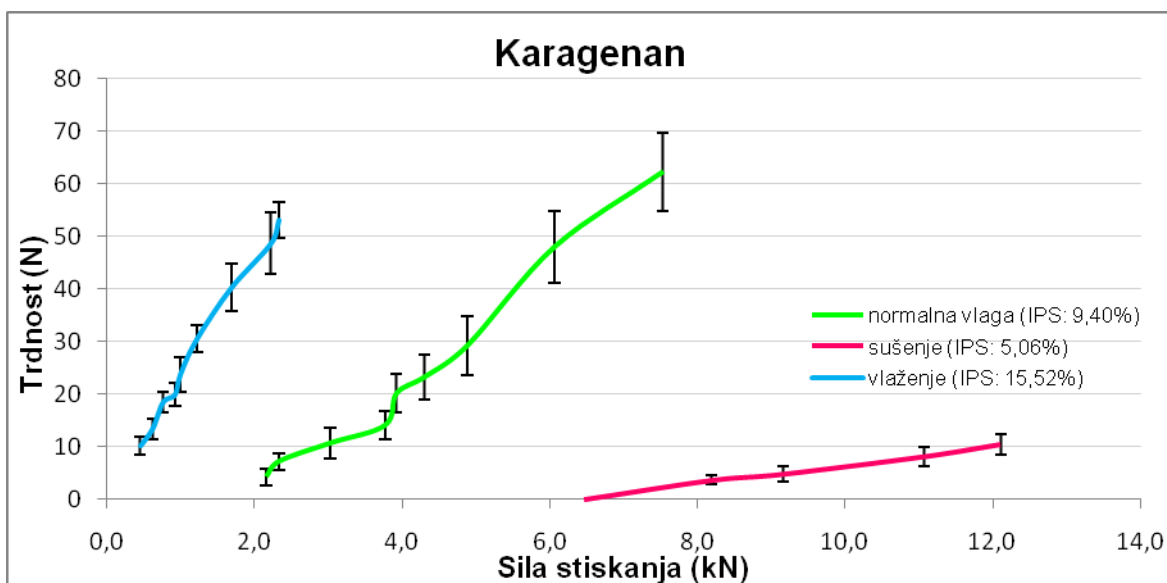
Slika 29: Vpliv sile stiskanja na trdnost tablet pri manitolu

Manitol je edini izmed sedmih obravnavanih PS, kljub zmanjšani vsebnosti vode, izboljšal stisljivost (slika 29). Ali je za ta pojav odgovoren polimorfen prehod, ne moremo biti povsem prepričani, saj je sprememba v vsebnosti vlage minimalna. Tovrstne termodinamične lastnosti materiala bi morali preiskati z diferenčno dinamično kalorimetrijo (DSC). Znano je, da ima D-manitol nizko temperaturo steklastega prehoda ($\approx 10^{\circ}\text{C}$), večinoma teži k bolj stabilnem kristaliziranem stanju (63). V našem eksperimentu se temperature nikoli niso spustile tako nizko. Pri izpostavitvi visoki relativni vlagi je najznačilnejši prehod δ oblike v bolj stabilno β , pri tem se poveča stisljivost snovi. Ta prehod bi se pri našem vzorcu lahko zgodil, saj je manitol pri navlaževanju privzel vodo, trdnost tablet pa se je pri tem nekoliko povečala. Pretvorba polimorfov zaradi povišanega tlaka pri tabletiranju je manj značilna (62). Pod pritiskom se manitol deformira večinoma plastično, pri tem je pomembna velikost delcev.



Slika 30: Vpliv sile stiskanja na trdnost tablet pri saharozi

Absorbirana voda deluje kot plastifikator, znižuje T_g , amorfni predeli saharoze zato počasi kristalizirajo, trdnost tablet pa s tem narašča. Potencialni plato na grafu »sila stiskanja-trdnost« bi pomenil konec kristalizacije. Nasprotno se pri sušenju stisljivost saharoze zmanjšuje (slika 30). PS je pri obravnavanih vsebnosti vode relativno dobro stisljiva, kar potrjujejo tudi nizek Carrov indeks ter majhna elastična relaksacija. Saharoza je primerna za direktno tabletiranje.



Slika 31: Vpliv sile stiskanja na trdnost tablet pri karagenanu

Karagenan kappa je med obravnavanimi PS najbolj higroskopen. Spreminjanje vezane vode pa vpliva tudi na njegove stisljivostne lastnosti (slika 31). Pod tlakom se karagenan pretežno elastično deformira, kar kažejo tudi visoke vrednosti

indeksa elastične relaksacije (priloga 2). Takšne lastnosti so s stališča proizvodnje tablet problematične, saj lahko pride do laminacije tablet ali nastanka kapic. Pri nižjih silah so bile izdelane tablete zelo krhke in lomljive, še posebej pri sušenih vzorcih. Pri večji vsebnosti vlage so se delci zelo dobro povezovali, saj premica odvisnosti trdnosti tablet od sile stiskanja, strmo narašča. Visoke vrednosti CI in velik delež elastične relaksacije po izmetu iz matrične vdolbine pričajo o slabši stisljivosti karagenana, še posebej pri zmanjšanju vsebovane vode. Izmed sedmih PS je karagenan najbolj občutljiv na spremembo vsebnosti vlage, kar se kaže v trdnosti in obstojnosti izdelanih tablet. Pri shranjevanju moramo zato upoštevati visoko higroskopskost karagenana in preprečiti izmenjavo vode z okolico.

Predlog za nadaljnje raziskovanje

Poleg podanih ugotovitev ostaja odprto vprašanje, kaj se je dejansko dogajalo pri navlaževanju laktoz. Ponovitev tega dela poskusa bi zagotovo pripomogla k rešitvi vprašanja. Prav tako bi z DSC analizo potrdili ali ovrgli polimorfni prehod manitola. Z določitvijo pravih gostot zmesi pa bi stisljivost lahko prikazali tudi s Heckelovim diagramom. Kljub nekaterim uporabnim izsledkom te diplomske naloge, bi bilo raziskavo smiselno nadaljevati in morda razširiti tehnološke procese (vključiti granuliranje, oblaganje) z namenom ovrednotenja vpliva vsebnosti vlage na izbrane PS tudi pri drugih postopkih izdelave.

5. SKLEP

Zaključimo lahko, da navlaževanje in sušenje različno vplivata na obravnavane PS. Stisljivost se je tako pri nekaterih zmanjšala, pri drugih pa povečala.

- Laktoza SR in laktoza monohidrat imata podobne pretočne čase in nasipne kote, glede na CI in HR, pa ju uvrščamo med dobre oz. odlične pretočne snovi. S sušenjem smo vsebnost vode zmanjšali le za nekaj odstotkov, posledica tega je bila zmanjšanje trdnost tablet. Kljub temu imata obe laktozi nizek CI in majhno ER in sta dobro stisljivi PS.
- MCC ima odlično stisljivost, ki se s sušenjem nekoliko zmanjša, z navlaževanjem pa poveča. Pri višjih tlakih je delež ER nekoliko višji (>60%). Manjši delci so bolj stisljivi (MCC 101), saj imajo večjo specifično površino in se pod tlakom bolje razporedijo. V primerjavi z večjimi delci (MCC 200) pa so tudi bolj kohezivni in slabše pretočni.
- Dolgotrajno shranjevanje je pri KHFD povzročilo izgubo kristalne vode. Pri sušenju in navlaževanju se je vsebnost vode le rahlo spremenila. Pretočnost se je s sušenjem malo povečala, presenetljivo pa se je izboljšala tudi z navlaževanjem. KHFB je slabše stisljiv, kar potrjuje tudi precej visok delež ER. S sušenjem se je trdnost tablet zmanjšala, nepričakovano je bil učinek enak tudi pri zvišani vsebnosti vlage.
- Stisljivost manitola se je tako po sušenju kot po navlaževanju izboljšala. Pretočni čas in nasipni kot ter CI in HR kažejo na odlično pretočnost, ne glede na vsebnost vode. Ta se je pri izpostavljenosti visoki RV minimalno povečala, pri sušenju pa se je vsebnost zmanjšala za kar 30% glede na normalne pogoje. Manitol je precej higroskopen in povprečno stisljiv v primerjavi z ostalimi PS.
- Nizek CI in majhna ER kažeta na dobro stisljivost saharoze, trdnost izdelanih tablet v odvisnosti od tlaka stiskanja pa jo uvrščata za MCC in laktozo SR.

Večja vsebnost vode stisljivost poveča, manjša pa zmanjša. Pretočne lastnosti se s sušenjem izboljšajo.

- Karagenan kappa je izmed obravnavanih PS najbolj higroskopen. Izdelane tablete so bile po sušenju zelo krhke in krušljive. Z navlaževanjem smo vsebnost vode močno povečali (>60% glede na normalne pogoje), s tem se je opazno povečala stisljivost materiala (takoj za MCC), zmanjšala pa krušljivost. Zaradi signifikantne občutljivosti na vlago oz. sušenje, moramo primerno prilagoditi pogoje shranjevanja in pogoje tehnoloških postopkov. Slaba pretočnost pa ima za posledico opazno večje variranje mas izdelanih tablet.

Vse pridobljene ugotovitve nam lahko služijo za napoved obnašanja PS pri različnih pogojih shranjevanja, kot opredelitev higroskopsnosti posameznih materialov, spremembe pretočnih lastnosti po vezavi ali izgubi vode in ne nazadnje za načrtovanje želenih tablet. Povezava med vsebnostjo vode in stisljivostjo zmesi posamezne PS lahko pomaga pri doseganju želenih trdnosti tablet. Orientiramo se lahko, za koliko moramo snov posušiti ali navlažiti, da bomo dobili tablete ustrezne trdnosti ali pa, kakšno silo stiskanja bomo pri določeni vsebnosti vode potrebovali za doseganje določene trdnosti tablet.

6. LITERATURA

1. Jivraj M, Martini LG, Thomson CM. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical science & technology today*. 2000 Feb;3(2):58–63.
2. Parmar J, Rane M. Tablet formulation design and manufacture: oral immediate release application introduction. 2009;41(4):21–9.
3. Airaksinen S, Karjalainen M, Shevchenko A, Westermarck S, Leppänen E, Rantanen J, et al. Role of water in the physical stability of solid dosage formulations. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2005 Oct;94(10):2147–65.
4. European pharmacopeia, 7th Ed. Council of Europe: Strasbourg, France; 2011.
5. Odeku OA. Tablet evaluation tests [Internet]. *Pharmaceutical Information, Articles and Blogs*. 2008 [cited 2012 Sep 27]. Available from: <http://www.pharmainfo.net/ebooks/tablet-evaluation-tests>
6. Qureshi SA. Tablet testing. In: Swarbrick J, editor. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd Ed. 2007. p. 3707–16.
7. Gwozdz G. A perfect formulation. *Pharmaceutical Formulation & Quality*. 2009;11(2).
8. Bevc B. Slovenska farmacevtska terminologija na področju pomožnih snovi, diplomska naloga. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana; 2010.
9. Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco*. 2003 Aug;58(8):541–50.
10. Lee B-J. Pharmaceutical preformulation: physicochemical properties Of excipients and powders and tablet characterization. In: Gad SC, editor. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook*. Cary, North Carolina; 2008. p. 881–931.
11. Pifferi G, Santoro P, Pedrani M. Quality and functionality of excipients. *Il Farmaco*. 1999;54(1-2):1–14.
12. Alderborn G. Tablets and compaction. In: Aulton M, editor. *Pharmaceutics: The science of dosage form design*, Second edition. 2002. p. 397–440.
13. Nedeljković M. Povezava med površinsko energijo in pretočnimi lastnostmi vzorcev klaritromicina, diplomska naloga. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana; 2005.

14. Alderborn G. Powder flow. In: Aulton M, editor. *Pharmaceutics: The science of dosage form design*. 2002. p. 197–210.
15. Zupančič V. Karakterizacija različnih polimorfnih oblik, hidratov in soli nekaterih zdravilnih učinkovin, doktorska disertacija. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana; 2010.
16. Santl M. Vpliv načina aglomeriranja trdnih delcev na proces stiskanja in lastnosti tablet, doktorska disertacija. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana; 2012.
17. Module 3 characteristics of particles - size distribution basic concepts in environmental sciences APTI USEPA [Internet]. [cited 2013 Jan 13]. Available from: <http://www.epa.gov/eogapti1/bces/module3/index.htm>
18. Planinšek O, Srčič S. 1.vaja: Določanje gostote tekočin in praškastih trdnih snovi. Vaje iz fizikalne farmacije. Navodila za vaje pri predmetu fizikalna farmacija. Ljubljana; 2006.
19. Bulk density and tapped density of powders. US Pharmacopoeia XXXV, The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD. 2012.
20. Lanz M. Pharmaceutical powder technology: towards a science based understanding of the behavior of powder systems. Basel; 2006. p. 110–21.
21. Rabzelj J. Proučevanje pretočnih lastnosti zmesi praškov z različnimi velikostnimi razredi delcev, diplomska naloga. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana; 2011.
22. Schulze D. Flow properties of powders and bulk solids. *Stress The International Journal on the Biology of Stress*. 2006;1(Figure 1):1–21.
23. Airaksinen S. Role of excipients in moisture sorption and physical stability of solid pharmaceutical formulations, academic dissertation. Faculty of Pharmacy of the University of Helsinki.; 2005. p. 1–30.
24. Dawoodbhai S, Rhodes C. The effect of moisture on powder flow and on compaction and physical stability of tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1989;15(10):1577–600.
25. Dalton CR, Hancock BC. Processing and storage effects on water vapor sorption by some model pharmaceutical solid dosage formulations. *International Journal of Pharmaceutics*. 1997 Mar;156(2):143–151(9).
26. Water–solid interactions in pharmaceutical systems. The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD.
27. Nokhodchi A. An overview of the effect of moisture on compaction and compression. *Pharmaceutical Technology*. 2005;29(1):46–66.

28. Emery E, Oliver J, Pugsley T, Sharma J, Zhou J. Flowability of moist pharmaceutical powders. *Powder Technology*. Elsevier B.V.; 2009 Feb;189(3):409–15.
29. Elkhider N, Chan KLA, Kazarian SG. Effect of moisture and pressure on tablet compaction studied with FTIR spectroscopic imaging. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2006;96(2):351–60.
30. Zhuikova NN, Sablina OS, Gavrilov AS. Effects of moisture on the pressing of pharmaceutical powders. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2009 May 6;43(1):62–4.
31. Palmieri GF, Joiris E, Bonacucina G, Cespi M, Mercuri A. Differences between eccentric and rotary tablet machines in the evaluation of powder densification behaviour. *International journal of pharmaceutics*. 2005 Jul 14;298(1):164–75.
32. What is rotary press? [Internet]. [cited 2013 Jun 1]. Available from: http://www.kikusui.com/en/pro_info/tabpress.asp
33. Armstrong NA. Tablet manufacture. In: Swarbrick J, editor. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd Ed. 2007. p. 3653–72.
34. Wray PE. The physics of tablet compaction revisited. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1992;18(6-7):627–58.
35. Nystrom C, Alderborn G, Duberg M. Bonding surface area and bonding mechanism-two important factors for the understanding of powder compactability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1993;19(17-18):2143–96.
36. Zupančič Božič D. Optimizacija tabletiranja na osnovi študija plastično-elastičnih lastnosti, doktorska disertacija. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana; 2008.
37. Odeku OA. The compaction of pharmaceutical powders. *Pharmaceutical Reviews*. 2007;5(2).
38. Bunjevac M, Vrečer F, Ilič I, Baumgartner S. Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje. *Farmacevtski vestnik*. 2009;60(6):293–352.
39. Sebhatu T, Ahlneck C, Alderborn G. The effect of moisture content on the compression and bond-formation properties of amorphous lactose particles. *International journal of pharmaceutics*. 1997;146:101–14.
40. McCormick D. Evolutions in direct compression. *Pharmaceutical Technology*. 2005;52–62.

41. Meeus L. Direct compression versus granulation. *Pharmaceutical Technology Europe*. 2011;23(3):21.
42. Armstrong NA. Tablet manufacture by direct compression. In: Swarbrick J, editor. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd Ed. p. 3673–83.
43. Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Fenton ME. *Handbook of pharmaceutical excipients*, sixth edition. Washington DC: Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association; 2009.
44. Gohel MC, Jogani PD. A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences* □: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques. 2005 Jan;8(1):76–93.
45. Specification Q. Microcrystalline Cellulose [Internet]. [cited 2013 Mar 13]. Available from: <http://www.plmpharm.com/jyfle7.pdf>
46. Doldán C, Souto C, Concheiro A, Martínez-Pacheco R, Gómez-Amoza JL. Dicalcium phosphate dihydrate and anhydrous dicalcium phosphate for direct compression: A comparative study. *International journal of* 1995;124(1):69–74.
47. Mannitol [Internet]. [cited 2013 Mar 16]. Available from: <http://www.drugs.com/inactive/mannitol-142.html>
48. Imeson AP. Carrageenan. FMC Corporation (UK) Ltd,. 88–102.
49. Popescu C, Iordan M, Cristian B. Structure and properties of carragenan. Valahia University of Târgoviște. 2007;
50. Arosil® 200 VV Pharma, Technical information, Evonik Degussa GmbH. 2003 p. 1–14.
51. Pihlar B. Avtomatizirana analiza, seminar. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo; 2005. p. 1–18.
52. Muhr HJ, Rohner R. Good titration practise in Karl Fischer titration, Mettler Toledo. 2011.
53. Bruttel P, Schlink R. Water Determination by Karl Fischer Titration Water Determination by Karl Fischer Titration. *Metrohm*. 2011;(3):1–80.
54. Picker KM. Time dependence of elastic recovery for characterization of tableting materials. *Pharmaceutical development and technology*. 2001 Jan;6(1):61–70.
55. M. Picker - Freyer K. Tablet production systems. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook*. Martin - Luther - University Halle - Wittenberg,

- Institute of Pharmacy, Division of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Halle/Saale, Germany; 2008. p. 1053–99.
56. Karl Fischer Theory - overview of variations [Internet]. Sigma-Aldrich. [cited 2013 Apr 1]. Available from: <http://www.sigmaaldrich.com/analytical-chromatography/titration/hydranal/learning-center/theory/overview-of-variations.html>
 57. DFE Pharma. Lactose - some basic properties and characteristics.
 58. Listiophadi Y, Hourigan JA, Sleight RW, Steele RJ. Moisture sorption, compressibility and caking of lactose polymorphs. *International journal of pharmaceutics*. 2008 Jul 9;359(1-2):123–34.
 59. Sebhathu T, Elamin AA, Ahlneck C. Effect of moisture sorption on tableting characteristics of spray dried (15% amorphous) lactose. *Pharmaceutical Research*. Springer; 1994;11(9):1233–8.
 60. Sun CC. Mechanism of moisture induced variations in true density and compaction properties of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008;346(1-2):93–101.
 61. Miyazaki T, Sivaprakasam K, Tantry J, Suryanarayanan R. Physical characterization of dibasic calcium phosphate dihydrate and anhydrate. *J Pharm sci*. 2009;98(3):905–16.
 62. Yoshinari T, Forbes RT, York P, Kawashima Y. Moisture induced polymorphic transition of mannitol and its morphological transformation. *Int J Pharm*. 2002 Oct 24;247(1-2):69–77.
 63. Devi S, Williams DR, Heng J. Crystallisation behaviour of D-mannitol as a function of temperature and relative humidity. *Surfaces and Particle Engineering Laboratory, Department of Chemical Engineering, Imperial College London*; 2008.
 64. Mînea LA, Mehta R, Kallam M, Farina JA, Deorkar N. Evaluation and characteristics of a new direct compression performance excipient. *Pharmaceutical Technology*. 2011;35(3):2–8.
 65. Hickey AJ, Mansour HM, Telko MJ, Xu Z, Smyth HDC, Mulder T, et al. Physical characterization of component particles included in dry powder inhalers. II. dynamic characteristics. *Wiley InterScience*. 2007;96(5):1302–19.
 66. Al-Achi A, Gupta MR, Stagner WC. Tablet production design. *Integrated Pharmaceutics: applied preformulation, product design, and regulatory science*. 2013. p. 215–318.

67. Schmidt PC, Herzog R. Calcium phosphates in pharmaceutical tableting. *Pharmacy World & Science*. 1993 Mar;15(3):116–22.
68. DFE Pharma. Directly compressible lactose.
69. Narayan P, Hancock BC. The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Materials Science and Engineering: A*. 2003 Aug;355(1-2):24–36.
70. Picker KM. The use of carrageenan in mixture with microcrystalline cellulose and its functionality for making tablets. *Eur J Pharm Biopharm*. 1999;48(1):27–36.

7. PRILOGE

PRILOGA 1: Enakomernost mase za posamezno serijo tablet

Laktoza SR										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	m _{povp.}	249,3	248,3	249,1	250,0	250,2	250,1	250,9	250,1	251,5
	m _{min.}	245	243	240	246	247	245	240	241	247
	m _{max.}	255	259	255	255	253	253	256	258	258
	RSD (%)	0,76	1,34	1,31	0,86	0,64	0,76	1,28	1,24	0,94
sušenje	m _{povp.}	249,8	250,7	249,0	250,4	250,1	249,9	250,1	250,2	251,5
	m _{min.}	241	245	245	245	242	246	244	245	245
	m _{max.}	255	258	253	255	257	255	257	259	258
	RSD (%)	1,36	1,34	0,89	0,97	1,27	0,94	1,38	1,34	1,36
navlaževanje	m _{povp.}	248,2	249,2	249,0	249,2	249,1	249,0	249,0	249,2	248,7
	m _{min.}	243	244	243	245	247	243	243	244	244
	m _{max.}	253	255	253	253	252	254	252	252	254
	RSD (%)	0,89	0,97	0,92	0,82	0,60	1,05	0,87	0,83	0,92
Laktoza monohidrat										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	m _{povp.}	249,6	250,0	250,9	249,7	250,1	249,7	250,3	249,3	250,5
	m _{min.}	247	245	246	244	246	248	247	240	245
	m _{max.}	252	257	258	252	253	252	253	254	258
	RSD (%)	0,56	0,99	1,08	0,82	0,68	0,40	0,58	1,39	1,34
sušenje	m _{povp.}	250,5	250,5	249,6	249,6	250,1	249,5	250,2	250,0	250,4
	m _{min.}	245	245	242	246	244	244	246	245	244
	m _{max.}	256	256	254	252	254	254	253	254	255
	RSD (%)	0,93	0,99	1,06	0,63	0,90	0,96	0,71	0,92	0,99
navlaževanje	m _{povp.}	247,9	248,4	249,3	248,8	248,6	249,1	249,4	249,5	249,3
	m _{min.}	242	240	245	242	243	246	244	246	243
	m _{max.}	252	253	253	252	252	252	257	252	252
	RSD (%)	1,06	1,19	0,71	0,98	0,96	0,63	1,12	0,73	0,88
MCC 101										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	m _{povp.}	250,6	250,9	251,4	251,5	249,4	250,6	250,6	250,4	
	m _{min.}	246	246	248	244	243	245	242	245	
	m _{max.}	255	256	257	259	258	256	257	257	
	RSD (%)	0,94	1,01	1,03	1,31	1,35	1,17	1,51	1,32	
sušenje	m _{povp.}	250,1	251,5	251,1	250,0	250,4	249,7	250,2	249,4	249,0
	m _{min.}	244	247	244	244	245	243	245	242	243
	m _{max.}	255	255	258	259	255	253	258	254	254
	RSD (%)	1,07	0,94	1,28	1,47	1,03	0,98	1,14	1,11	1,21
navlaževanje	m _{povp.}	248,5	249,1	249,1	248,2	247,1	248,7	247,1	248,2	248,5
	m _{min.}	242	243	242	242	240	241	241	241	240
	m _{max.}	253	255	253	253	253	252	252	252	253

	RSD (%)	1,04	1,20	1,15	1,06	1,19	1,15	1,14	1,05	1,24
MCC 200										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	m _{povp.}	250,2	250,5	250,8	249,5	249,7	250,7	250,1	250,1	
	m _{min.}	248	249	249	247	247	248	248	248	
	m _{max.}	254	255	255	252	252	254	253	254	
	RSD (%)	0,68	0,63	0,50	0,56	0,55	0,66	0,67	0,61	
sušenje	m _{povp.}	250,5	250,2	250,3	250,4	250,5	250,7	250,3	249,8	250,1
	m _{min.}	245	246	248	244	248	248	248	246	242
	m _{max.}	255	255	253	256	255	255	254	255	256
	RSD (%)	0,97	0,98	0,55	1,09	0,70	0,76	0,81	0,85	1,48
navlaževanje	m _{povp.}	249,6	249,4	249,2	249,6	251,0	249,8	248,4	249,2	249,4
	m _{min.}	243	242	242	246	248	243	242	245	245
	m _{max.}	254	253	254	252	258	254	251	252	252
	RSD (%)	1,06	0,92	1,12	0,57	0,95	1,02	0,90	0,90	0,80
KHFD										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	m _{povp.}	247,7	247,5	247,4	248,0	250,4	251,8	250,6	250,7	250,3
	m _{min.}	240	239	240	241	247	248	245	248	247
	m _{max.}	253	253	251	257	255	258	258	255	255
	RSD (%)	1,28	1,60	1,14	1,69	1,05	1,04	1,25	0,93	0,87
sušenje	m _{povp.}	250,0	248,9	249,6	249,6	249,1	250,7	249,2	250,0	250,0
	m _{min.}	247	244	246	245	243	242	243	245	247
	m _{max.}	253	252	253	254	253	256	253	255	254
	RSD (%)	0,66	0,94	0,72	0,87	1,12	1,37	1,01	0,98	0,67
navlaževanje	m _{povp.}	249,4	249,8	248,9	248,0	249,3	249,9	249,3	249,5	251,2
	m _{min.}	242	244	244	240	245	244	241	244	246
	m _{max.}	253	254	253	252	253	255	253	255	258
	RSD (%)	1,11	0,91	1,02	1,11	0,87	1,12	1,12	1,10	1,19
Manitol										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	m _{povp.}	250,4	250,6	251,7	249,8	248,7	250,4	250,6	251,2	249,2
	m _{min.}	246	244	248	244	242	243	246	248	243
	m _{max.}	255	258	260	255	252	257	256	258	255
	RSD (%)	0,77	1,26	1,13	1,08	0,97	1,13	1,03	1,05	1,31
sušenje	m _{povp.}	250,7	248,9	249,4	249,5	250,1	250,5	251,2	250,5	249,8
	m _{min.}	245	246	244	245	245	248	249	244	248
	m _{max.}	255	252	252	253	255	256	255	257	253
	RSD (%)	0,87	0,60	0,75	0,73	0,89	0,84	0,70	1,18	0,53
navlaževanje	m _{povp.}	249,1	248,6	249,4	250,2	247,8	248,8	247,9	248,4	247,9
	m _{min.}	243	239	244	244	239	243	240	239	243
	m _{max.}	255	254	254	255	255	254	252	254	252
	RSD (%)	1,34	1,54	1,11	1,28	1,49	1,21	1,21	1,53	1,05

Saharoza										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	m _{povp.}	248,9	250,6	249,3	249,5	250,5	249,6	249,8	250,1	250,9
	m _{min.}	243	246	245	241	244	244	243	246	245
	m _{max.}	255	258	253	255	257	256	254	253	254
	RSD (%)	1,17	1,33	0,81	1,32	1,39	1,08	1,17	0,64	0,80
sušenje	m _{povp.}	251,3	249,4	249,4	250,5	250,4	249,9	250,8	249,9	249,7
	m _{min.}	247	245	242	246	248	246	246	247	244
	m _{max.}	257	252	258	255	254	252	257	253	256
	RSD (%)	1,01	0,78	1,54	1,01	0,67	0,74	1,13	0,66	1,08
navlaže- vanje	m _{povp.}	246,7	248,1	249,1	247,8	248,5	249,0	249,4	249,0	249,7
	m _{min.}	239	242	243	240	243	245	244	244	245
	m _{max.}	253	252	253	253	253	253	253	253	254
	RSD (%)	1,21	1,15	1,02	1,22	1,08	0,76	1,03	1,06	0,99
Karagenan										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	m _{povp.}	249,4	251,6	251,7	250,9	248,6	250,2	250,3	252,1	249,8
	m _{min.}	241	246	246	247	243	244	244	246	244
	m _{max.}	256	260	259	258	254	255	256	260	256
	RSD (%)	1,40	1,43	1,44	1,31	1,23	1,19	1,20	1,36	1,19
sušenje	m _{povp.}	247,2	248,5	248,2	251,2	250,7				
	m _{min.}	239	240	242	245	244				
	m _{max.}	258	255	255	259	256				
	RSD (%)	1,99	1,66	1,34	1,45	1,43				
navlaže- vanje	m _{povp.}	248,7	248,3	249,2	250,7	248,4	249,6	247,6	248,7	250,9
	m _{min.}	243	240	245	245	242	245	243	241	243
	m _{max.}	254	254	256	258	253	254	252	254	259
	RSD (%)	1,22	1,18	1,09	1,56	1,34	1,15	1,17	1,47	1,68

m_{povp.} - povprečna masa tablete, m_{min.} - najnižja masa tablete, m_{max.} - najvišja masa tablete

PRILOGA 2: Indeks aksialne in radialne elastične relaksacije

Laktoza SR										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	sila stiskanja (kN)	3,97	4,36	5,34	6,08	7,52	8,85	10,47	12,43	14,77
	razmik pečatov	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7	1,6
	trdnost tablet (N)	33,4	33,4	33,4	33,4	33,4	33,4	33,4	33,4	33,4
	ER _A (%)	47,8	51,1	52,6	56,8	59,8	64,5	69,8	75,9	83,0
	ER _R (%)	1,06	1,18	1,01	1,02	1,00	0,87	0,88	0,99	0,93
sušenje	sila stiskanja (kN)	2,68	3,77	4,05	5,18	5,85	7,23	8,91	10,50	12,84
	razmik pečatov	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7
	trdnost tablet (N)	18,4	27,3	32,4	43,7	49,6	61,6	84,4	98,3	129,7
	ER _A (%)	48,4	48,4	51,4	55,0	58,5	62,2	65,1	70,2	77,0
	ER _R (%)	0,68	0,96	0,92	0,82	0,96	0,91	0,94	0,66	0,87
navlaže- vanje	sila stiskanja (kN)	1,64	2,24	3,01	3,20	3,81	4,72	5,65	7,01	8,88
	razmik pečatov	2,6	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8
	trdnost tablet (N)	10,3	14,9	22,6	21,1	29,1	35,8	43,4	60,5	70,9
	ER _A (%)	43,5	43,6	45,3	51,2	54,8	58,2	61,5	65,6	74,7
	ER _R (%)	1,03	0,71	0,86	0,73	0,82	0,94	0,97	0,89	0,81
Laktoza monohidrat										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	sila stiskanja (kN)	2,48	2,75	3,43	4,51	5,53	6,65	8,17	9,76	11,00
	razmik pečatov	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7
	trdnost tablet (N)	10,2	11,7	14,7	20,7	29,6	35,9	51,7	65,4	82,5
	ER _A (%)	42,3	47,5	50,0	52,0	56,1	60,2	64,2	69,1	75,3
	ER _R (%)	0,96	0,77	0,94	0,97	0,94	0,81	0,99	0,88	0,87
sušenje	sila stiskanja (kN)	2,48	2,75	3,43	4,51	5,53	6,65	8,17	9,76	11,00
	razmik pečatov	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7
	trdnost tablet (N)	12,7	18,8	21,4	28,9	29,6	39,5	55,4	76,7	94,2
	ER _A (%)	42,3	47,5	50,0	52,0	56,1	60,2	64,2	69,1	75,3
	ER _R (%)	0,96	0,77	0,94	0,97	0,94	0,81	0,99	0,88	0,87
navlaže- vanje	sila stiskanja (kN)	1,32	1,60	2,72	3,28	3,32	4,16	5,47	6,85	8,82
	razmik pečatov	2,6	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8
	trdnost tablet (N)	5,9	7,3	11,1	15,4	17,7	20,6	29,5	43,1	54,8
	ER _A (%)	43,1	44,7	44,9	47,3	53,6	58,2	59,8	64,8	69,6
	ER _R (%)	0,96	0,61	0,66	0,80	0,89	0,77	0,88	0,83	0,80
MCC 101										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	sila stiskanja (kN)	3,07	3,36	3,98	4,00	4,54	5,36	6,32	7,82	
	razmik pečatov	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	
	trdnost tablet (N)	80,8	96,6	115,7	114,0	123,9	150,9	177,5	212,5	
	ER _A (%)	49,2	50,3	53,9	57,9	62,8	65,2	69,2	72,3	
	ER _R (%)	1,18	1,27	1,12	1,09	1,01	0,92	0,88	0,82	

sušenje	sila stiskanja (kN)	3,74	4,43	4,98	5,61	6,47	7,47	8,99	8,99	10,22
	razmik pečatov	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7
	trdnost tablet (N)	45,8	55,3	68,0	81,2	91,7	113,3	131,0	141,9	166,1
	ER _A (%)	56,2	58,2	60,1	62,6	67,0	70,7	73,2	78,1	83,9
	ER _R (%)	1,48	1,79	1,44	1,46	1,39	1,34	1,28	1,13	1,22
navlaže- vanje	sila stiskanja (kN)	1,56	1,82	2,18	2,45	2,59	3,16	4,00	5,14	6,25
	razmik pečatov	2,6	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8
	trdnost tablet (N)	54,8	64,0	76,1	86,1	90,2	110,1	134,4	157,5	174,5
	ER _A (%)	45,3	47,4	48,9	52,3	54,6	59,0	60,2	62,7	68,3
	ER _R (%)	0,64	0,77	0,92	0,91	0,92	1,03	0,77	0,64	0,53
MCC 200										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	sila stiskanja (kN)	2,74	3,45	4,08	4,42	5,24	6,43	6,68	7,79	
	razmik pečatov	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2	1,9	1,8	
	trdnost tablet (N)	58,1	77,6	94,5	106,9	119,9	151,0	159,7	174,6	
	ER _A (%)	54,1	53,3	55,4	57,2	59,6	61,5	68,2	72,9	
	ER _R (%)	1,22	1,18	1,19	1,11	0,94	0,83	0,97	0,92	
sušenje	sila stiskanja (kN)	3,68	4,04	4,87	5,25	5,77	6,86	7,74	8,98	10,68
	razmik pečatov	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7
	trdnost tablet (N)	36,9	42,0	48,4	61,6	63,5	81,1	87,0	95,5	113,4
	ER _A (%)	56,3	56,8	59,8	61,0	68,0	70,6	73,6	79,2	85,8
	ER _R (%)	1,58	1,30	1,37	1,22	1,29	1,20	1,17	1,11	1,16
navlaže- vanje	sila stiskanja (kN)	1,57	1,77	2,22	2,72	3,18	3,98	4,67	6,02	7,68
	razmik pečatov	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7
	trdnost tablet (N)	50,0	56,4	67,6	80,5	96,5	113,8	120,5	148,1	167,1
	ER _A (%)	50,6	52,0	52,7	54,2	58,1	59,5	63,4	68,1	74,0
	ER _R (%)	0,88	0,96	0,86	0,84	1,54	0,76	0,56	0,48	0,44
KHFD										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	sila stiskanja (kN)	0,98	1,45	1,49	2,29	2,98	4,73	5,83	6,23	7,59
	razmik pečatov	2,2	2,1	2,0	1,8	1,7	1,6	1,5	1,4	1,3
	trdnost tablet (N)	7,8	8,5	10,9	13,9	18,1	24,7	34,7	42,4	48,2
	ER _A (%)	48,0	48,4	53,5	63,2	65,6	67,9	73,6	83,6	95,3
	ER _R (%)	0,63	0,79	0,63	0,81	0,79	0,83	0,77	0,79	0,72
sušenje	sila stiskanja (kN)	0,98	1,45	1,49	2,29	2,98	4,73	5,83	6,23	7,59
	razmik pečatov	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7	1,6	1,5	1,4
	trdnost tablet (N)	4,5	5,8	7,8	12,1	15,0	18,2	23,2	25,0	32,3
	ER _A (%)	45,7	47,4	51,5	53,7	57,4	63,6	69,5	78,1	87,9
	ER _R (%)	0,73	0,71	0,68	0,74	0,79	0,77	0,89	0,84	0,82
navlaže- vanje	sila stiskanja (kN)	0,47	0,63	0,89	1,40	1,97	2,72	3,42	4,70	6,37
	razmik pečatov	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7	1,6	1,5	1,4
	trdnost tablet (N)	2,7	4,4	6,3	8,9	10,9	14,0	17,7	25,4	33,0
	ER _A (%)	47,1	50,4	50,8	54,4	57,8	63,2	68,9	75,2	82,2
	ER _R (%)	0,23	0,36	0,59	0,50	0,49	0,60	0,60	0,59	0,69

Manitol										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	sila stiskanja (kN)	9,06	9,07	9,07	9,07	9,06	9,07	9,08	9,08	9,07
	razmik pečatov	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7
	trdnost tablet (N)	14,9	17,5	23,5	28,8	29,9	40,9	48,2	58,1	69,1
	ER _A (%)	40,8	43,5	47,0	49,5	54,7	58,9	63,7	69,0	77,1
	ER _R (%)	0,71	0,74	0,80	0,72	0,70	0,74	0,88	0,91	0,76
sušenje	sila stiskanja (kN)	2,09	2,78	3,43	4,48	5,50	6,76	8,44	9,63	12,42
	razmik pečatov	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7
	trdnost tablet (N)	17,6	23,6	28,4	42,6	49,4	64,5	80,1	90,9	114,1
	ER _A (%)	42,1	44,5	47,2	50,4	54,2	59,0	63,8	69,6	75,8
	ER _R (%)	0,73	0,90	0,83	0,73	0,80	0,79	0,98	0,90	0,90
navlaževanje	sila stiskanja (kN)	1,44	1,75	2,41	3,19	3,83	4,68	6,28	8,03	10,01
	razmik pečatov	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7
	trdnost tablet (N)	14,6	16,1	23,0	27,2	36,1	39,9	45,5	59,0	62,8
	ER _A (%)	39,1	45,5	47,7	50,7	54,3	58,0	63,2	69,2	75,9
	ER _R (%)	0,44	0,52	0,52	0,51	0,66	0,61	0,56	0,63	0,57
Saharoza										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	sila stiskanja (kN)	1,57	2,13	2,85	3,47	4,70	5,74	7,08	8,63	10,95
	razmik pečatov	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7
	trdnost tablet (N)	9,5	13,8	17,5	24,7	31,5	39,1	55,0	69,3	86,4
	ER _A (%)	31,2	35,3	36,4	49,1	54,6	56,9	61,1	67,7	73,6
	ER _R (%)	0,84	0,70	0,77	0,84	0,70	0,77	0,84	0,87	0,82
sušenje	sila stiskanja (kN)	2,17	2,88	3,73	4,58	5,67	6,85	8,25	9,71	11,59
	razmik pečatov	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7
	trdnost tablet (N)	6,8	9,3	13,2	15,2	22,9	31,4	38,5	52,0	67,5
	ER _A (%)	43,2	45,4	47,4	50,0	54,4	58,3	63,6	69,2	75,7
	ER _R (%)	0,63	0,70	0,86	0,84	0,87	0,84	0,88	0,89	0,89
navlaževanje	sila stiskanja (kN)	1,25	1,74	2,40	2,83	3,63	4,60	5,86	7,49	9,30
	razmik pečatov	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7
	trdnost tablet (N)	12,0	16,4	21,0	25,6	33,4	44,7	53,2	69,0	87,7
	ER _A (%)	39,7	42,1	45,1	49,2	52,1	55,8	60,9	65,8	71,5
	ER _R (%)	0,56	0,52	0,57	0,53	0,61	0,63	0,68	0,72	0,71
Karagenan										
normalna vlaga	vzorec	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	sila stiskanja (kN)	2,16	2,33	3,03	3,77	3,93	4,31	4,89	6,07	7,54
	razmik pečatov	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7	1,6
	trdnost tablet (N)	4,2	7,1	10,6	14,0	20,1	23,2	29,2	48,0	62,3
	ER _A (%)	68,3	70,1	72,2	73,5	77,5	84,8	88,9	91,8	96,1
	ER _R (%)	1,87	2,54	2,18	2,08	1,93	1,82	1,87	1,51	1,39
sušenje	sila stiskanja (kN)	8,19	9,17	11,07	12,11					
	razmik pečatov	1,9	1,8	1,7	1,6					
	trdnost tablet (N)	0	3,6	4,8	8,1					
	ER _A (%)	90,9	97,8	105,0	111,3					

	ER _R (%)	3,51	3,29	3,03	2,79	
--	---------------------	------	------	------	------	--

navlaže- vanje	silna stiskanja (kN)	0,46	0,62	0,76	0,93	1,00	1,22	1,69	2,23	2,34
	razmik pečatov	2,6	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8
	trdnost tablet (N)	10,1	13,4	18,4	19,9	23,7	30,5	40,3	48,7	53,2
	ER _A (%)	52,9	54,6	55,9	57,8	63,4	65,7	64,7	69,6	77,3
	ER _R (%)	0,99	1,03	0,94	0,93	1,03	0,94	0,87	0,80	0,68