

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SARA VIDOVIČ

**PROUČEVANJE VPLIVA VRSTE ŠKROBA IN LAKTOZE NA
LASTNOSTI TABLET IZDELANIH Z DIREKTNIM TABLETIRANJEM**

**THE INFLUENCE OF STARCH AND LACTOSE ON PROPERTIES OF
TABLETS PREPARED BY DIRECT COMPRESSION**

Ljubljana, 2013

Diplomsko nalogo sem opravljala v farmacevtski družbi Lek, d. d., Ljubljana, na oddelku za Farmaceutsko tehnologijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Saše Baumgartner, mag. farm., in somentorstvom dr. Polone Smrdel, mag. farm.

Slike laktoze, posnete z vrstičnim elektronskim mikroskopom so uporabljene z dovoljenjem DFE Pharma, medtem ko so bile slike škrobov (elektronski vrstični mikroskop) posnete na oddelku za Fizikalno analitiko, Lek d. d., Ljubljana.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici izr. prof. dr. Saši Baumgartner, mag. farm., in somentorici dr. Poloni Smrdel, mag. farm., za vso strokovno in moralno podporo.

Prav tako se za nasvete, podporo in pomoč v laboratoriju zahvaljujem vsem ostalim sodelavcem na oddelku za Farmaceutsko tehnologijo.

Zahvaljujem se tudi družini in prijateljem za njihovo podporo tekom celotnega študija.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo izdelala samostojno pod mentorstvom izr. prof. dr. Saše Baumgartner, mag. farm., in somentorstvom dr. Polone Smrdel, mag. farm.

Sara Vidovič

Ljubljana, 2013

VSEBINA

POVZETEK	IV
ABSTRACT	VI
SEZNAM OKRAJŠAV	VIII
1. UVOD	1
1.1 TABLETE.....	1
1.2 DIREKTNO TABLETIRANJE.....	3
1.3 LAKTOZA.....	5
1.4 ŠKROB	11
1.4.1 Modificirani škrobi	13
2. NAMEN DELA	16
3. MATERIALI IN METODE	17
3.1 MATERIALI.....	17
3.3 NAPRAVE.....	19
3.4 METODE	20
3.4.1 Priprava zmesi za tabletiranje.....	20
3.4.2 Tabletiranje	21
3.4.3 Sejalna analiza	22
3.4.4 Trdnost.....	23
3.4.5 Krušljivost.....	23
3.4.6 Lom.....	24
3.4.7 Razpadnost	25
3.4.8 Opazovanje načina razpada tablet v petrijevki	26
3.4.9 Statistična obdelava rezultatov: Modde Umetrics, verzija 9.1	26
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	28
4.1 VREDNOTENJE VPLIVA ŠKROBA	28
4.1.1 VPLIV VRSTE IN KOLIČINE ŠKROBA NA TRDNOST.....	31

4.1.2	<i>VPLIV VRSTE IN KOLIČINE ŠKROBA NA RAZPADNOST</i>	34
4.1.3	<i>VPLIV VRSTE IN KOLIČINE ŠKROBA NA KRUŠLJIVOST IN LOM</i>	37
4.2	VREDNOTENJE VPLIVA LAKTOZE	40
4.2.1	<i>VPLIV VRSTE LAKTOZE NA TRDNOST</i>	42
4.2.2	<i>VPLIV VRSTE LAKTOZE NA RAZPADNOST</i>	44
4.2.1	<i>VPLIV VRSTE LAKTOZE NA KRUŠLJIVOST IN LOM</i>	49
5.	SKLEP	51
6.	LITERATURA	53

POVZETEK

Direktno tabletiranje, zaradi svoje enostavnosti in ekonomske sprejemljivosti, še vedno predstavlja najpogostejšo metodo izdelave tablet. V diplomski nalogi smo se osredotočili na proučevanje vpliva vrste škroba in laktoze na fizikalne lastnosti tablet s takojšnjim sproščanjem, izdelanih z direktnim tabletiranjem.

V ta namen smo nalogo razdelili na dva dela. V prvem sklopu smo spreminjali količino (8,6 %, 12,6 % in 16,7 %) in vrsto škroba (nemodificirana koruzna škroba: koruzni škrob in sušen koruzni škrob; modificirani koruzni škrobi: delno preželatinirana škrob 1500 in Unipure ter preželatiniran škrob 1551). V drugem sklopu pa smo proučili vpliv vrste laktoze monohidrat (dve vrsti sejane: Pharmatose[®] 80M in 90M; ter mlete laktoze: Lactochem[®] in laktoze, sušene z razprševanjem, Supertab[®] SD 14).

Pripravili smo 21 zmesi za tabletiranje, ki smo jih pri različnih silah stiskanja stisnili na rotirajočih tabletirkah Ro Tab in Killian. V skladu s farmakopejskimi testi smo tabletam izmerili trdnost, razpadnost in krušljivost. Poleg tega smo za vrednotenje tablet uporabili tudi nekatere nefarmakopejske metode (lom, opazovanje razpada v petrijevki), ki so nam omogočile boljše razlikovanje med vzorci. S pomočjo programa Modde smo rezultate statistično obdelali ter pridobili modele PLS ter 4D konturne diagrame, s pomočjo katerih lahko napovemo odziv proučevanih fizikalnih parametrov.

Ugotovili smo, da vključitev višjega odstotka škroba v zmes za tabletiranje zmanjša trdnost tablet, skrajša čas razpadnosti ter poveča krušljivost in lom, neodvisno od vrste škroba. Največji padec trdnosti tablet in skrajšanje časa razpadnosti smo opazili pri sušenem koruznem škrobu. Poleg tega smo opazili manjšo mehansko odpornost tablet z nemodificiranima škroboma. Nasprotno se z vključitvijo modificiranih škrobov trdnost rahlo poveča, čas razpadnosti podaljša, krušljivosti in lom pa zmanjšata. Zaradi kratkih časov razpadnosti smo kot najprimernejšo vrsto škroba izbrali sušen koruzni škrob.

V drugem delu pa smo pokazali, da imajo tablete z laktozo, sušeno z razprševanjem, višjo trdnost, daljši čas razpadnosti ter boljšo mehansko odpornost. Vključitev sejane ali mlete α -laktoze monohidrat pa trdnost tablet zmanjša, skrajša čas razpadnosti ter praviloma poveča

krušljivost in lom. Opažene razlike so posledica različne stisljivosti in hitrosti raztapljanja proučevanih laktoz. Zaradi neodvisnosti razpadnosti tablet od sile stiskanja in trdnosti tablet ter izrazito kratkih razpadnih časov so kristalinične α -laktoze monohidrat (sejana, mleta) najprimernejše za naš sistem.

Poleg tega smo pokazali, da je primarni mehanizem, preko katerega škrob povzroči razpad tablet, odvisen ne le od količine in vrste uporabljenega škroba, pač pa tudi od lastnosti ostalih pomožnih snovi v tableti. Ko v tabletni zmesi prevladujejo dobro topne snovi, škrob deluje predvsem preko pasivnega mehanizma, z raztapljanjem. Ko pa je večina snovi v tabletni zmesi slabo topnih ali se raztapljajo počasneje, pa škrob deluje primarno preko aktivnega mehanizma, torej z nabrekanjem. Vedno pa je treba upoštevati, da gre v vseh primerih za kombinacijo obeh mehanizmov, kjer je eden prevladujoč.

ABSTRACT

Direct compression is still the most used method for preparation of tablets because of its simplicity and economical acceptability. In the scope of this work, we focused on studying the effect of different types of lactose and starch on physical properties of immediate release tablets prepared by direct compression.

For this purpose, we prepared two sets of samples. In the first set, we varied the amount (8,6 %, 12,6 % in 16,7 %) and the type of starch (unmodified corn starches: corn starch and dried corn starch; modified corn starches: partially pregelatinized starch 1500 and Unipure, and pregelatinized starch 1551). In the second set, we evaluated the type of lactose monohydrate (two kinds of sieved lactose: Pharmatose[®] 80M in 90M; milled lactose: Lactochem[®] and spray dried lactose: Supertab[®] SD 14).

We prepared 21 tablet mixtures, which were compressed at different compression forces on rotary tablet presses Ro Tab and Killian. Hardness, disintegration, and friability of tablets were determined according to European Pharmacopoeia. Additionally, some non-pharmacopoeial tests were used for evaluation of tablets (prolonged friability, disintegration of tablets in dish), which enabled better distinguishment between samples. Results were statistically evaluated using Modde. PLS models and 4D contour diagrams were derived, which enable prediction of outcome of the studied physical parameters of tablets.

It was established that incorporation of higher percentage of starch in tablet mixtures reduced tablet hardness, shortened disintegration time, and increased tablet friability and prolonged friability, regardless of the type of starch. The highest decrease in tablet hardness and the shortest disintegration times were found in tablets containing dried corn starch. Additionally, we noticed lower mechanical strength of tablets containing unmodified starches. On the contrary, incorporation of modified starches slightly increased tablet hardness, prolonged disintegration time, and improved friability and prolonged friability. Because of the shortest disintegration time, dried corn starch was chosen as the most suitable.

In the second part, we revealed that incorporation of spray dried lactose increased tablet hardness, prolonged disintegration time, and improved mechanical strength of tablets.

Incorporation of sieved or milled α -lactose monohydrate yielded in decreased tablet hardness, shortened disintegration time, and in increased friability and prolonged friability of tablets. The observed differences are related to the different compression and dissolution characteristics of the studied lactoses. Because of very short disintegration time and its independence of compression force and tablet hardness, α -lactose monohydrate (sieved, milled) was found to be the most suitable for our system.

We also demonstrated that the primary disintegration mechanism of starch depends not only on the amount and type of starch, but also on the properties of other included components in the tablet. When highly soluble components are incorporated into tablets, the passive mechanism (solubility) is predominant, whereas when mainly poorly soluble excipients with slow dissolution rate are present, starch acts by active mechanism (by swelling). However, it must be pointed that, in all cases, there is a combination of both mechanisms, where one of them is dominant.

SEZNAM OKRAJŠAV

FS	Formularium Slovenicum
M	Ameriška merska enota za velikost delcev (mesh)
Ph. Eur 7 th Ed.	7. izdaja evropske farmakopeje
PLS	Metoda delnih najmanjših kvadratov (partial least square)
SEM	Vrstični elektronski mikroskop (scanning electron microscope)

1. UVOD

1.1 TABLETE

Tablete so po Formularium Slovenicum (FS) definirane kot: »trdne farmacevtske oblike, ki vsebujejo enkratni odmerek ene ali več zdravilnih učinkovin« (1) in so večinoma namenjene peroralni uporabi. Najbolj pogosto jih pripravimo s stiskanjem, možni pa so tudi postopki liofilizacije in ulivanja. Glede na FS razlikujemo več vrst tablet za peroralno uporabo (preglednica I) (1).

Preglednica I: Vrste tablet za peroralno uporabo po FS (1).

TABLETE	
Disperzibilne tablete	Peroralni liofilizati
Gastrorezistentne tablete	Šumeče tablete
Neobložene tablete	Tablete s prirejenim sproščanjem
Obložene tablete	Tablete za peroralne raztopine
Orodisperzibilne tablete	Tablete za uporabo v ustih

Glede na način sproščanja pa ločimo (1):

- Tablete s **takojšnjim** sproščanjem;
- Tablete s **prirejenim (nadzorovanim)** sproščanjem: prirejeni so hitrost, mesto ali čas sproščanja zdravilne učinkovine. Dosegamo ga s posebno sestavo ali posebnim postopkom izdelave. Ločimo tri vrste prirejenega sproščanja: podaljšano, zakasnelo in pulzirajoče.

Največji delež še vedno predstavljajo tablete s takojšnjim sproščanjem, kjer se večina učinkovine sprosti v kratkem časovnem intervalu, običajno v manj kot 30 minutah (2).

Pri pripravi tablet uporabimo različne pomožne snovi, to so (3):

- **Polnila:** sredstva za dopolnjevanje mase, volumna (laktoza, saharoza, manitol, kalcijev hidrofosfat, derivati celuloze). Če je odmerek učinkovine dovolj velik, polnila niso potrebna.

- **Veziva:** dodajamo jih z namenom zagotovitve mehanske trdnosti tablet (laktoza, polivinil pirolidon, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilmetil celuloza, polietilenglikol).
- **Razgrajevala:** zagotavljajo ustrezen čas razpadnosti farmacevtske oblike (škrob, premrežen polivinilpirolidon).
- **Drsila:** - prava drsila (izboljšajo pretočne lastnosti prahov; koloidni silicijev dioksid, smukec);
 - maziva (znižajo trenje med delci in steno tabletirke med stiskanjem in izmetom tablete; stearinska kislina, magnezijev stearat);
 - antiadhezivi (znižajo adhezijo med zmesjo za tabletiranje in pečati in tako preprečijo lepljenje; običajno iste snovi kot maziva, magnezijev stearat, smukec).

Pogosto lahko ena snov istočasno opravlja več funkcij, na primer škrob je lahko istočasno razgrajevalo in vezivo, smukec pravo drsilo in antiadheziv. Funkcija pomožne snovi je lahko vezana na količino (koloidni silicijev dioksid v majhnih količinah kot drsilo, v večjih pa kot razgrajevalo) ali na način dodatka (škrob dodan kot pasta pri vlažnem granuliranju deluje kot vezivo, če ga dodamo kot suho komponento po procesu granuliranja pa deluje pretežno kot razgrajevalo) (3, 4).

Na izbiro načina priprave zmesi za tabletiranje vplivajo lastnosti učinkovine ter način sproščanja, ki ga želimo doseči. Glede na izbran postopek prilagodimo izbiro pomožnih snovi. Zmes za tabletiranje lahko pripravimo na tri različne načine, to so (3, 4):

- **Direktno tabletiranje;**
- **Vlažno granuliranje;**
- **Suho granuliranje in valjčno granuliranje.**

Z ekonomskega vidika je najbolj zaželeno direktno tabletiranje (5, 6).

1.2 DIREKTNO TABLETIRANJE

Prednosti in slabosti direktnega tabletiranja so predstavljene v preglednici II (5, 7).

Preglednica II: Prednosti in slabosti direktnega tabletiranja.

PREDNOSTI	SLABOSTI
Manjše število korakov, opreme, prostorov	Težko pripravimo tablete z visokim deležem zdravilne učinkovine (omejeni smo z maso tablete)
Krajši proces	Večja verjetnost za razslojevanje
Manjša poraba energije	Večji vpliv lastnosti pomožnih snovi (variabilnost med posameznimi serijami)
Primerno za temperaturno občutljive učinkovine (ni uporabe visokih temperatur) ter učinkovine, ki so nestabilne v prisotnosti vode	Visoka cena pomožnih snovi, primernih za direktno tabletiranje
Tablete običajno razpadejo na primarne delce in ne na zrnca; na voljo je večja površina za raztapljanje, kar pomeni hitrejše raztapljanje	Enakomernost vsebnosti je v večini primerov kritičen parameter (slabe pretočne lastnosti) Težave z enakomernim obarvanjem

Pri direktnem tabletiranju gre za dva koraka, pripravo zmesi za tabletiranje in samo tabletiranje. Poleg osnovnih lastnosti, ki jim morajo pomožne snovi zadostiti (kompatibilnost z zdravilno učinkovino in ostalimi pomožnimi snovmi, dobra ponovljivost med serijami...), morajo pomožne snovi za direktno tabletiranje imeti predvsem (6, 8, 9):

- Podobno velikost delcev kot uporabljena učinkovina in ostale pomožne snovi (manjša verjetnost za razslojevanje);
- Visok dilucijski potencial (dilucijski potencial je definiran kot najvišja količina učinkovine, ki jo še lahko stisnemo v tablete z ustreznimi lastnostmi v kombinaciji s preiskovano pomožno snovjo. Večji kot je dilucijski potencial, manjša je lahko masa tablet);
- Veliko nasipno gostoto (manjši volumen prahu v matrični vdolbini);
- Dobre pretočne lastnosti (zadostno polnjenje matrične vdolbine);
- Dobro stisljivost (možnost priprave mehansko odpornih tablet).

Večina osnovnih pomožnih snovi tem zahtevam ne ustreza, zato obstaja mnogo pomožnih snovi, ki so namenjene izključno direktnemu tabletiranju. Primeri takšnih snovi so mikrokristalna celuloza, laktoza, sušena z razprševanjem, in preželatinirani škrobi (5).

Ena izmed najpomembnejših lastnosti pomožne snovi, primerne za direktno tabletiranje, je stisljivost. Stisljivost lahko zaradi lažjega razumevanja razdelimo na (8, 10):

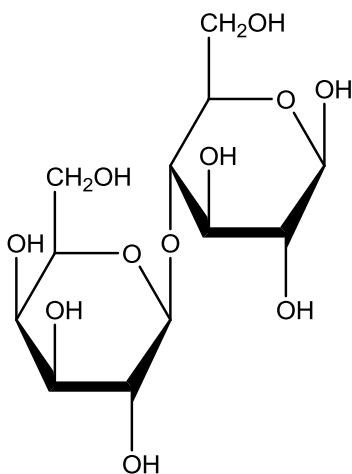
- **Kompresibilnost:** sposobnost zmanjševanja volumna suhe snovi oziroma sposobnost deformacije suhe snovi ob delovanju sile. Ocenjujemo jo predvsem s pomočjo Hecklove analize (zmanjševanje poroznosti tablete v odvisnosti od naraščajoče sile stiskanja). Snov ima višjo kompresibilnost, če je zmožnost zmanjšanja volumna ob delovanju določene sile večja.
- **Kompaktibilnost:** sposobnost suhe snovi, da tvori koherentne, mehansko odporne tablete. Ocenimo jo lahko iz razmerja med trdnostjo (»tensile strenght«) in silo stiskanja. Snov ima višjo kompaktibilnost, če dobimo pri nižji sili stiskanja tablete z višjo trdnostjo.

Čeprav kompresibilnost in kompaktibilnost mnogokrat korelirata, se je potrebno zavedati, da sta lahko popolnoma neodvisni spremenljivki. Oba procesa med stiskanjem potekata zaporedno. Pri procesu tabletiranja pride najprej do prerazporeditve delcev, kjer se manjši delci prerazporedijo v prazne prostore med večjimi delci in pride do povečanja gostote v matrični vdolbini. Do deformacije delcev pride, ko ni več možno povečevanje gostote na račun preurejanja delcev. Najprej pride do elastične deformacije: gre za časovno neodvisno, reverzibilno deformacijo delcev. Ko presežemo mejni tlak plastične deformacije, se delci plastično deformirajo: gre za ireverzibilno deformacijo delcev, ki je odvisna od aplicirane sile. Če sila še naprej narašča, pa pride do fragmentacije oziroma loma delcev. Ti procesi potekajo na nivoju delca zaporedno, pri procesu stiskanja zmesi za tabletiranje pa zaradi velikega števila delcev potekajo vzporedno in se med seboj prepletajo (10).

V nadaljevanju sta podrobneje predstavljeni dve pomožni snovi: laktoza in škrob, ki sta pogosto uporabljani kot pomožni snovi v tabletah in sta predstavljali osnovno temo te diplomske naloge.

1.3 LAKTOZA

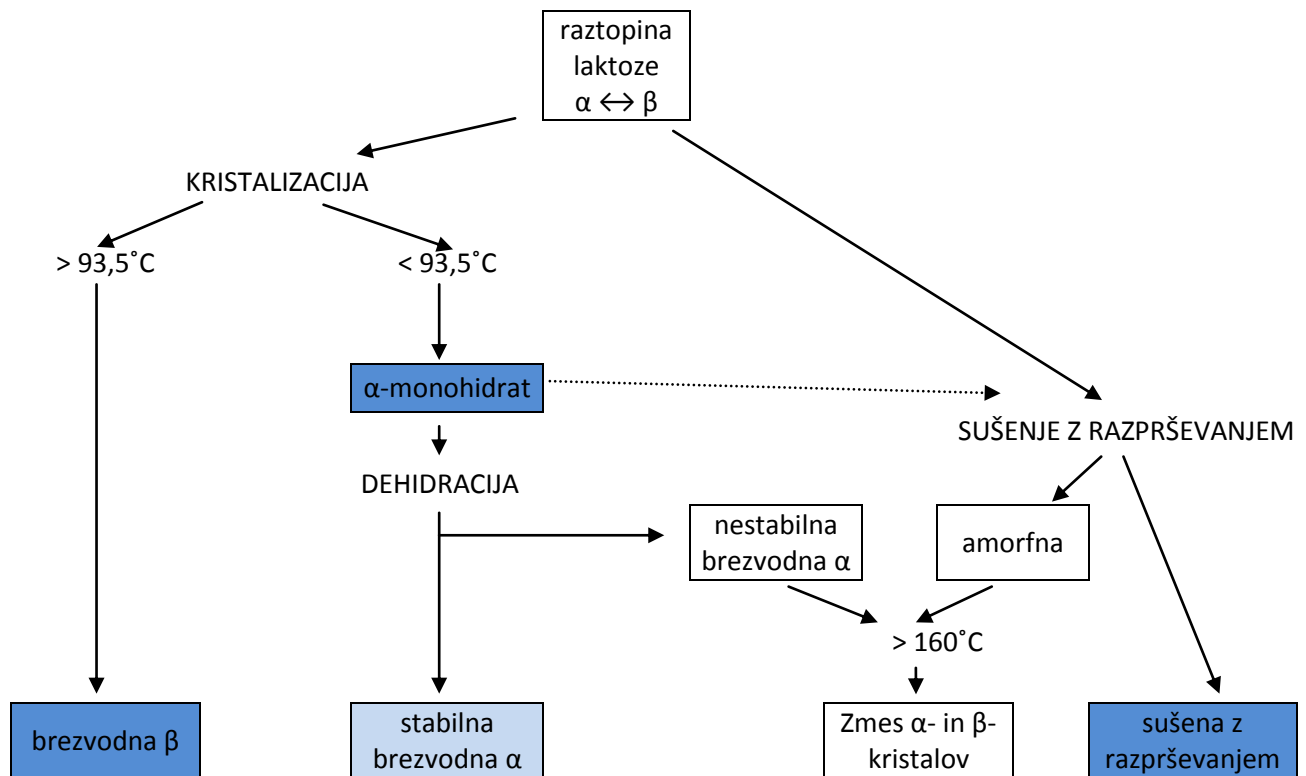
Laktoza (slika 1) je ena od glavnih sestavin mleka sesalcev. Pridobivamo jo iz sirotke, kjer nastaja kot stranski produkt pri proizvodnji sira in kazeina. Kemijsko je disaharid galaktoze in glukoze, ki sta povezani z glikozidno vezjo $1 \rightarrow 4 \beta$. Zaradi možnosti tautomerije med hemiacetalom in aldehydom (odprt obroč) spada med reducirajoče sladkorje (5, 7).



Slika 1: Strukturna formula laktoze.

Nizka cena, dostopnost, primeren okus, nizka higroskopnost, odlična fizikalno-kemijska stabilnost in topnost v vodi so glavni razlogi, da laktozo pogosto uporabimo kot polnilo/vezivo v tabletah in kapsulah (9, 10). Največja slabost laktoze je njena nestabilnost v prisotnosti aminov. Pride do reakcije med aldehydnimi skupinami ($-\text{CHO}$) laktoze in amskimi skupinami primarnih ($-\text{NH}_2$) ali sekundarnih aminov ($-\text{NHR}$), imenovane Mailardova reakcija, ki jo zaznamo z rjavim obarvanjem (4). Poleg tega pa je laktoza problematična tudi z vidika laktozne intolerance, ki se pojavlja pri ljudeh z močno zmanjšano ali odsotno aktivnostjo encima laktaze, ki je odgovorna za razgradnjo laktoze. Simptomi, ki so značilni za laktozno intoleranco, so napenjanje, bolečine v trebuhu, napihnjenost in driska (11).

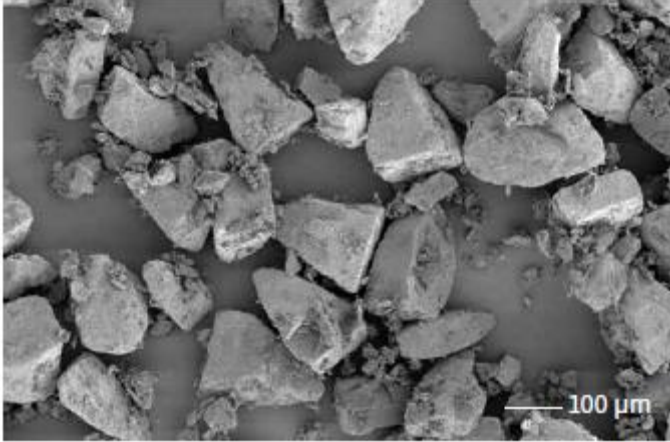
Obstaja več polimorfni oblik laktoze: α -laktoza monohidrat, brezvodna β -laktoza, brezvodna α -laktoza in amorfna laktoza. Različne vrste se med seboj razlikujejo glede morfologije delcev, pretočnih in povezovalnih lastnosti ter so različno stisljive (4, 5, 9, 12). Shematičen prikaz pridobivanja različnih vrst laktoze je predstavljen na sliki 2.



Slika 2: Prikaz pridobivanja različnih oblik laktoze (oblike laktoz v obarvanih okvirjih so bile (svetlo modro) ali so (modro) komercialno dostopne) (5).

- **Sejana α -laktoza monohidrat**

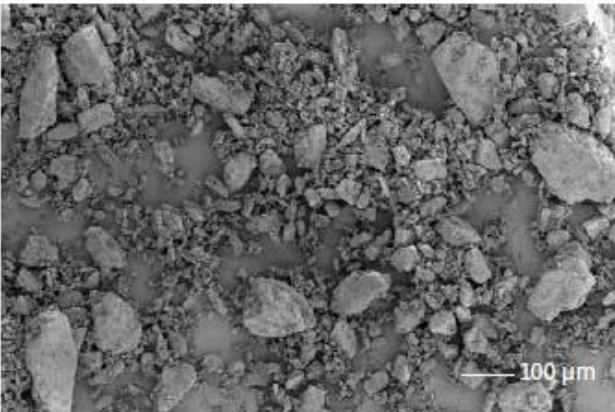
Pridobivamo jo s kristalizacijo iz raztopine laktoze pri temperaturi, nižji od 93 °C (slika 3) . Posamezne vrste α -laktoze monohidrat se med seboj razlikujejo predvsem po velikosti (~ 150-350 μm), s sejanjem zagotovimo ožjo porazdelitev delcev. Zaradi dobrih pretočnih lastnosti se uporablja za pripravo praškov, v kapsulah, za vlažno granuliranje ter v nekaterih primerih tudi za direktno tabletiranje, ko so odločilnega pomena dobre pretočne lastnosti. Za direktno tabletiranje je priporočena uporaba zmesi sejane laktoze in laktoz, ki so primerne za direktno tabletiranje (laktoza, sušena z razprševanjem, granulirana laktoza, brezvodna laktoza). V primerjavi z ostalimi pomožnimi snovi ni tako dobro vezivo in je slabo stisljiva. Deformira se pretežno s fragmentacijo, manj pa plastično (5, 13).



Slika 3: SEM slika sejane α -laktoze monohidrat (13).

- **Mleta α -laktoza monohidrat**

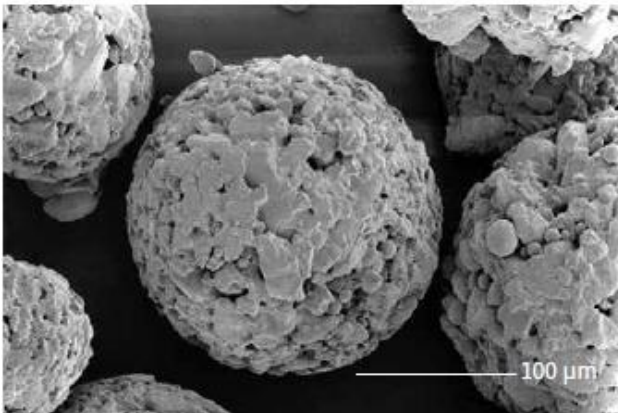
Pripravljena je z mletjem α -laktoze monohidrat z namenom pridobitve manjših delcev (slika 4). Podobno kot pri sejani laktozi, se tudi tukaj različne vrste med seboj razlikujejo glede na velikost delcev. Zaradi majhnih delcev ($\sim 30\text{-}150\ \mu\text{m}$) ima slabe pretočne lastnosti, zaradi relativno velike površine delcev pa je dobro stisljiva. Uporablja se predvsem pri vlažnem granuliranju ter pri procesu ekstruzije in sferonizacije za pripravo pelet (13).



Slika 4: SEM slika mlete α -laktoze monohidrat (13).

- **Laktoza, sušena z razprševanjem**

Slaba stisljivost α -laktoze monohidrat je povzročila iskanje bolj primerne pomožne snovi za direktno tabletiranje. Ena izmed takšnih snovi je laktoza sušena z razprševanjem (slika 5), ki je prva pomožna snov, ki je bila izdelana namensko za direktno tabletiranje. Ima boljše povezovalne in pretočne lastnosti ter je boljše stisljiva kot α -laktoza monohidrat (5, 14). Dobimo jo z razprševanjem koncentrirane suspenzije laktoze v vroč zrak, kjer se tvorijo sferični delci majhnih kristalov α -laktoze monohidrat, ki so povezani z amorfno laktozo, ki nastane zaradi hitre dehidracije laktoze v suspenziji. Delež amorfne laktoze, ki se deformira plastično, je odgovoren za izboljšano stisljivost v primerjavi z α -laktozo monohidrat. Zaradi boljše stisljivosti in dobrih pretočnih lastnosti je zelo primerna za direktno tabletiranje. Večji kot je delež amorfne laktoze in manjši kot so delci laktoze, sušene z razprševanjem, boljša je njena kompaktilnost (5, 15). Laktoza, sušena z razprševanjem, je fizikalno nestabilna, pri relativni vlažnosti, višji od 50 %, pride do pretvorbe v α -laktozo monohidrat (5).

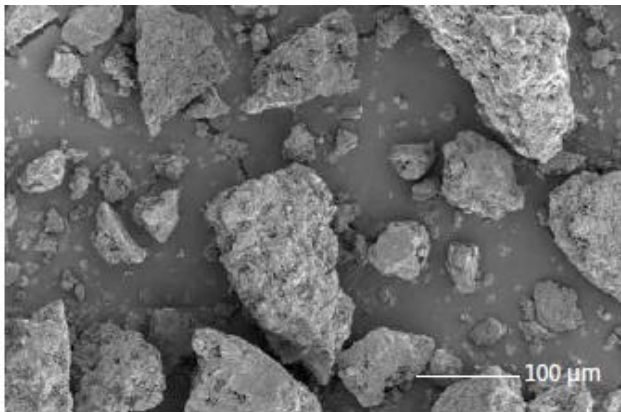


Slika 5: SEM slika laktoze, sušene z razprševanjem (13).

- **Brezvodna laktoza**

Pripravljena je s sušenjem raztopine laktoze pri visoki temperaturi. Na tak način dobimo brezvodno laktozo (slika 6), ki jo lahko dodatno obdelamo z mletjem ali jo presejemo, da dobimo želeno velikost delcev. Sestavljena je večinoma (~ 80 %) iz brezvodne β -laktoze, prisoten je tudi manjši delež brezvodne α -laktoze, običajno jo imenujemo kar brezvodna laktoza. Med vsemi vrstami laktoze ima ravno brezvodna laktoza najboljšo stisljivost in je zato

zelo primerna za direktno tabletiranje. Zaradi odsotnosti kristalno vezane vode in zaradi nizke higroskopnosti je zelo primerna za uporabo v pripravkih, ki vsebujejo učinkovine, ki so nestabilne v prisotnosti vode. Uporabna je tudi pri procesu suhega granuliranja (13, 16).



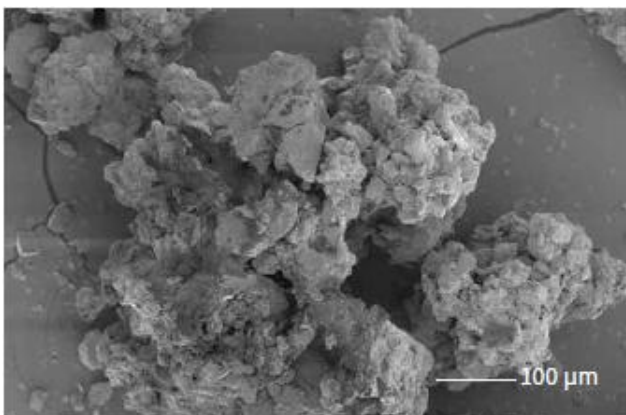
Slika 6: SEM slika brezvodne laktoze (13).

- **Brezvodna α -laktoza**

Včasih je bila komercialno dostopna tudi brezvodna α -laktoza, vendar so jo zaradi zelo počasne razpadnosti tablet umaknili s tržišča. V primerjavi z α -laktozo monohidrat je imela mnogo boljše povezovalne in kompatibilnostne lastnosti (5).

- **Granulirana laktoza**

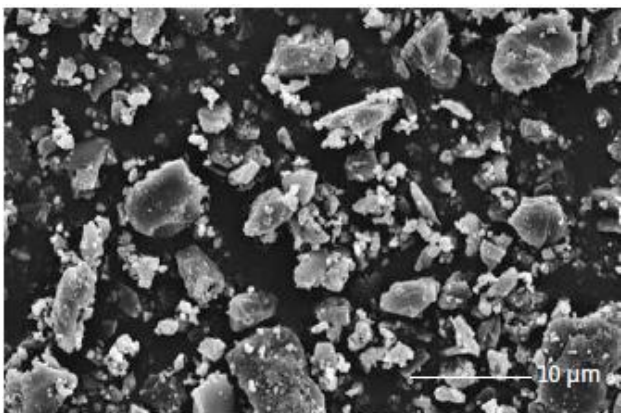
Granulirano laktozo (slika 7) pridobivamo z granuliranjem v zvrtnjenih plasteh, kjer na majhne (mlete) delce α -laktoze monohidrat razpršujemo raztopino laktoze ali vode. Dobimo aglomerate majhnih kristaliničnih delcev α -laktoze monohidrat povezane s kristalinično α - in β -laktozo. Prav prisotnost slednje prispeva k izboljšani stisljivosti granulirane laktoze. Zaradi dobrih pretočnih lastnosti in stisljivosti ter nizke higroskopnosti je primerna za direktno tabletiranje (13, 17).



Slika 7: SEM slika granulirane laktoze (13).

- **Mikronizirana laktoza**

V primerjavi z ostalimi vrstami laktoz je uporabnost mikronizirane laktoze (Slika 8) mnogo manjša. Ima zelo majhne delce, 90 % delcev je manjših od 10 μm, zato se uporablja za pripravo predzmesi z učinkovino, z namenom preprečitve razslojevanja zmesi za tabletiranje (13).

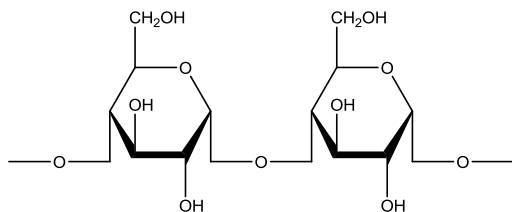


Slika 8: SEM slika mikronizirane laktoze (13).

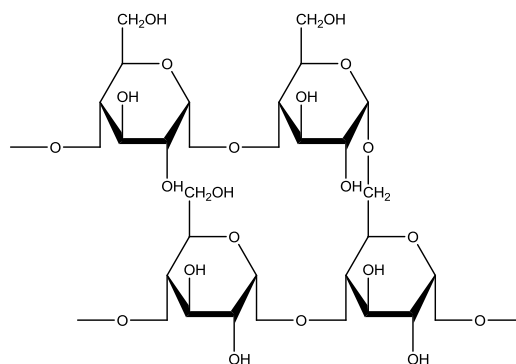
1.4 ŠKROB

Škrob, podobno kot laktoza, predstavlja eno izmed najbolj uporabljenih pomožnih snovi v različnih farmacevtskih oblikah. Deluje lahko kot razgrajevalo, polnilo, vezivo in sredstvo za povečanje viskoznosti. Škrob je najstarejše in še vedno najbolj zastopano razgrajevalo (12).

Je naravni polisaharid in je sestavljen iz dveh polisaharidnih enot: amiloze (linearna veriga, slika 9) in amilopektina (razvejana veriga, slika 10). Tako amiloza kot amilopektin sta sestavljena iz α -D-glukoznih enot, ki so pri amilozi med seboj povezane z glikozidnimi $1 \rightarrow 4 \alpha$ vezmi, pri amilopektinu pa se poleg $1 \rightarrow 4 \alpha$ vezi pojavljajo tudi $1 \rightarrow 6 \alpha$ povezave, ki so odgovorne za razvejano strukturo amilopektina (4, 12, 18).

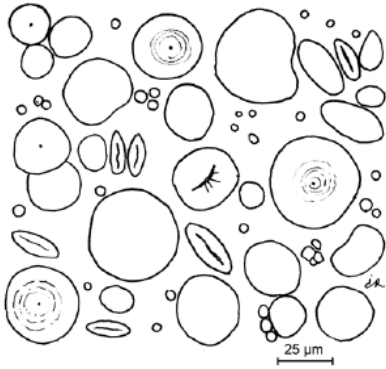


Slika 9: Strukturna formula amiloze.

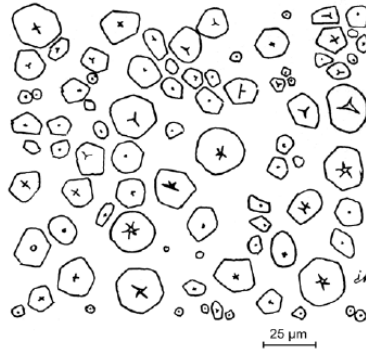


Slika 10: Strukturna formula amilopektina.

Amiloza in amilopektin tvorita intermolekularno rešetko, zaradi katere je škrob v vodi netopen, ob stiku z vodo nabrekne (5). Struktura škrobnih zrn je zelo zapletena in je odvisna od botaničnega izvora škroba. Najpogostejši je koruzni škrob, poznamo pa še krompirjev, rižev, pšenični škrob, ... Različne vrste škrobov so predstavljene na slikah 11 do 13 (5, 9, 19).



Slika 11: Pšenični škrob (19).



Slika 12: Koruzni škrob (19).

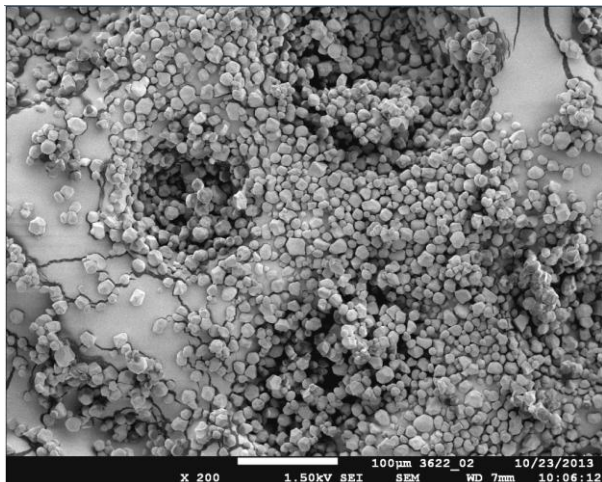


Slika 13: Krompirjev škrob (19).

Škrobi iz različnih botaničnih vrst se razlikujejo predvsem po razmerju med amilozo in amilopektinom, velikosti in obliki delcev ter vsebnosti vode. Zaradi vseh teh razlik jih v farmacevtskih oblikah ne moremo medsebojno zamenjevati (4). Na primer rižev škrob ima zaradi manjše velikosti delcev mnogo slabše pretočne lastnosti od koruznega škroba (5). Če bi koruzni škrob v zmesi za direktno tabletiranje zamenjali z riževim, bi najverjetneje imeli probleme z ustrezno pretočnostjo zmesi, kar bi se pokazalo v neustreznem polnjenju matrične vdolbine in v visoki relativni standardni deviaciji mas.

Poleg slabe topnosti v hladni vodi so za škrob značilne še slabe pretočne lastnosti, visoka občutljivost na dodatek drsila, visoka občutljivost na hitrost tabletiranja ter slaba in od vlage odvisna stisljivost. Vse to vodi v nizko trdnost tablet in možnost tvorbe kopic, zaradi katerih ni najbolj primeren za uporabo pri direktnem tabletiranju. Škrob se deformira pretežno elastično, delež plastične deformacije pa je odvisen predvsem od hitrosti tabletiranja, pri višjih hitrostih tabletiranja je delež plastične deformacije nižji, posledično dobimo pri višjih hitrostih tabletiranja pri isti sili stiskanja nižje trdnosti tablet kot pri nižji hitrosti tabletiranja. Z dodatkom prevelike količine drsil se trdnost tablet dodatno zmanjša. Delci drsila namreč prekrijejo škrobne delce in onemogočijo tvorbo povezav med delci pri postopku stiskanja, kar je ključno za tvorbo mehansko odpornih tablet (5, 6).

Zaradi zgoraj predstavljenih slabosti škroba (slika 14) za uporabo pri direktnem tabletiranju, so se pojavili modificirani škrobi, ki so zaradi boljše stisljivosti ter boljših pretočnih lastnosti bolj primerni za direktno tabletiranje (5).



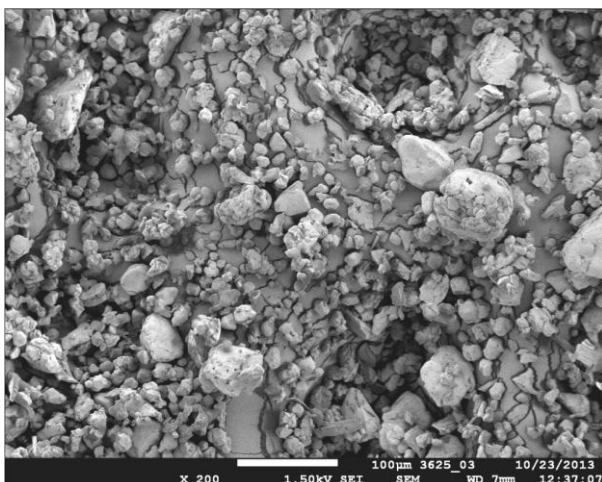
Slika 14: SEM slika zrn koruznega škroba.

1.4.1 Modificirani škrobi

Preželatiniranje je hidroliza škroba, kjer pride do ireverzibilne porušitve strukture škrobnih zrn. Do preželatiniranja pride, če škrob stiskamo v vlažnih pogojih, kjer pride do visokega porasta temperature, kar povzroči porušitev strukture zrn škroba. Prosti amilopektin izboljša povezovalne lastnosti, prosta amiloza pa izboljša razgrajevalne lastnosti (5).

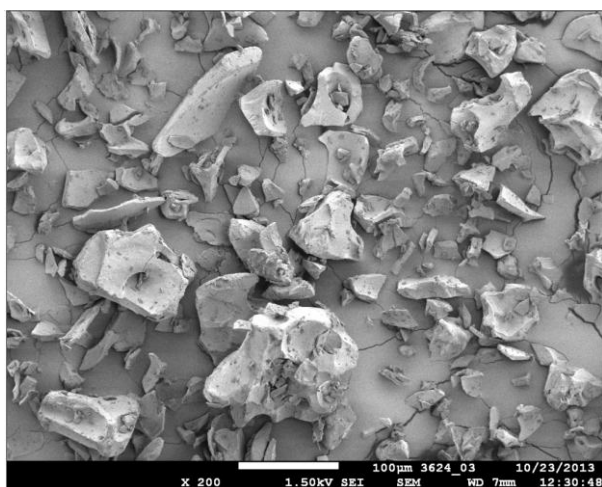
Modificirane škrobe lahko razdelimo v dve skupini:

- **Delno preželatiniran škrob** (slika 15), ki ga običajno sestavlja približno 5 % proste amiloze, 15 % prostega amilopektina in 80 % nemodificiranega škroba. Je delno topen v hladni vodi, v primerjavi z nemodificiranim škrobom bolj nabreka, ima dobre povezovalne lastnosti in dilucijski potencial, za doseg mehansko odpornih tablet so potrebne visoke sile stiskanja, ima boljše pretočne lastnosti od nemodificiranega škroba in je zelo občutljiv na prisotnost drsil (9).



Slika 15: SEM slika delno preželatiranega škroba.

- **Popolnoma preželatiran škrob** (slika 16): struktura škrobnih zrn je popolnoma porušena, običajno vsebuje 20-30 % proste amiloze, preostanek predstavlja amilopektin. Je topen v hladni vodi, v primerjavi z nemodificiranimi škrobi ima boljše pretočne lastnosti in boljšo stisljivost, zaradi izboljšanih povezovalnih lastnosti se uporablja predvsem kot vezivo in ne toliko kot razgrajevalo (5, 12).



Slika 16: SEM slika popolnoma preželatiranega škroba.

Popolnoma preželatirani škrobi se uporabljajo predvsem kot veziva pri vlažnem granuliranju, saj je velik del razgrajevalnih lastnosti s preželatiranjem izgubljen. Za razliko od popolnoma preželatiranih škrobov, pa delno preželatirani škrobi ohranijo del lastnosti nemodificiranih škrobov, imajo pa tudi lastnosti preželatiranih škrobov, zato so uporabni kot vezivo in tudi kot razgrajevalo (20).

Škrob je v tabletah najpogosteje v vlogi razgrajevala. Znana sta dva možna mehanizma razgrajevalnega delovanja škrob (21, 22):

- **Pasivni:** za razgrajevalno delovanje je odgovorna hidrofilna narava škroba, ki pospeši vstopanje vode v pore tablet in na ta način omogoči hitrejše raztapljanje topnih sestavin v tableti. Temu načinu lahko rečemo tudi razgrajevanje z olajšanim privzemom vode ali z raztapljanjem.
- **Aktivni:** za razgrajevalno delovanje je odgovorno nabrekanje škroba, ki ustvari silo, ki je dovolj velika za razpad tablete. Temu načinu lahko rečemo tudi razgrajevanje z nabrekanjem.

Večina literaturnih virov si je enotna, da gre pri razgrajevalnem delovanju škroba za kombinacijo obeh mehanizmov, ni pa enotnega mnenja glede prevladujočega mehanizma. Guyot-Hermann A. M. in Ringard D. J. (23) predpostavljata, da je poglavitni mehanizem delovanja škroba povezan z njegovo hidrofilno naravo, tudi Manudhane K. S. in sodelavci (24) so skeptični glede aktivnega načina delovanja škroba, saj so ugotovili, da je tudi sama amiloza lahko uspešno razgrajevala, pri amilopektinu pa razgrajevalnega delovanja niso opazili, kar nakazuje, da nabrekanje ni glavni razgrajevalni mehanizem delovanja škroba. Uddhav in sodelavci (25) se niso opredelili glede tega, kateri od mehanizmov je poglavitni, v »Encyclopedia of Pharmaceutical Technology« (4) pa je nabrekanje navedeno kot primarni mehanizem razgrajevalnega delovanja škroba, podobnega mnenja so tudi Akebiouw G. in sodelavci (26).

Do takšnega razhajanja mnenj raziskovalcev najverjetneje prihaja, ker so za določitev prevladujočega mehanizma pomembne tudi ostale pomožne snovi, ki so prisotne v tableti.

2. NAMEN DELA

Cilj diplomske naloge je ovrednotiti vpliv različnih vrst škroba in laktoze na fizikalne lastnosti tablet s takojšnjim sproščanjem, pripravljenih z direktnim tabletiranjem.

V ta namen bomo pripravili dva sklopa vzorcev. V prvem bomo proučili vpliv različnih vrst in količine koruznega škroba. Zato bomo pripravili tablete z nemodificiranim koruznim škrobom, in sicer koruznim škrobom in sušenim koruznim škrobom, ter modificiranim koruznim škrobom, kjer bomo proučili delno preželatinirana škrob 1500 in Unipure ter preželatiniran škrob 1551. Škrob bomo dodali v treh različnih količinah: 8,6 % , 12,6 % in 16,7 %.

V drugem sklopu vzorcev bomo ovrednotili vpliv vrste laktoze monohidrat na lastnosti tablet, pripravljenih z direktnim tabletiranjem. Uporabili bomo laktozo Supertab[®] SD 14, sušeno z razprševanjem, dve vrsti sejane laktoze Pharmatose[®] 80M in 90M ter mleto laktozo Pharmatose[®] 100M.

Tablete bomo pripravili s postopkom direktnega tabletiranja. Lastnosti tablet (trdnost, razpadnost, krušljivost) bomo ovrednotili v skladu s testi, predpisanimi v 7. izdaji evropske farmakopeje, ter z nekaterimi dodatnimi metodami (lom, opazovanje razpada tablete v petrijevki), ki nam bodo omogočale boljše razlikovanje med vzorci. Rezultate meritev bomo obdelali s programsko opremo Excel in Modde. S pomočjo izdelanih modelov in grafov bomo skušali ugotoviti vpliv vrste in količine pomožne snovi na fizikalne lastnosti tablet.

3. MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

Modelna učinkovina, Novacyl, Francija

- BCS I razred, toponost: 3 mg/ml

Laktoza sušena z razprševanjem (SuperTab 14SD[®]), DMW – Fonterra excipients, Nemčija

- 0-15 % delcev < 45 µm; 30-60 % delcev < 100 µm; 98-100 % delcev < 250 µm

Laktoza NF 100M (Lactochem[®]), DFE Pharma, Nemčija

- Največ 40 % delcev < 45 µm; 0-20 % delcev med 45 in 53 µm; 35-60 % delcev med 53 in 100 µm in 2-25 % delcev > 100 µm

Laktoza 80 M (Pharmatose[®] 80M), Friesland Campina, Nizozemska

- 0-20 % delcev < 100 µm; 70-90 % delcev < 250 µm in 95-100 % delcev < 315 µm

Laktoza 90M (Pharmatose[®] 90M), Friesland Campina, Nizozemska

- 0-15 % delcev < 63 µm; 15-30 % delcev < 100 µm; 55-90 % delcev < 150 µm; 100 % delcev < 315 µm

Škrob preželatinirani 1500, NF, Colorcon, ZDA

- Delno preželatiniran

Škrob preželatinirani 1551, Roquette Freres, Francija

- Popolnoma preželatiniran

Škrob koruzni preželatiniran Unipure, Ingredion Incorporated, ZDA

- Delno preželatiniran

Škrob koruzni sušeni za farmacijo – p33, Lek, d.d., Slovenija

Koruzni škrob za farmacijo – nesušen, Cargill Benelux B. V., ZDA

Silificirana mikrokristalna celuloza (Prosolv 90LM[®]), JRS Pharma, Nemčija

Koloidni silicijev dioksid (Aerosil 200[®]), Evonik, Nemčija

Stearinska kislina, Mutchler chemical company, ZDA

3.3 NAPRAVE

Tehtnice:

- Analitska tehtnica XP 205 DR, Mettler Toledo, Švica
- Analitska tehtnica PG 503-S, Mettler Toledo, Švica
- Precizna tehtnica XS203S, Mettler Toledo, Švica

Ročni siti z velikostjo odprtin 0,5 mm in 0,71 mm, Retsch – Solutions in Milling & Sieving, Nemčija

Oscilacijsko sito Frewitt GLA-OV, Frewitt SA, Švica

Laboratorijsko mešalo Erweka AR 400, ERWEKA GmbH, Nemčija

Laboratorijska tabletirka Ro Tab, Luxner Spezialmaschinen GmbH, Nemčija

Laboratorijska tabletirka Killian LX 18 D, Kilian tablettiersysteme, Nemčija

Naprava za merjenje krušljivosti Erweka TAR, Erweka GmbH, Nemčija

Naprava za merjenje trdnosti Krämer HC 97, Krämer electronics, Nemčija

Naprava za merjenje razpadnosti Charles Ischi DISI - 2M, Testing technology, Švica

Štoparica SO47, Hanhart Chronographen, Nemčija

Sejalna naprava Retsch.AS200 control G, Retsch – Solutions in Milling & Sieving, Nemčija

3.4 METODE

3.4.1 Priprava zmesi za tabletiranje

Pri pripravi zmesi za tabletiranje smo uporabili dva postopka. Za manjše vzorce (0,5 kg; V1-V17) smo vse surovine razen stearinske kisline natehtali v polietilensko vrečko ter jih intenzivno mešali 1 minuto. Nato smo jih presejali skozi ročno sito z velikostjo odprtin 0,71 mm in v polietilenski vrečki mešali še 4 minute. Nato smo dodali stearinsko kislino, predhodno presejano skozi ročno sito z velikostjo odprtin 0,5 mm, in mešali še 1 minuto. Pri večjih vzorcih (1,0 kg; V18-V21) pa smo v polietilensko vrečko natehtali vse surovine razen stearinske kisline, jih mešali 2 minuti ter jih presejali skozi mrežo z velikostjo odprtin 0,71 mm s pomočjo oscilacijskega sita Frewitt. Nato smo jih 7 minut s hitrostjo 14 obratov na minuto mešali v laboratorijskem mešalniku Erweka z bikonusnim nastavkom. Na slikah 17 in 18 sta predstavljena oscilacijsko sito Frewitt in laboratorijsko mešalo Erweka.



Slika 17: Oscilacijsko sito Frewitt



Slika 18: Laboratorijsko mešalo Erweka

Po 7 minutah mešanja smo dodali še stearinsko kislino, predhodno presejano skozi ročno sito z velikostjo odprtin 0,5 mm, in mešali še 2 minuti pri 14 obratih na minuto. Sestava pripravljenih zmesi za tabletiranje je predstavljena v preglednici III.

Preglednica III: Sestava pripravljenih zmesi za tabletiranje.

	Nizka količina škroba	Srednja količina škroba	Visoka količina škroba
Modelna učinkovina	25,00 mg	25,00 mg	25,00 mg
LAKTOZA*	44,66 mg	41,03 mg	37,40 mg
ŠKROB*	7,74 mg	11,37 mg	15,00 mg
Prosolv 90LM	9,18 mg	9,18 mg	9,18 mg
Aerosil 200	2,52 mg	2,52 mg	2,52 mg
Stearinska kislina	0,90 mg	0,90 mg	0,90 mg

* Vrsto laktoze in škroba, ki sta vstopala v formulacije, smo variirali

3.4.2 Tabletiranje

Zmesi smo tabletirali na dveh rotirajočih tabletirkah: manjše vzorce (VZ1-VZ17) smo tabletirali na tabletirki Ro Tab (slika 19), večje (VZ18-VZ21) pa na tabletirki Killian (slika 20). V obeh primerih smo uporabili pečate s premerom 6 mm in napisom SZ215 na zgornji strani, ciljna masa tablet je bila 90 mg. Vse vzorce smo stisnili vsaj pri dveh različnih silah stiskanja. Številka za oznako vzorca (VZx – 1; VZx – 6) se nanaša na trdnost tablet: 1 predstavlja najnižjo trdnost, ki narašča do 6, ki označuje najvišjo trdnost tablet.



Slika 19: Tabletirka Ro Tab.



Slika 20: Tabletirka Killian.

3.4.3 Sejalna analiza

Sejalno analizo smo izvedli na sejalni napravi Retsch.AS200 control G (slika 21). Uporabili smo sita z naslednjimi velikostmi odprtin: 0,315 mm, 0,25 mm, 0,2 mm, 0,125 mm, 0,1 mm, 0,063 mm ter 0,045 mm. Poleg sit smo uporabili še sejalno dno ali ponev. Pred analizo smo preverili čistost in nepoškodovanost sit. Ko smo vsa sita vključno s sejalnim dnom stehtali in jih zložili po naraščajočih vrednostih odprtin na sejalno dno v sejalni stolp (v smeri od spodaj navzgor se odprtine večajo), smo natančno natehtali približno 50,00 g prahu in ga položili na zgornje sito (največje odprtine). Na vrh stolpa smo namestili vpenjalni pokrov in pričvrstili sejalni stolp na sejalnik z dvema stranskima vijakoma.



Slika 21: Naprava za izvedbo sejalne analize.

Sejalno analizo smo izvajali 10 min v načinu prekinjajočega stresanja, z amplitudo 0,60 mm in časom prekinitve 10 sekund. Po končanem stresanju smo stehtali posamezna sita in sejalno dno, izračunali dejanske količine prahov na posameznih sitih ter izračunali ostanek vzorca posamezne frakcije v odstotkih po enačbi:

$$\text{delež vzorca na situ [\%]} = \frac{m_2 [\text{g}]}{m_1 [\text{g}]} \times 100$$

m_1 = skupna količina vzorca

m_2 = ostanek vzorca na posameznem situ

3.4.4 Trdnost

Preskus trdnosti tablet smo izvajali po predpisu navedenem v Ph. Eur. 7th Ed., v poglavju 2.9.8. Resistance to crushing of tablets. Trdnost tablet smo določili s pomočjo naprave Krämer HC 97 (slika 22). Tableto smo položili med obe čeljusti naprave. Pri polaganju nam ni bilo potrebno paziti na postavitev tablete, saj so tablete okrogle. Meritev smo izvedli na desetih tabletah. Med meritvami smo skrbno očistili površino, na katero smo položili naslednjo tableto ter merili silo, ki je potrebna, da se tableta zlomi (19).



Slika 22: Naprava za merjenje trdnosti.

3.4.5 Krušljivost

Test za določanje krušljivosti tablet smo izvajali na napravi, ki je prikazana na sliki 23 in je predpisana v Ph. Eur. 7th Ed., v poglavju 2.9.7. Friability of uncoated tablets. Boben je pritrjen na napravo, ki boben vrti s hitrostjo 25 ± 1 obrata na minuto. Pri vsakem obratu tablete ali padejo na boben ali ena na drugo ali polzijo po bobnu.



Slika 23: Naprava za določanje krušljivosti.

Stehtali smo 20 tablet, jih odprašili in položili v boben. Po 100 obratih (4 minute) smo tablete ponovno odprašili in jih stehtali. Krušljivost smo izračunali kot izgubo mase glede na začetno maso in jo podali v odstotkih.

$$\text{krušljivost [\%]} = \frac{m_1 - m_2}{m_1} * 100$$

m_1 = masa tablet pred testom krušljivosti

m_2 = masa tablet po testu krušljivosti

3.4.6 Lom

Lom je podaljšana meritev krušljivosti in predstavlja obremenilno obliko testiranja. Določa se na enaki opremi, ki je predstavljena na sliki 23, ter v enaki velikosti vzorca kot za test krušljivosti. Tablete, ki smo jim določili krušljivost, smo dali v aparaturo še za 300 obratov (12 minut), skupaj torej 400 obratov (16 minut) ter jih stehtali. Določili smo lom, ki smo ga, prav tako kot krušljivost, podali v odstotkih.

$$lom [\%] = \frac{m_1 - m_2}{m_1} * 100$$

m₁= masa tablet pred testom krušljivosti

m₂= masa tablet po testu loma

3.4.7 Razpadnost

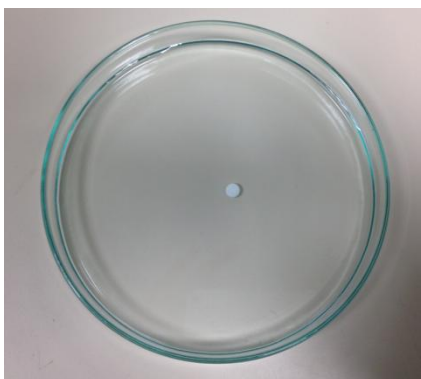
Test smo izvajali, kot je predpisano v Ph. Eur. 7th Ed., v poglavju 2.9.1. Disintegration of tablets and capsules. S tem testom določimo, ali tablete oziroma kapsule pod definiranimi pogoji razpadejo v predpisanem času. Popolna razpadnost je definirana kot stanje, ko na mrežici, stenah ali disku aparata za razpadnost ne opazimo nobenega nerazmehčanega ostanka, razen ostankov neraztopljene obloge tablet ali ovojnice kapsule. Test smo izvedli na šestih tabletah v aparaturi A, ki je predpisana za tablete, manjše od 18 mm, in je predstavljena na sliki 24. Izvajali smo ga brez diskov v vodnem mediju pri temperaturi 37 ± 2 °C. V vsak cilinder smo dali eno tableto in začeli s testom – s spuščanjem in z dviganjem košarice v vodni medij. Čas razpadnosti smo odčitali, ko nismo opazili nobenih nerazmehčanih ostankov.



Slika 24: Naprava za merjenje razpadnosti tablet in kapsul.

3.4.8 Opazovanje načina razpada tablet v petrijevki

Poleg testa razpadnosti smo razpad tablet opazovali tudi v petrijevki (slika 25). Opazovali smo razpad tablet v omejenem volumnu tekočine (približno 100 ml) pri sobni temperaturi brez stresanja. Tak način je bistveno manj obremenilen v primerjavi s testom razpadnosti po Ph. Eur, kar nam lahko omogoča boljše razlikovanje med vzorci.



Slika 25: Opazovanja razpada tablete v petrijevki.

3.4.9 Statistična obdelava rezultatov: Modde Umetrics, verzija 9.1

Modde je statistični program, ki omogoča načrtovanje eksperimentov in modeliranje na osnovi dobljenih rezultatov. Rezultate analizira z izračunom regresijskega modela, ki je v našem primeru temeljil na metodi delnih najmanjših kvadratov (PLS).

Kakovost modela ocenimo na podlagi prileganja modela (R^2), sposobnosti napovedovanja modela (Q^2), veljavnosti ter ponovljivosti modela. Oceni veljavnosti modela ter ponovljivost sta na voljo le, če je določen poskus ponovljen (najbolje trikrat). Zahteve za dober model so predstavljene v preglednici IV, ko je vrednost $Q^2 > 0,9$, pa je model odličen.

Preglednica IV: Pogoji za dober model.

R^2 - Q^2	< 0,2-0,3
Q^2	> 0,5
Veljavnost modela	> 0,25
Ponovljivost	> 0,5

Če je model dober ali odličen, ga lahko uporabimo za napovedovanje proučevanega odziva. Pomembnost vpliva posameznega faktorja ponazorimo z regresijskim koeficientom, ki pove spremembo v odzivu, ko se faktor spremeni od 0 do +1 (27, 28).

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 VREDNOTENJE VPLIVA ŠKROBA

V prvem sklopu, katerega namen je bil proučiti vpliv različnih vrst in količine koruznega škroba na fizikalne lastnosti tablet, smo pripravili tablete s tremi količinami petih vrst koruznega škroba: dva vrsti nemodificiranega škroba z različno vsebnostjo vlage (koruzni škrob in sušeni koruzni škrob) in tri vrste modificiranih koruznih škrobov, ki se razlikujejo v stopnji preželatiranosti (delno preželatirana škrob 1500 in Unipure ter popolnoma preželatirana škrob 1551). Poleg škroba, ki predstavlja razgrajevalo, smo v tablete vključili še laktozo, sušeno z razprševanjem, kot glavno polnilo, silificirano mikrokristalno celulozo kot pomožno polnilo in vezivo, koloidni silicijev dioksid kot drsilo, stearinsko kislino kot mazivo in modelno učinkovino. Pripravili smo 17 vzorcev (zmesi za tabletiranje), ki so predstavljeni v preglednici V. Vzorec z 8,6 % sušenega koruznega škroba smo pripravili v treh ponovitvah, kar nam je omogočilo boljše načrtovanje in vrednotenje modelov PLS s pomočjo programa Modde.

Preglednica V: Pregled vzorcev, pripravljenih v prvem sklopu poskusov, kjer smo uporabili 5 različnih vrst škroba v treh količinah.

Količina škroba Vrsta škroba	8,6 %	12,6 %	16,7 %
Preželatirani 1500	V1	V2	V3
Preželatirani 1551	V4	V5	V6
Unipure	V7	V8	V9
Sušeni koruzni škrob	V10 V16 V17	V11	V12
Koruzni škrob	V13	V14	V15

Za vse vzorce smo pripravili 0,5 kg tabletne zmesi, ki smo jo stisnili na tabletirki Ro Tab s hitrostjo tabletiranja 5760 tablet/h. Hitrost filomatika, ki je zagotavljala zadostno polnjenje matrične vdolbine, je bila 19 obratov. Za stiskanje smo uporabili štiri konkavne, okrogle pečate Euro D, s premerom 6 mm. Lego spodnjega pečata smo prilagajali tako, da je bila masa tablet 90 mg (ciljna masa), s spreminjanjem lege zgornjega pečata pa smo spreminjali razmik

med pečatoma in na ta način uravnavali silo stiskanja. Vzorce smo stisnili vsaj pri dveh različnih silah stiskanja. Pripravljenim tabletam smo izmerili trdnost, razpadnost, krušljivost in lom (preglednica VI).

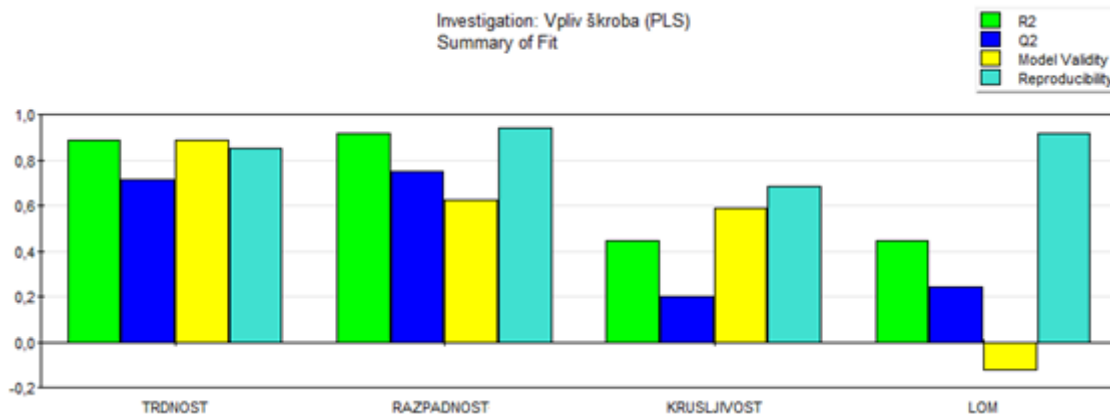
Preglednica VI: Sile stiskanja ter rezultati fizikalnih meritev tablet, pripravljenih v prvem sklopu poskusov. V1-V17 predstavljajo vzorce (sestava je predstavljena v preglednicah III in V), številka za oznako vzorca pa označuje različne sile stiskanja.

VZOREC	POVPREČNA SILA STISKANJA [kN]	POVPREČNA TRDNOST ± SD [N]	POVPREČNA RAZPADNOST ± SD [s]	KRUŠLJIVOST [%]	LOM [%]
V1 - 1	1,0	18,7 ± 3	31 ± 7	0,11	1,32
V1 - 2	1,8	26,8 ± 4	92 ± 22	0,05	0,38
V1 - 3	2,6	39,1 ± 6	204 ± 23	0,16	0,27
V2 - 1	2,0	23,9 ± 3	77 ± 19	0,11	0,54
V2 - 2	3,2	34,4 ± 7	129 ± 35	0,05	0,38
V3 - 1	2,7	30,7 ± 4	90 ± 28	0	0,05
V3 - 2	3,8	40,9 ± 6	169 ± 33	0	0,33
V4 - 1	0,6	17,1 ± 5	29 ± 8	0,21	več kot 1/3 tablet zdrobljenih
V4 - 2	1,4	22,9 ± 3	79 ± 12	0,32	0,48
V4 - 3	2,0	31,8 ± 6	230 ± 38	0,16	0,38
V5 - 1	0,6	18,7 ± 3	45 ± 20	10,69	več kot 1/2 tablet zdrobljenih
V5 - 2	1,6	18,3 ± 4	84 ± 30	0	1,13
V5 - 3	3,0	34,7 ± 5	253 ± 47	0	0,21
V6 - 1	2,2	21,5 ± 5	80 ± 27	0,16	5,47
V6 - 2	2,8	37,0 ± 7	248 ± 91	0,11	0
V7 - 1	1,3	23,6 ± 4	48 ± 22	0,16	0,44
V7 - 2	2,4	41,0 ± 6	165 ± 16	0	0
V8 - 1	1,4	20,6 ± 5	34 ± 9	0,22	0,60
V8 - 2	2,3	31,7 ± 4	114 ± 19	0,27	0,32
V9 - 1	2,2	26,5 ± 3	65 ± 17	0	0,16
V9 - 2	3,1	35,4 ± 4	168 ± 28	0	0,17
V10 - 1	2,9	38 ± 9	160 ± 58	0,22	0,60
V10 - 2	4,9	64 ± 8	402 ± 113	0	0,21
V10 - 3	6,1	80 ± 13	663 ± 131	0,16	0,43
V11 - 1	2,8	14 ± 2	22 ± 8	0,11	9,31
V11 - 2	3,9	24 ± 6	86 ± 25	0,11	1,19
V11 - 3	5,4	40 ± 9	172 ± 59	0,16	0,11
V12 - 1	2,5	13 ± 2	10 ± 1	0,48	več kot 1/2 tablet zdrobljenih
V12 - 2	4,3	24 ± 4	44 ± 21	0,27	0,65
V12 - 3	5,1	31 ± 5	89 ± 24	0	0,44
V13 - 1	1,2	19 ± 3	52 ± 17	0,58	0,16

VZOREC	POVPREČNA SILA STISKANJA [kN]	POVPREČNA TRDNOST [N]	POVPREČNA RAZPADNOST [s]	KRUŠLJIVOST [%]	LOM [%]
V13 - 2	1,7	27 ± 2	104 ± 22	0,53	0,80
V13 - 3	2,1	35 ± 4	127 ± 70	0,16	0,59
V14 - 1	0,8	19 ± 2	35 ± 23	0,42	2,11
V14 - 2	1,6	27 ± 4	60 ± 18	0,22	0,60
V14 - 3	1,7	38 ± 9	87 ± 17	0,22	0,78
V15 - 1	0,7	14 ± 3	20 ± 13	0,32	2,01
V15 - 2	1,3	25 ± 6	44 ± 9	0,27	0,97
V15 - 3	5,1	34 ± 5	67 ± 29	0,06	0,77
V16 - 1	2,9	33 ± 9	244 ± 65	0,22	0,65
V16 - 2	3,4	42 ± 10	217 ± 59	0,10	0,42
V17 - 1	2,9	31 ± 7	100 ± 78	0,16	0,43
V17 - 2	4,2	50 ± 9	287 ± 103	0,27	0,43
V17 - 3	5,1	63 ± 9	457 ± 59	0,05	0,32

Dobljene rezultate smo statistično ovrednotili s pomočjo programske opreme Modde Umetrics, verzija 9.1. Uporabili smo metodo delnih najmanjših kvadratov (partial least square, PLS), kjer so bile vrsta škroba, količina škroba in sila stiskanja neodvisne spremenljivke, trdnost, razpadnost, krušljivost in lom pa odziv.

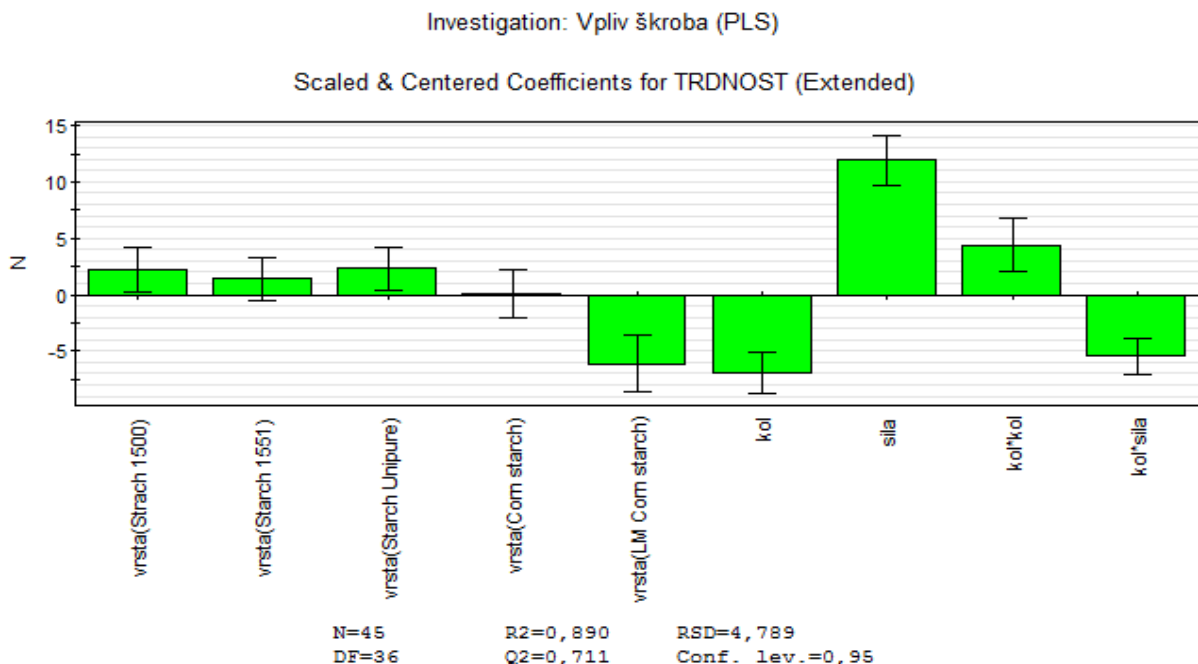
Na sliki 26 je predstavljen pregled parametrov modelov PLS za prvi sklop poskusov. Vidimo lahko, da sta modela PLS za napovedovanje trdnosti in razpadnosti, ki imata visoko prileganje podatkov ($R^2_{\text{trdnost}} = 0,890$; $R^2_{\text{razpadnost}} = 0,914$) in napovedno moč ($Q^2_{\text{trdnost}} = 0,711$; $Q^2_{\text{razpadnost}} = 0,748$), ustrezna sta tudi ponovljivost in veljavnost modela, dobra. Z njuno pomočjo lahko v proučevanem območju napovemo trdnost oziroma razpadnost, če poznamo količino in vrsto škroba ter silo stiskanja. Žal pa modela za krušljivost in lom nista dobra (neustrezni vrednosti R^2 in Q^2) in ju ne moremo uporabiti za napovedovanje.



Slika 26: Shematičen prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, ponovljivosti ter veljavnosti) modelov PLS za proučevanje vpliva vrste in količine škroba, na osnovi katerih lahko ocenimo, če je model dober oziroma če nam lahko služi za napovedovanje.

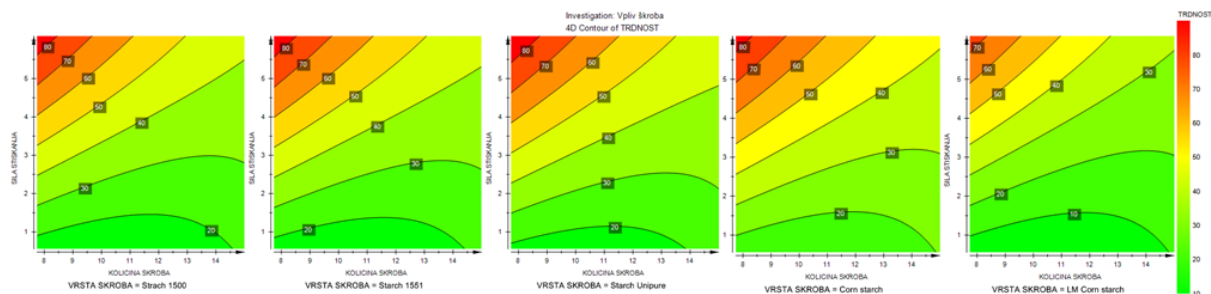
4.1.1 VPLIV VRSTE IN KOLIČINE ŠKROBA NA TRDNOST

Iz dobljenega modela PLS (slika 27) lahko vidimo, da ima izmed vseh proučevanih parametrov največji vpliv na trdnost tablet sila stiskanja, in sicer višja kot je sila stiskanja, večja je trdnost tablet. Nekoliko manjši, a nasproten vpliv na trdnost tablet ima količina škroba, tablete z več škroba imajo nižjo trdnost. Med proučevanimi vrstami škrobov opazimo določene razlike: modificirani škrobi malce prispevajo k višji trdnosti tablet. Največji vpliv pa opazimo pri sušenem koruznem škrobu, ki negativno vpliva na trdnost tablet. Glede na model je pomembna tudi interakcija med količino škroba in silo stiskanja, večja kot je količina škroba, manjši je vpliv sile stiskanja na trdnost tablet, pri višji količini škroba bodo torej tablete, stisnjene z enako silo stikanja manj trde kot pri nižji količini škroba. Podrobneje so rezultati predstavljeni v nadaljevanju.



Slika 27: Model PLS za vpliv vrste in količine škroba na trdnost tablet. Na osi x so predstavljeni različni faktorji, iz velikosti stolpcev (regresijskih koeficientov) za posamezen faktor lahko razberemo vpliv teh faktorjev na trdnost tablet.

Vplivi proučevanih parametrov za posamezno vrsto škroba pa so mnogo bolj nazorno predstavljeni na 4D konturnih diagramih (slika 28), ki nam omogočajo vpogled v spreminjanje trdnosti v odvisnosti od sile stiskanja, količine in vrste škroba. Na grafih predstavljajo neodvisne spremenljivke količina škroba (os x), sila stiskanja (os y) in vrsta škroba (posamezni diagram), odziv pa je trdnost (os z).



Slika 28: 4D konturni diagrami, na katerih je viden vpliv vrste, količine škroba in sile stiskanja na trdnost tablet.

Pri določeni sili stiskanja in količini škroba smo dosegli največje trdnosti tablet pri modificiranih škrobih (delno preželatinirana: škrob 1500 in Unipure in popolnoma preželatiniran: škrob 1551), med katerimi ni opaziti bistvenih razlik, nekoliko nižje trdnosti pri

tabletah s koruznim škrobom za farmacijo, bistveno nižje pa z uporabo sušenega koruznega škroba.

Dobljeni rezultati so v skladu z literaturnimi podatki. Tudi Schwartz in sodelavci (29) so ugotovili, da dobimo pri konstantni sili stiskanja pri uporabi modificiranih škrobov bolj trdne tablete kot v primeru nemodificiranih škrobov. Modificirani škrobi, delno ali popolnoma preželatinirani, ki so bili pripravljene prav z namenom izboljšanja lastnosti, potrebnih za direktno tabletiranje, imajo izboljšane predvsem stisljivost in pretočne lastnosti. Poleg tega imajo modificirani škrobi tudi boljše povezovalne lastnosti in se v večji meri uporabljajo kot veziva in ne toliko kot razgrajevala (6). Prav zaradi teh lastnosti imajo tablete, pripravljene iz modificiranih škrobov, višjo trdnost kot tablete, pripravljene iz nemodificiranih škrobov.

Iz slike 28 pa so razvidne tudi razlike med sušenim koruznim škrobom in koruznim škrobom z ravnotežno vsebnostjo vlage. Pri sušenem koruznem škrobu dobimo pri enaki sili stiskanja tablete z nižjo trdnostjo (manjši odstotek rdeče obarvane površine), kar kaže na nižjo stisljivost sušenega koruznega škroba v primerjavi z navadnim koruznim škrobom. Nižjo stisljivost sušenega koruznega škroba lahko pripišemo nižji vsebnosti vlage, kar je v skladu s pričakovanji.

Vlaga je namreč zelo pomemben dejavnik pri procesu tabletiranja, vpliva na mnoge fizikalno kemijske lastnosti formulacij, kot so: kompaktilnost, pretočne lastnosti, trenje zmesi za tabletiranje s steno matrice vdolbine... Praviloma dobimo pri uporabi materialov z nizko vsebnostjo vlage tablete, ki so mehansko manj odporne (7). Ta trditev velja tudi za škrob. Pri višji ravnotežni vsebnosti vlage je kompaktilnost škrobov večja, kar pomeni, da dobimo pri enaki sili stiskanja pri uporabi škrobov z višjo ravnotežno vsebnostjo vlage tablete z višjo trdnostjo. Najvišjo trdnost tablet dosežemo, ko je ravnotežna vlaga škroba, ki jo dosežemo, ko je bil škrob shranjen pri 60- do 70-odstotni relativni vlažnosti zraka, okrog 10 %. Ravnotežna vlaga v snovi je namreč odvisna od vsebnosti vlage v zraku oziroma relativne vlažnosti, pri kateri je bil snov shranjena (5).

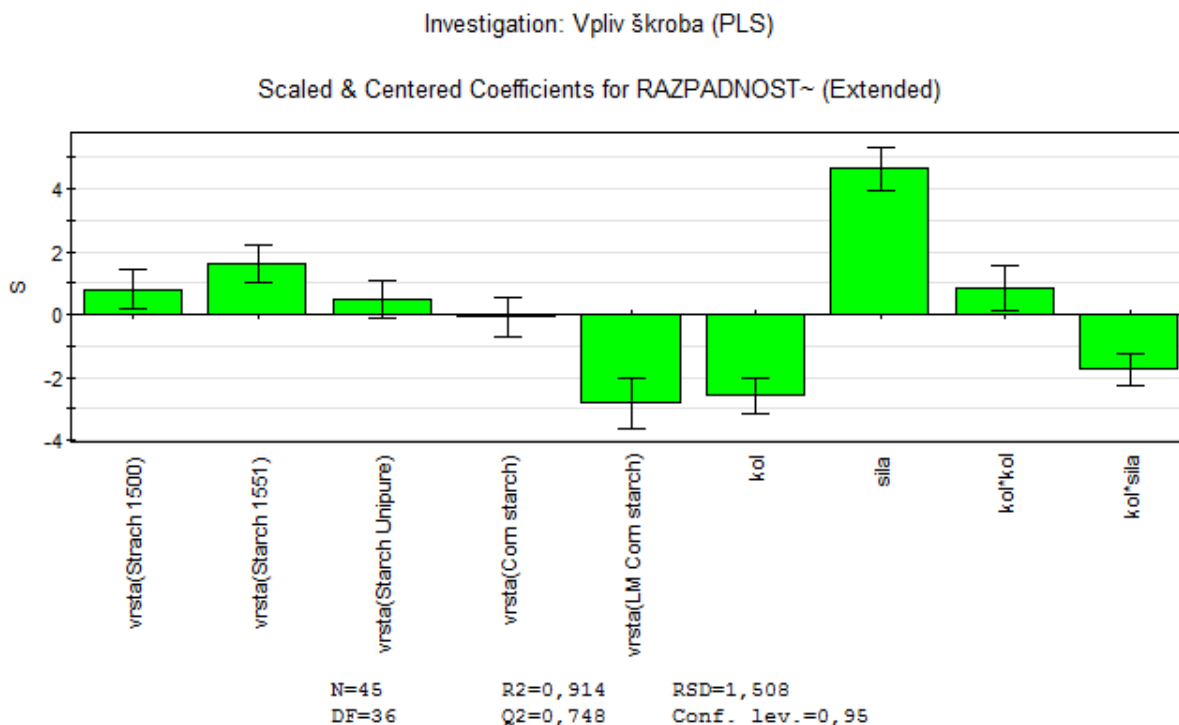
Karakterizacija tablet z različno količino škroba (8,6 %, 12,6 % in 16,7 %) je pokazala, da je pri večji količini škroba za doseganje enake trdnosti potrebna višja sila stiskanja, neodvisno od vrste škroba (sliki 27 in 28). Sklepamo lahko, da je vzrok za to v slabi stisljivosti škroba v primerjavi z ostalimi pomožnimi snovmi, ki so poleg škroba prisotne v zmesi za tabletiranje.

Škrob se deformira pretežno elastično, delež plastične deformacije je močno odvisen od hitrosti tabletiranja, pri višjih hitrostih je manjši (6). Ker je elastična deformacija reverzibilna, pride po končanem procesu stiskanja do elastične relaksacije, ki zmanjša trdnost tablet, poveča se tudi verjetnost za tvorbo kopic in laminacijo (10). Torej večja kot je količina škroba v formulaciji, večji je delež elastične deformacije pri stiskanju in relaksacije po stiskanju tablet, zato je trdnost tablet z višjo količino škroba nižja, verjetnost tvorbe kopic ali laminacije pa večja. Pri večjih količinah modificiranih škrobov dobimo pri enaki sili stiskanja višje trdnosti tablet kot pri večjih količinah nemodificiranih škrobov, opazimo pa, da tudi pri modificiranih škrobih pride do zmanjšanja trdnosti tablet pri povečanju količine škroba.

4.1.2 VPLIV VRSTE IN KOLIČINE ŠKROBA NA RAZPADNOST

Poleg razlik v trdnosti pripravljenih tablet smo razlike opazili tudi pri razpadnosti. S testom razpadnosti določimo čas, potreben za razpad tablete na agregate ali manjše delce. S tem pa dobimo le hitro oceno o razpadu med samim procesom tabletiranja, za določitev hitrosti raztapljanja učinkovine pa je potrebno izvesti test sproščanja (4).

Iz postavljenega modela PLS za razpadnost tablet, pripravljenih v prvem sklopu poskusov (slika 29), vidimo, da ima neodvisno od vrste škroba tudi na razpadnost tablet največji vpliv sila stiskanja, večja kot je sila stiskanja, daljša je razpadnost tablet. Znatno, a nasproten vpliv opazimo pri količini škroba, tablete z večjo količino škroba razpadejo bistveno hitreje, neodvisno od vrste škroba. Glede na vrsto škroba pa so ugotovitve sledeče: največji vpliv ima sušeni koruzni škrob, ki za razliko od ostalih koruznih škrobov bistveno skrajša čas razpadnosti tablet. Med modificiranimi škrobi lahko opazimo značilno podaljšanje časa razpadnosti pri škrobu 1500 in 1551.



Slika 29: Model PLS za vpliv vrste in količine škroba na čas razpadnosti tablet. Na osi x so predstavljeni različni faktorji, iz velikosti stolpcev (regresijskih koeficientov) za posamezen faktor lahko razberemo vpliv teh faktorjev na čas razpadnosti tablet.

Razpad tablet smo opazovali v aparaturi A za merjenje razpadnosti po Ph. Eur in v petrijevki. V obeh primerih smo opazili, da se tableta zaradi raztapljanja vodotopnih snovi s časom tanjša – »izlizuje«, le da je bilo raztapljanje v petrijevki, kjer ni stresanja in je volumen vode manjši, počasnejše in nam je zato omogočalo večje razlikovanje med vzorci, pri katerih med različnimi vrstami škrobov nismo opazili razlik v načinu razpada. Razpad tablet v petrijevki ob času 0, 30, 60, 90 in 300 sekund je prikazan na sliki 30.



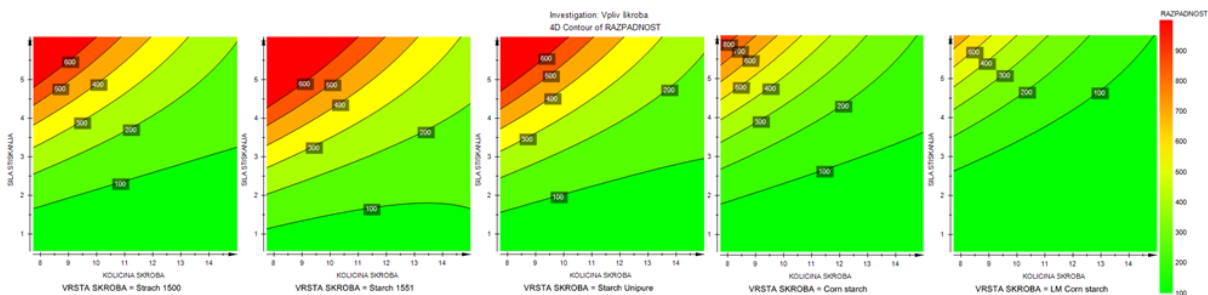
Slika 30: Razpad tablete, ki kot razgrajevalo vsebuje sušen koruzni škrob, kot polnilo pa laktozo, sušeno z razprševanjem, ob času 0, 30, 60, 90 in 300 sekund. Razpad je posnet v petrijevki.

Že v poglavju 1.4 ŠKROB smo omenili, da obstajata dva možna mehanizma razgrajevalnega delovanja škroba: pasivni (raztapljanje) in aktivni (z nabrekanjem) (21, 22).

Iz odnosa med silo stiskanja in časom razpadnosti lahko sklepamo, da poteka razpad naših tablet pretežno preko pasivnega mehanizma. Večja kot je sila stiskanja, manjša je velikost por, kar otežuje penetracijo vode. Topne snovi v tableti se zato raztapljajo počasneje oziroma se raztapljajo v manjšem obsegu, to pa podaljša čas razpadnosti.

Carstensen J. T. (30) pa opisuje pojav, ko se z naraščajočo silo stiskanja razpadnost tablet skrajša, kar je posledica aktivnega mehanizma razgrajevanja. Pri zelo nizkih silah stiskanja so tablete zelo porozne, pore med delci so velike. Penetracija vode v tablete je neovirana, vendar zaradi velikih por razgrajevalo kljub nabrekanju ne ustvari pritiska, ki bil zadosten za razpad tablete. S povečevanjem sile stiskanja se te pore zmanjšajo in je njihov premer manjši od premera nabreklih škrobnih zrn, kar vodi v skrajšanje časa razpadnosti. Ob dodatnem povečanju sile stiskanja pa so pore tako majhne, da postane penetracija vode omejujoč dejavnik za razpad tablet, čas razpadnosti se z naraščajočo silo stiskanja podaljšuje.

Kljub podobnemu načinu razpada pa lahko med proučevanimi vrstami škrobov opazimo izrazite razlike v času razpadnosti. Na 4D konturnih diagramih (slika 31) lahko vidimo, da imajo pri določeni sili stiskanja (os y) in količini škroba (os x) najhitrejšo razpadnost tablete s sušenim koruznim škrobom, medtem ko imajo nekoliko daljšo razpadnost tablete s koruznim škrobom z ravnotežno vsebnostjo vlage. Bistveno daljše čase razpadnosti pa imajo tablete z modificiranimi škrobi.



Slika 31: 4D konturni diagrami, na katerih je viden vpliv vrste, količine škroba in sile stiskanja na razpadnost tablet.

Vzrok za opažene razlike je v različni vsebnosti vlage, ki posredno vpliva tudi na razgrajevalne lastnosti škroba. Sušeni škrob vsebuje manj vlage (< 6 %) kot ostali škrobi

(modificirani: < 14 %; koruzni škrob: < 12 %), kar pomeni, da bo vodo vezal hitreje oziroma z višjo afiniteto in bo torej bolj pospešil vstopanje vode v pore tablet kot ostali koruzni škrobi. Topne sestavine se lahko začnejo hitreje raztapljati, kar vodi v krajši čas razpadnosti. Poleg tega pa so zaradi slabše stisljivosti tablete s sušenim škrobom bolj porozne in je zato velikost por večja, kar tudi znatno prispeva k hitrejši penetraciji vode v tableto in posledično hitrejšemu razpadu.

Modificirani škrobi podaljšajo razpadnost tablet. Najdaljšo razpadnost imajo tablete s popolnoma preželatiranim škrobom 1551, sledita delno preželatirana škrob 1500 in Unipure. S preželatiranjem se škrobu izboljšajo povezovalne lastnosti in zmanjšajo razgrajevalne lastnosti. Delno preželatirani škrobi ohranijo del lastnosti nemodificiranih škrobov, ki so dogovorne za nabrekanje, preželatirani del pa prispeva k boljšim povezovalnim lastnostim. Večja kot je stopnja preželatiranja, slabše so razgrajevalne in boljše povezovalne lastnosti škroba ter daljša je razpadnost tablet. Prav zato imajo tablete s popolnoma preželatiranim škrobom najdaljšo razpadnost.

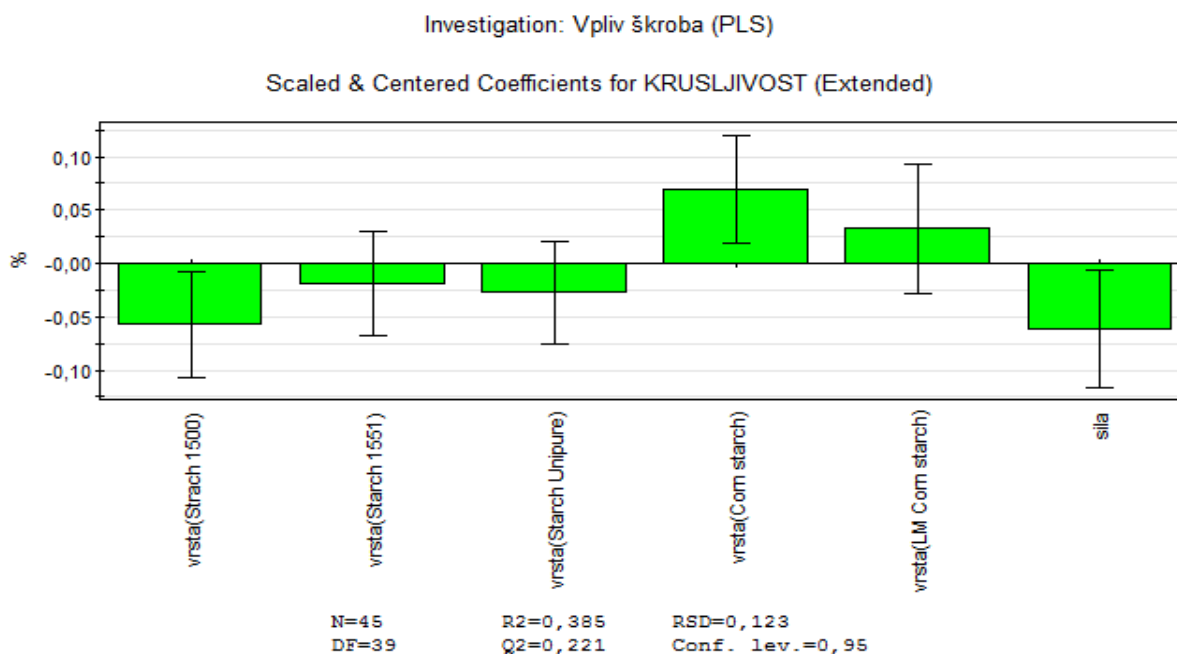
Nasprotno lahko v preglednem članku M. C. Gohel (31) najdemo podatek, da dajejo delno preželatirani škrobi tablete s podobnimi časi razpadnosti kot pri nemodificiranem koruznem škrobu. Drugačni zaključki so lahko povezani z različnim pomožnimi snovmi, saj je mehanizem delovanja razgrajevala odvisen tudi od ostalih pomožnih snovi v tableti.

Vpliv količine škroba je v skladu z našimi pričakovanji. Pri višji količini škroba dobimo tablete s krajšim časom razpadnosti, neodvisno od vrste škroba (stolpec »kol« na sliki 29). Manjše odstopanje od tega lahko opazimo le pri zelo nizkih silah stiskanja oziroma zelo nizkih trdnostih tablet.

4.1.3 VPLIV VRSTE IN KOLIČINE ŠKROBA NA KRUŠLJIVOST IN LOM

Krušljivost opisujemo kot poškodovanje robov tablet ali laminacijo ali lom tablet po predpisani mehanski obremenitvi (4). Model PLS (slika 32), ki ga dobimo s pomočjo računalniškega programa Modde, žal ni dober, kljub temu pa omogoča oceno vpliva vrste in količine proučevanih škrobov ter sile stiskanja na krušljivost tablet. Opazimo lahko, da

dobimo mehansko odpornejše tablete, če uporabimo višjo silo stiskanja in modificirane škrobe, medtem ko so tablete z nemodificiranimi škrobi bolj krušljive.

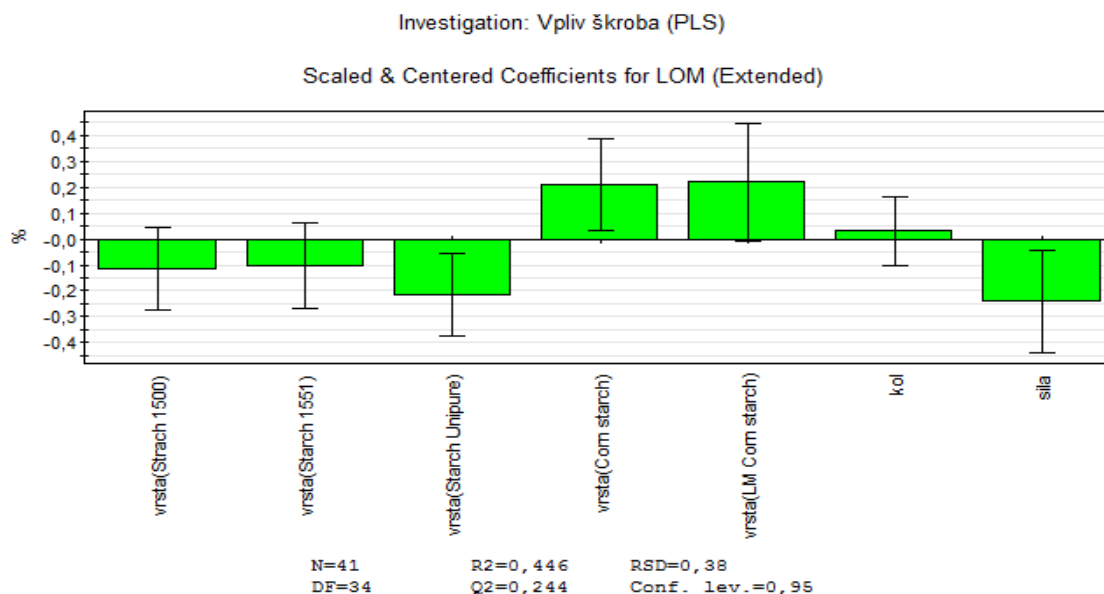


Slika 32: Model PLS za vpliv vrste in količine škroba na krušljivost tablet. Na osi x so predstavljeni različni faktorji, iz velikosti stolpcov (koeficientov) za posamezen faktor lahko razberemo vpliv teh faktorjev na krušljivost tablet.

Ugotovitve so v skladu s pričakovanji: pri višji sili stiskanja dobimo tablete z višjo trdnostjo, ki so mehansko bolj odporne, zato je krušljivost nižja. Boljša mehanska odpornost tablet z modificiranimi škrobi pa je posledica izboljšane stisljivosti in povezovalnih lastnosti modificiranih škrobov. Zanimiva je tudi primerjava nemodificiranega koruznega škroba z ravnotežno in nizko vsebnostjo vlage. Ker je stisljivost škrobov višja ob višji vsebnosti vlage, bi pričakovali boljšo mehansko odpornost tablet s škrobom z ravnotežno vsebnostjo vlage. Iz modela tega ne opazimo, kar je lahko povezano s slabo kakovostjo dobljenega modela, iz katerega je napovedovanje vplivov nezanesljivo.

Lom je podaljšana meritev krušljivosti in predstavlja obremenilno obliko testiranja odpornosti tablet na mehanske obremenitve. Meritev loma uporabljamo predvsem, ko bodo tablete obložene ali bodo deležne velikih mehanskih obremenitev, bodisi tekom pakiranja bodisi tekom distribucije končnega izdelka. Nizke vrednosti parametrov, ki opisujejo kakovost modela, kažejo, da tudi model PLS za lom (slika 33) ni dober. Iz modela pa lahko kljub temu ponovno razberemo nekaj osnovnih vplivov. Podobno kot pri krušljivosti ima tudi v primeru loma največji vpliv sila stiskanja, višja kot je sila stiskanja, manjši je lom tablet. Prav tako so

ponovno opazne razlike med nemodificiranimi in modificiranimi škrobi. Modificirani škrobi lom tablet zmanjšajo, vključitev nemodificiranih škrobov v zmes za tabletiranje pa lom tablet poveča. Nakazujejo se podobni vplivi kot pri krušljivosti, kar je glede na to, da je lom podaljšana meritev krušljivosti, tudi pričakovano.



Slika 33: Model PLS za vpliv vrste in količine škroba na lom tablet. Na osi x so predstavljeni različni faktorji, iz velikosti stolpcev (regresijskih koeficientov) za posamezen faktor lahko razberemo vpliv teh faktorjev na lom tablet.

4.2 VREDNOTENJE VPLIVA LAKTOZE

V drugem sklopu poskusov smo ovrednotili vpliv različnih vrst laktoze monohidrat na fizikalne lastnosti tablet. Za razliko od prvega sklopa smo v drugem sklopu spreminjali vrsto laktoze, kot razgrajevalo smo zaradi najhitrejših časov razpadnosti izbrali sušeni koruzni škrob, in sicer 7,74 mg/tbl oziroma 8,6 %. Ostale sestavine tablet ter njihova funkcija so bile enake kot v prvem sklopu poskusov. Sestava tablet, pripravljenih v tem sklopu, je predstavljena v preglednici III: nizka količina škroba. Poleg laktoze, sušene z razprševanjem, smo preskusili še dve vrsti sejane laktoze in mleto laktozo, ki se med seboj razlikujejo po velikosti delcev: laktoza 80 MESH, laktoza 90 MESH in laktoza 100 MESH (mleta). Porazdelitev velikosti delcev uporabljenih laktoz je predstavljena v preglednici VII.

Preglednica VII: Porazdelitev velikosti delcev različnih vrst laktoz v odstotkih, določenih s sejano analizo.

VELIKOST DELCEV [μm]	laktoza 80M	laktoza 90M	laktoza NF 100 M	Laktoza sušena z razprševanjem
	[%]	[%]	[%]	[%]
< 0,045	0,96	1,33	0,31	5,58
0,045-0,063	2,23	4,70	3,77	8,08
0,063-0,1	6,64	11,64	39,66	19,23
0,1-0,125	4,26	19,21	27,33	22,50
0,125-0,2	33,95	60,98	12,28	36,90
0,2-0,25	33,32	1,77	3,84	5,88
0,25-0,315	17,28	0,06	9,37	1,50
> 0,315	1,24	0,17	3,12	0,23

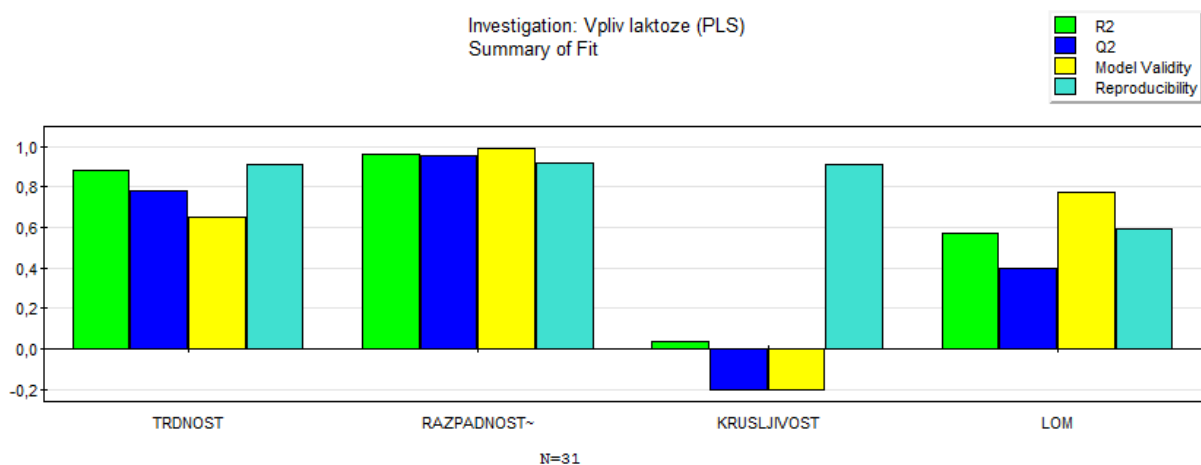
Za ta sklop smo pripravili po 1 kg vzorcev, ki smo jih stisnili na rotirajoči tabletirki Killian pri hitrostih tabletiranja 30000 tablet na uro. Uporabili smo enake pečate kot v prvem sklopu poskusov (Euro D, konkavni, okrogli, s premerom 6 mm), tudi ciljna masa je ostala 90 mg. Vzorce smo stisnili pri različnih silah stiskanja. V preglednici VIII so predstavljeni vzorci, povprečne sile stiskanja in rezultati trdnosti, razpadnosti, krušljivosti in loma tablet z različnimi vrstami laktoze.

Preglednica VIII: Sile stiskanja ter rezultati fizikalnih meritev tablet, pripravljenih v drugemu sklopu poskusov. V10-V21 predstavljajo vzorce (sestava je predstavljena v prvem stolpcu Preglednice III), številka za oznako vzorca pa označuje različne sile stiskanja.

VZOREC	VRSTA LAKTOZE	POVPREČNA SILA STISKANJA [kN]	POVPREČNA TRDNOST ± SD [N]	POVPREČNA RAZPADNOST ± SD [s]	KRUŠLJIVOST [%]	LOM [%]
V10 – 1 *	Laktoza sušena z razprševanjem	2,9	38 ± 9	160 ± 58	0,22	0,60
V10 – 2 *		4,9	64 ± 8	402 ± 113	0	0,21
V10 – 3 *		6,1	80 ± 13	663 ± 131	0,16	0,43
V16 – 1 *		2,9	33 ± 9	244 ± 65	0,22	0,65
V16 – 2 *		3,4	42 ± 10	217 ± 59	0,10	0,42
V17 - 1 *		2,9	31 ± 7	100 ± 78	0,16	0,43
V17 - 2 *		4,2	50 ± 9	287 ± 103	0,27	0,43
V17 - 3 *		5,1	63 ± 9	457 ± 59	0,05	0,32
V18 – 1	laktoza NF 100 MESH	5,3	21 ± 5	7 ± 1	0,16	1,12
V18 – 2		7,5	32 ± 5	9 ± 2	0,27	0,82
V18 – 3		8,4	38 ± 3	9 ± 2	0,05	0,38
V18 – 4		9,8	43 ± 6	12 ± 2	0,22	0,65
V18 – 5		11,1	48 ± 4	11 ± 2	0,16	0,33
V18 – 6		11,7	50 ± 6	14 ± 2	0	0,49
V19 – 1	laktoza 90MESH	6,7	27 ± 7	8 ± 2	0	0,75
V19 – 2		7,2	28 ± 4	10 ± 1	0,27	0,87
V19 – 3		8,0	37 ± 5	11 ± 2	0,38	0,97
V19 – 4		9,3	40 ± 6	13 ± 2	0,16	0,81
V19 – 5		10,6	46 ± 5	18 ± 2	0,21	0,54
V19 – 6		12,2	52 ± 5	21 ± 6	0,05	0,59
V20 – 1	laktoza 80 MESH	6,9	27 ± 5	8 ± 3	0,11	0,42
V20 – 2		7,3	32 ± 4	10 ± 1	0,16	0,81
V20 – 3		8,1	33 ± 6	11 ± 2	0,05	0,54
V20 – 4		10,0	39 ± 8	13 ± 1	0,27	0,65
V20 – 5		10,7	44 ± 7	14 ± 2	0,11	0,27
V20 – 6		12,6	47 ± 7	22 ± 5	0,27	0,59
V21 – 1		5,4	20 ± 3	7 ± 1	0,22	1,15
V21 – 2		6,5	27 ± 4	8 ± 3	0,16	0,85
V21 – 3		6,8	25 ± 5	11 ± 2	0,16	0,70
V21 – 4		9,2	33 ± 7	11 ± 3	0,21	0,79
V21 – 5		9,9	43 ± 6	14 ± 2	0,27	0,55
V21 – 6		11,8	45 ± 5	19 ± 4	0,22	0,49

* Vzorci so bili pripravljeni v prvem sklopu poskusov, v drugem sklopu smo jih uporabili za primerjavo različnih vrst laktoze (velikost vzorcev 0,5 kg, stisnjeni na tabletirki Ro Tab, hitrost tabletiranja 5760 tablet/uro, hitrosti filomatika 19 obratov)

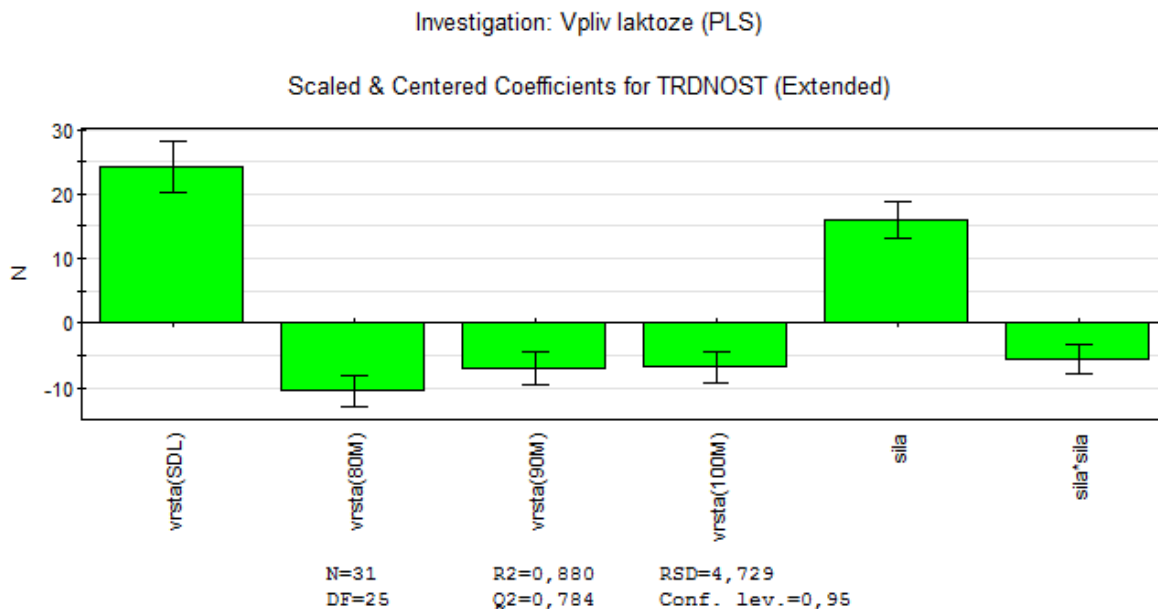
Rezultate meritev, opravljenih v drugem sklopu poskusov, smo ponovno statistično obdelali s pomočjo programa Modde (Slika 34): model za razpadnost je odličen ($R^2 = 0,966$ $Q^2 = 0,957$, ustrezna veljavnost in ponovljivost modela), model za trdnost pa zelo dober ($R^2 = 0,880$ $Q^2 = 0,784$, ustrezna veljavnost in ponovljivost modela). Oba lahko torej uporabimo za napovedovanje trdnosti in razpadnosti na podlagi predvidene sile stiskanja in uporabljene vrste laktoze. Modela za krušljivost in lom sta ponovno slaba: krušljivost ($R^2 = 0,037$, $Q^2 = -0,200$), lom ($R^2 = 0,572$, $Q^2 = 0,397$).



Slika 34: Shematičen prikaz lastnosti modelov PLS za proučevanje vpliva vrste laktoze (sposobnost prileganja, napovedovanja, ponovljivosti ter veljavnosti), dobljenih s pomočjo analize PLS s programom Modde, na osnovi katerih lahko ocenimo, če je model dober oziroma če nam lahko služi za napovedovanje.

4.2.1 VPLIV VRSTE LAKTOZE NA TRDNOST

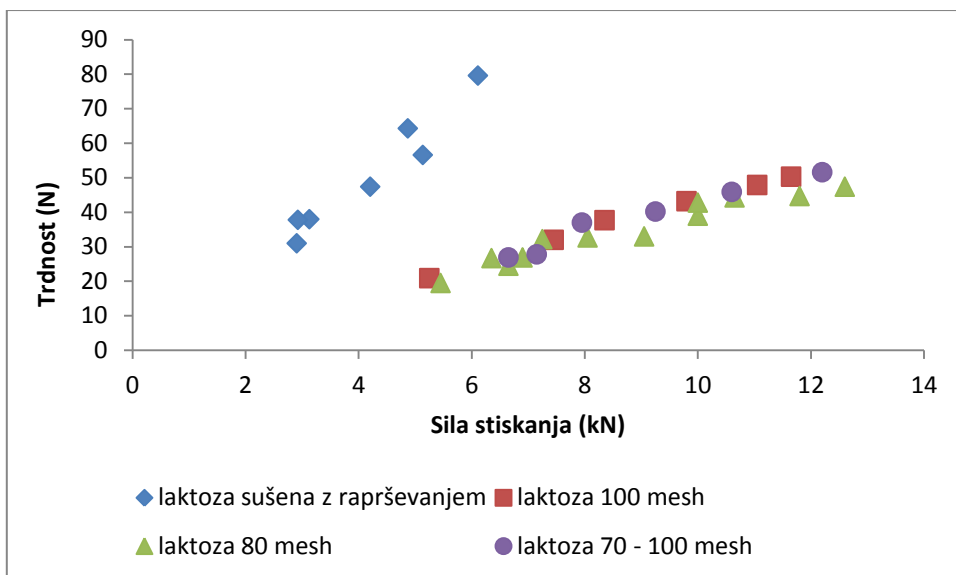
Iz modela PLS za trdnost (slika 35) je razvidno, da na trdnost tablet pomembno vplivata tako vrsta laktoze kot sila stiskanja. Pri določeni sili stiskanja imajo najvišjo trdnost tablete z laktozo, sušeno z razprševanjem, medtem ko je trdnost tablet, ki vsebujejo sejano ali mleto α -laktozo monohidrat, nižja. Z naraščanjem sile stiskanja se trdnost tablet v vseh primerih poveča.



Slika 35: Model PLS za vpliv vrste laktoze na trdnost tablet. Na osi x so predstavljeni različni faktorji, iz velikosti stolpcev (regresijskih koeficientov) za posamezen faktor lahko razberemo vpliv teh faktorjev na trdnost tablet.

Vpliv sile stiskanja je pričakovan, višja kot je sila stiskanja, večja je trdnost tablet. Vzrok za večjo trdnost tablet, ki vsebujejo laktozo, sušeno z razprševanjem, je, kot omenjeno, posledica njene boljše stisljivosti (6, 32). Čeprav so razlike med sejanimi in mleto laktozo zelo majhne, pa se rahlo nakazuje trend: manjša kot je velikost delcev, višja je trdnost tablet. Sejani in mleto laktoza se med seboj razlikujejo le po velikosti delcev, vse sestavlja kristalinična α -laktoza monohidrat. Tudi v literaturi (5) lahko najdemo podatek, da se trdnost tablet iz α -laktoze monohidrat povečuje s padajočo velikostjo delcev α -laktoze monohidrat. Manjši delci imajo namreč večjo specifično površino, preko katere se lahko tvori več povezav med delci, posledica je višja trdnost tablet.

Opisane razlike med vzorci pa so slikovito prikazane tudi na sliki 36. Vzorci, ki vsebujejo sejano in mleto laktozo, se obnašajo bistveno drugače kot vzorci, ki vsebujejo laktozo, sušeno z razprševanjem. Vidimo lahko, da gre pri laktozi, sušeni z razprševanjem, za bistveno večjo odvisnost med silo stiskanja in trdnostjo kot pri sejanih in mleto laktozi, kjer smo morali za pripravo tablet z določeno trdnostjo uporabiti tudi do trikrat višjo silo stiskanja kot pri laktozi, sušeni z razprševanjem. To dokazuje, da je laktoza, sušena z razprševanjem, mnogo boljje stisljiva od sejane in mlete laktoze.



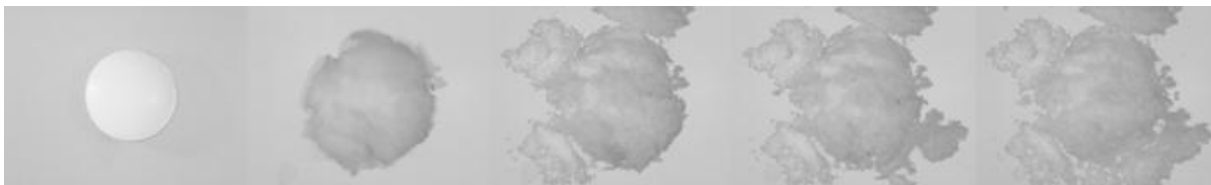
Slika 36: Odvisnost trdnosti tablet (z različnimi laktozami) od sile stiskanja.

Ta trditev je v skladu z literaturnimi podatki, ki pravijo, da je laktoza, sušena z razprševanjem, bolj primerna za direktno tabletiranje prav zaradi boljše stisljivosti in pretočnih lastnosti (6, 32). Znano je, da se pri stiskanju amorfne snovi deformirajo pretežno plastično, deformacija kristaliničnih pa poteka preko fragmentacije delcev (7, 33). Tablete so bolj trdne, če se snovi, ki jih stiskamo, deformirajo plastično. α -laktoza monohidrat (sejana, mleta) se deformira večinoma s fragmentacijo delcev, laktoza, sušena z razprševanjem, pa se zaradi prisotnosti amorfne laktoze na površini delcev deformira pretežno plastično (10). Zato imajo tablete, ki kot polnilo vsebujejo laktozo, sušeno z razprševanjem, ob enaki sili stiskanja večjo trdnost od tistih, pripravljenih s kristalinično α -laktozo monohidrat.

4.2.2 VPLIV VRSTE LAKTOZE NA RAZPADNOST

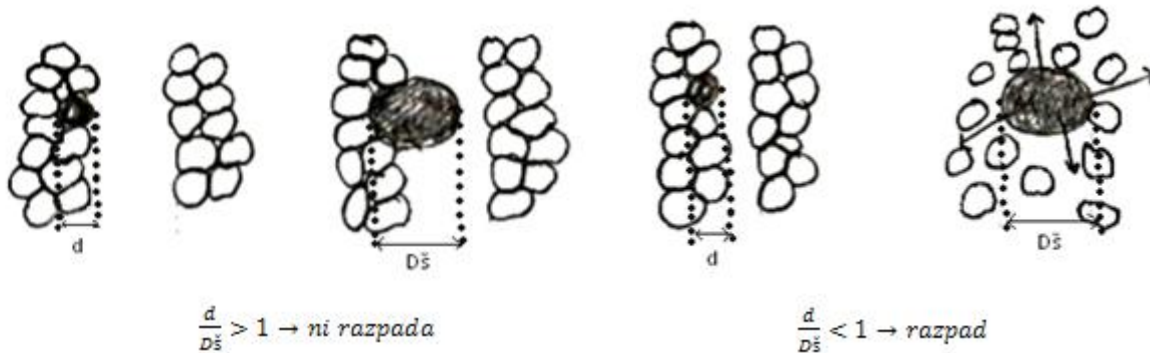
S spremljanjem razpada tablet v aparaturi A za merjenje časa razpadnosti in v petrijevki smo opazili, da je poleg različnih časov razpadnosti drugačen tudi način razpada tablet, čeprav vsi vzorci vsebujejo razgrajevalo nemodificiran sušen koruzni škrob. Za tablete z laktozo, sušeno z razprševanjem, je razpad tablet v petrijevki predstavljen v prvem delu razprave na sliki 30. Opazili smo, da se tablete postopoma tanjšajo, raztapljajo.

Pri tabletah s sejano ali z mleto laktozo smo opazili mnogo hitrejši in popolnoma drugačen način razpada. Pri opazovanju razpada v petrijevki (slika 37) smo po stiku tablete z vodo opazili nekaj mehurčkov na površini tablete, nato pa se je tableta »razcvetela« in hitro razpadla.



Slika 37: Razpad tablete, ki vsebuje sejano laktozo (90M) in sušen koruzni škrob, ob času 0, 30, 60, 90 in 300 sekund. Razpad je posnet v petrijevki.

Kaj je vzrok takim razlikam v razpadu tablet? Odgovor se skriva v različni hitrosti raztapljanja laktoz, ki je posledica razlik v polimorfni strukturi proučevanih laktoz. Laktoza, sušena z razprševanjem, je namreč sestavljena iz 15-20 % amorfne laktoze, preostanek pa predstavlja kristalinična α -laktoza monohidrat (5). Ravno amorfni delež je odgovoren za tak način razpada tablete, ki vsebujejo laktozo, sušeno z razprševanjem. Ob stiku tablete z vodo pride do vdora vode v pore. Ker je hitrost raztapljanja amorfne laktoze zelo visoka, se le-ta začne raztapljati tako v porah kot na površini tablete, takoj ko pride tableta v stik z vodo. Posledično se tableta tanjša, pore pa postajajo vedno večje. Sočasno z raztapljanjem amorfne laktoze pride v tabletah tudi do nabrekanja delcev škroba, ker pa so pore večje od velikosti nabreklega škrobnega zrna, nabrekanje ne ustvari dovolj velike sile, ki bi lahko pripomogla k razpadu tablet (34). Takšna situacija je prikazana na sliki 38.



Slika 38: Nabrekanje zrna škroba, ko je premer por večji od premera nabreklega škrobnega zrna (d... premer pore; Dš... premer nabreklega škrobnega zrna).

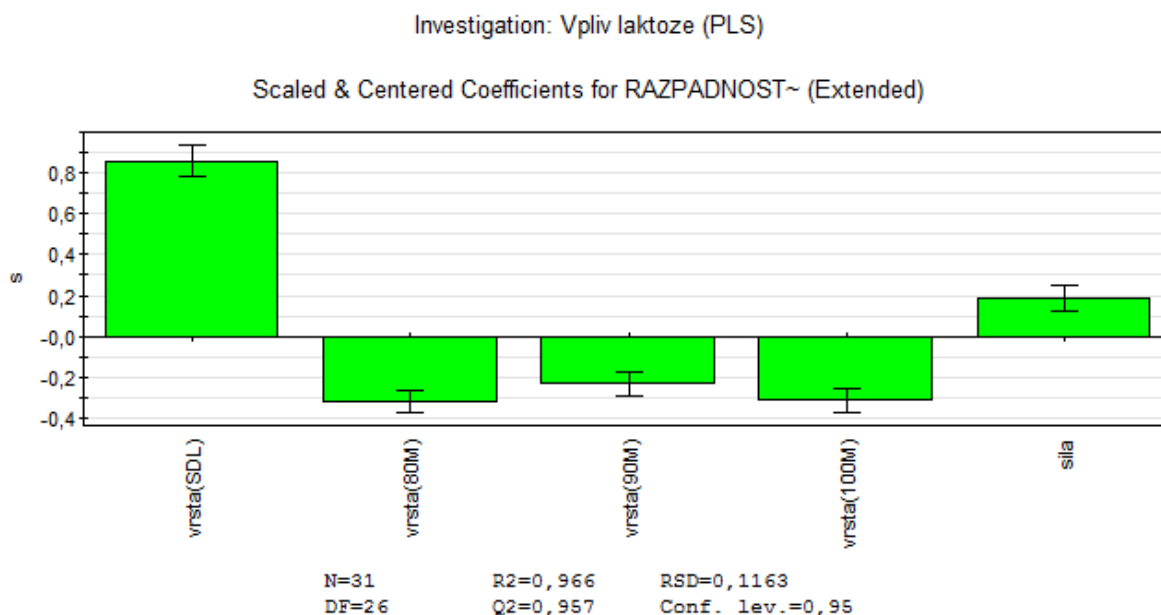
Slika 39: Nabrekanje zrna škroba, ko je premer por manjši od premera nabreklega škrobnega zrna (d... premer pore; Dš... premer nabreklega škrobnega zrna).

Ker se kristalinična α -laktoza monohidrat (sejani, mleta) bistveno počasneje raztaplja v vodi v primerjavi z amorfnjo laktozo, ob vstopu vode v pore ne pride do tako obsežnega raztapljanja kot v prvem primeru. Velikost por se zato ne povečuje tako hitro. Kot je razvidno iz slike 39, je velikost nabreklega škrobnega zrna večja od premera pore. Na ta način se ustvari dovolj velika sila za popolno porušitev strukture tablete.

Zaključimo torej lahko, da v primeru uporabe laktoze, sušene z razprševanjem, škrob deluje razgrajevalno predvsem preko pasivnega mehanizma (povečanje hidrofilitnosti okolja in posledično pospešeno prodiranje vode v pore in raztapljanje sestavin tablete). Pri uporabi sejanih in mlete laktoze pa je poglavitni razgrajevalni mehanizem aktiven: škrob nabrekne in s tem povzroči porušitev vezi med delci, kar povzroči popoln razpad tablete. Seveda pa je tudi v primeru sejanih laktoz pomemben pasivni mehanizem, zaradi katerega pride do hitrejšega privzema vode v pore tablet, to pa povzroči hitrejšo omočitev škroba in njegovo nabrekanje.

V tem sklopu poskusov smo dokazali, da je primarni mehanizem, preko katerega škrob povzroči razpad tablete, zelo odvisen tudi od lastnosti ostalih pomožnih snovi v tableti. Ko bodo v tabletni zmesi dobro topne pomožne snovi, bo škrob deloval predvsem preko pasivnega mehanizma. Ko bo večina snovi v tabletni zmesi slabo topnih ali se bodo raztapljale počasneje, pa bo škrob deloval primarno preko aktivnega mehanizma. Seveda pa se je potrebno zavedati, da gre v vseh primerih za kombinacijo obeh mehanizmov, kjer je eden prevladujoč.

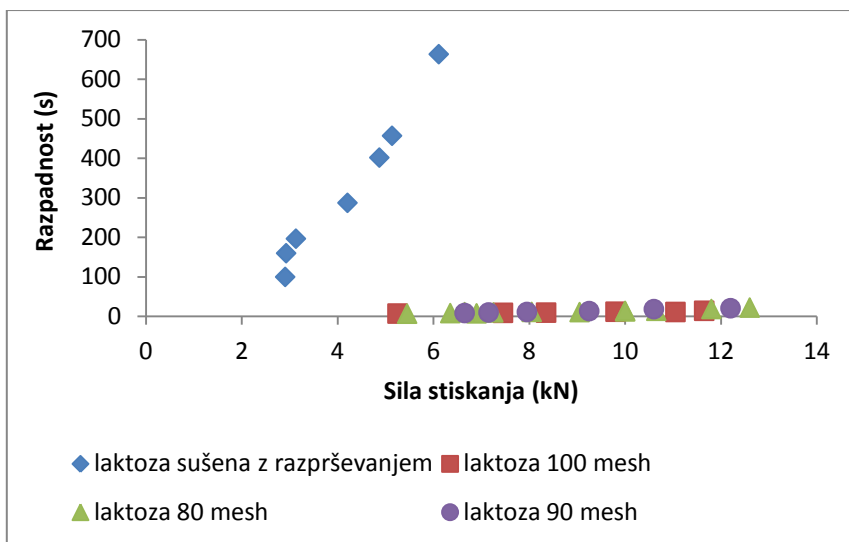
Razlike v razpadnosti glede na vsebovano vrsto laktoze pa nakazuje tudi model PLS za razpadnost na sliki 40. Vidimo lahko, da ima največji vpliv na razpadnost tablet laktoza, sušena z razprševanjem, ki čas razpadnosti bistveno podaljša. Razpadnost tablet podaljša tudi sila stiskanja, višja kot je sila stiskanja, daljša je razpadnost tablet. Pri kristaliničnih α -laktazah monohidrat pa opazimo skrajšanje časa razpadnosti, vpliv je pri vseh približno enak.



Slika 40: Model PLS za vpliv vrste laktoze na čas razpadnosti tablet. Na osi x so predstavljeni različni faktorji, iz velikosti stolpcev (regresijskih koeficientov) za posamezen faktor lahko razberemo vpliv teh faktorjev na čas razpadnosti tablet.

Že uvodoma smo povedali, da se sejani in mleta laktoza med seboj razlikujejo glede na velikost delcev (preglednica VII). Pri manjših delcih je za raztapljanje na voljo večja površina, posledično je za hitrost raztapljanja višja, kar lahko skrajša čas razpadnosti. Istočasno pa je med manjšimi delci v tableti več povezav, kar lahko podaljša čas razpadnosti. Bistvenih razlik v času razpadnosti med tabletami, pripravljenimi iz različnih sejanih in mletih laktóz nismo opazili.

Opisane razlike v časih razpadnosti so nazorno prikazane na sliki 41: razpadnost tablet, pripravljenih s sejanimi laktózami, je mnogo krajša kot pri tistih, ki vsebujejo laktozo, sušeno z razprševanjem, prav tako je odvisnost razpadnosti od sile stiskanja mnogo manjša v primeru sejanih laktóz.



Slika 41: Odvisnost razpadnosti tablet z različnimi laktozami od sile stiskanja.

Pri laktozi, sušeni z razprševanjem, se razpadnost povečuje z naraščajočo silo stiskanja. Kot smo ugotovili, gre pri uporabi te vrste laktoze kot polnila za pasivno razgrajevalno delovanje škroba. Pri višjih silah stiskanja, so pore manjše, kar upočasni prodiranje vode vanje. Sestavine tablete pridejo zato pozneje v stik z vodo, kar podaljša čas razpadnosti.

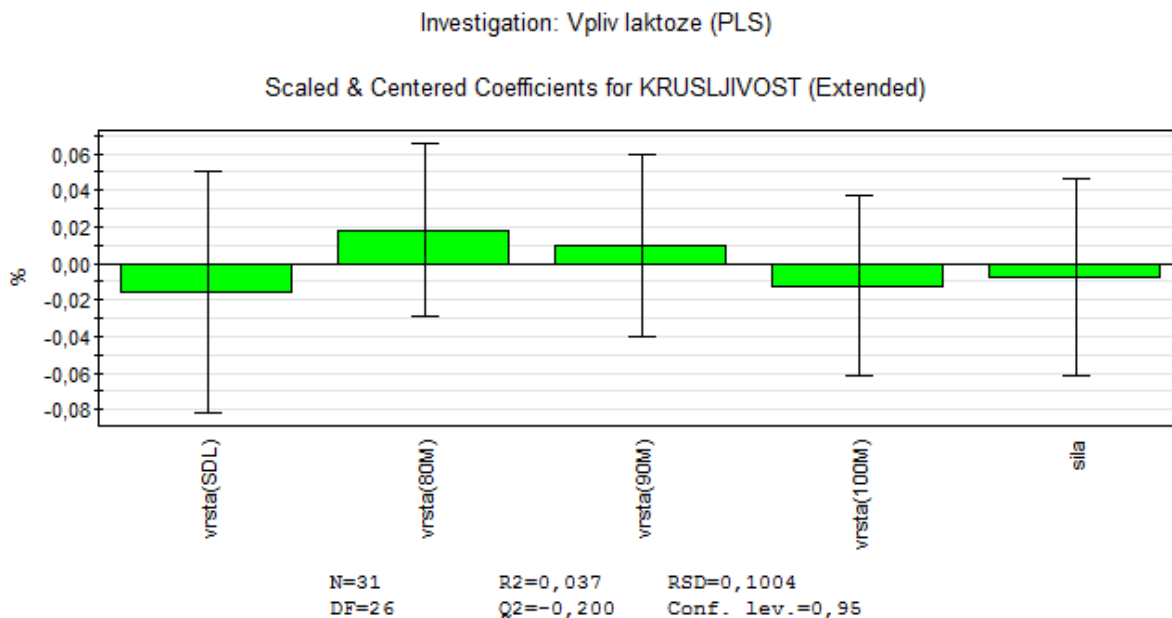
Nasprotno se pri sejanih laktozah razpadnost z naraščanjem sile ne podaljšuje bistveno. V tem primeru škrob deluje pretežno preko aktivnega mehanizma in je že majhen vdor zadosten za nabrekanje škroba in s tem razpad tablete.

Iz slike 41 pa lahko razberemo tudi, da je odvisnost razpadnosti od sile stiskanja mnogo manjša v primeru sejanih in mlete laktoze, kar kaže na višjo robustnost izdelka, ki vsebuje omenjene laktoze. Pri laktozi, sušeni z razprševanjem, že manjše spremembe v sili stiskanja povzročijo izrazite razlike v času razpadnosti, kar je za redno proizvodnjo tablet nezaželeno.

4.2.1 VPLIV VRSTE LAKTOZE NA KRUŠLJIVOST IN LOM

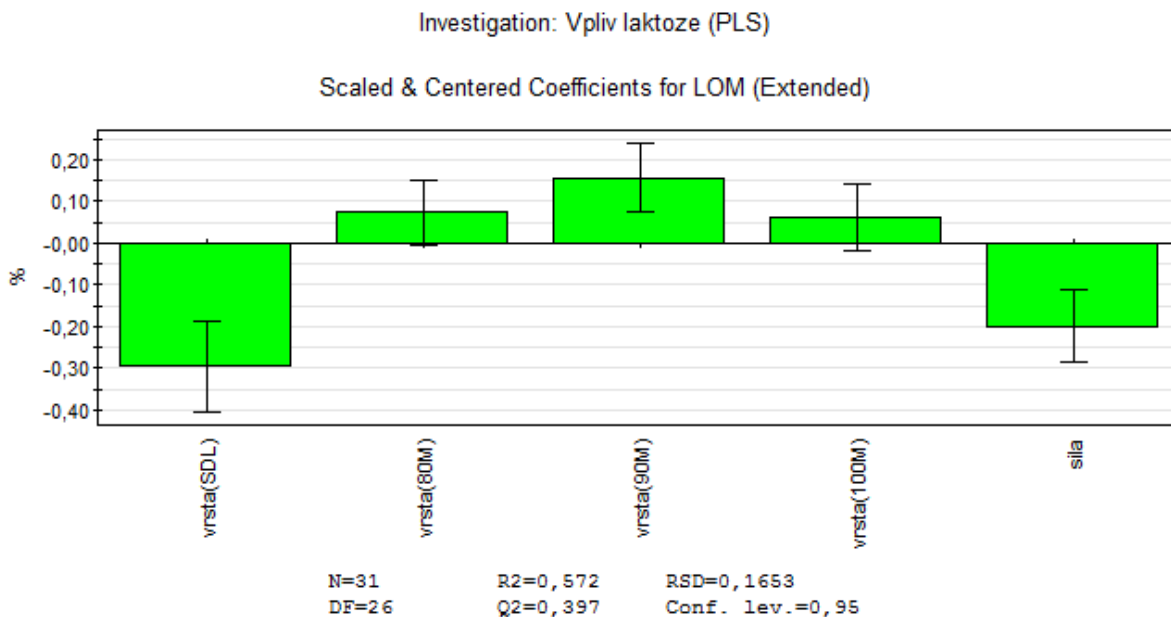
Glede na slabšo stisljivost sejanih in mlete laktoze bi lahko pričakovali, da bosta krušljivost in lom tablet, v katere so vstopale sejani ali mleta laktoza, slabša. Če pogledamo tablete s primerljivo trdnostjo, ne opazimo bistvenih razlik, vendar se moramo zavedati, da smo za doseganje enakih trdnosti pri tabletah s sejano in mleto laktozo morali uporabiti tudi do trikrat višjo silo stiskanja. Če pa bi primerjali tablete, pripravljene pri podobnih silah stiskanja, imajo tablete, pripravljene iz sejanih in mlete laktoze, višjo krušljivost kot tiste, pripravljene iz laktoze, sušene z razprševanjem.

Model PLS za krušljivost (slika 42) je na žalost slab, vendar iz njega lahko razberemo nekatere osnovne trende. Sila stiskanja zmanjša krušljivost tablet, podoben vpliv je opazen tudi pri laktozi, sušeni z razprševanjem, ter nepričakovano pri laktozi 100M. Sejani laktozi (80M in 90M) pa krušljivost tablet povečata. Ker je model slab, je napovedovanje vplivov nezanesljivo.



Slika 42: Model PLS za vpliv vrste laktoze na krušljivost tablet. Na osi x so predstavljeni različni faktorji, iz velikosti stolpcev (regresijskih koeficientov) za posamezen faktor lahko razberemo vpliv teh faktorjev na krušljivost tablet.

Tudi model PLS za lom (slika 43) ni dober, a je boljši kot model PLS za krušljivost. Ker test loma predstavlja bolj obremenilno obliko kot test krušljivosti, so razlike med vzorci bolj izražene. Največji vpliv na lom ima v tem primeru laktoza, sušena z razprševanjem, ki lom tablet močno zmanjša, sledi ji sila stiskanja, večja kot je sila stiskanja, manjši bo lom tablet. Pri sejanih in mleti laktozi pa opazimo rahlo povečanje loma, kar je glede na njihovo slabšo stisljivost tudi pričakovano.



Slika 43: Model PLS za vpliv vrste laktoze na lom tablet. Na osi x so predstavljeni različni faktorji, iz velikosti stolpcev (regresijskih koeficientov) za posamezen faktor lahko razberemo vpliv teh faktorjev na lom tablet.

5. SKLEP

Namen diplomskega dela je bil ovrednoti vpliv različnih vrst in količine škroba in različnih vrst laktoze na fizikalne lastnosti tablet, pripravljenih z direktnim tabletiranjem. V ta namen smo pripravili dva sklopa poskusov. Rezultate smo statistično ovrednotili s programom Modde. Pridobili smo modele PLS in 4D konturne diagrame, s pomočjo katerih lahko na osnovi predvidene sile stiskanja, vrste škroba/laktoze in količine škroba napovemo fizikalne lastnosti tablet.

V prvem sklopu poskusov, kjer smo proučevali vpliv količine in vrste škroba, smo ugotovili:

- Večja kot je količina škroba, ki jo vključimo v tablete, manjša je trdnost tablet, krajši je čas razpadnosti in višja sta lom in krušljivost.
- Največji padec trdnosti tablet in najkrajši čas razpadnosti smo opazili pri vključitvi sušenega koruznega škroba, kar je povezano z najnižjo vsebnostjo vlage (< 6 %).
- Z vključitvijo modificiranih škrobov smo dobili tablete z višjo trdnostjo ter daljšim časom razpadnosti. Vzrok je v preželatiranosti modificiranih škrobov, s katero se izboljšajo povezovalne in zmanjšajo razgrajevalne lastnosti.
- Glede mehanske odpornosti tablet so bile ugotovitve sledeče: modificiranih škrobi, ki imajo boljše povezovalne lastnosti, zmanjšajo krušljivost in lom, medtem ko je mehanska odpornost tablet z nemodificiranimi škrobi manjša.

V drugem sklopu poskusov smo proučili vpliv različnih vrst laktoze monohidrat na lastnosti tablet:

- Najvišjo trdnost tablet smo dosegli pri tabletah z laktozo, sušeno z razprševanjem, kar je posledica višje kompaktibilnosti te laktoze. Višjo kompaktibilnost v primerjavi s kristalinično α -laktozo monohidrat potrjuje tudi primerjava sil stiskanja, ki so bile potrebne za doseg enake trdnosti tablet: pri sejanih ali mleti α -laktozi monohidrat smo za doseganje enakih trdnosti potrebovali tudi do trikrat večjo silo stiskanja kot pri laktozi, sušeni z razprševanjem.

- Pri tabletah, v katere je vključena laktoza, sušena z razprševanjem, je odvisnost trdnosti in razpadnosti od sile stiskanja mnogo višja kot v primeru tablet s sejanima in z mleto laktozo.
- Tablete, ki so vsebovale α -laktozo monohidrat, so imele izrazito krajši čas razpadnosti, ki se s povečevanjem sile stiskanja in posledično trdnosti tablet ni bistveno podaljšal.
- Pokazali smo, da je način razgrajevalnega delovanja škroba odvisen tudi od lastnosti ostalih pomožnih snovi v tableti. Ko je večina pomožnih snovi v tabletni zmesi dobro topnih, škrob deluje predvsem preko pasivnega mehanizma (raztapljanje). Ko pa je večina snovi slabo topnih ali se raztapljajo počasneje, škrob deluje primarno preko aktivnega mehanizma (z nabrekanjem). Potrebno pa se je zavedati, da gre v vseh primerih za kombinacijo obeh mehanizmov, kjer je eden prevladujoč.

6. LITERATURA

1. **Ministrstvo za zdravstvo - Urad Republike Slovenije za zdravila.** *Formularium Slovenicum 3.0. Slovenski dodatek k evropski farmakopeji.* Ljubljana : Zavod za farmacijo in preizkušanje zdravil, 2013. str. 106-107; 142-144.
2. <http://www.fda.gov/scienceresearch/fieldscience/laboratorymanual/ucm171977.htm>. Dostop: 8. 10 2013.
3. **Kristl J, Baumgartner S, Gasperlin M.** Zapiski iz Farmacevtske tehnologije I. 2009.
4. **Blanco MD, Olmo RM, Teijón JM.** *Encyclopedia of pharmaceutical technology, Third edition.* ZDA : Infroma Healthcare, 2007. str. 3476-3482; 3641-3651.
5. **Aldeborn G, Nyström C.** *Pharmaceutical powder compaction technology.* New York : Marcel Dekker, Inc., 1996. str. iii-v; 419 - 500.
6. **Jivraj M, Martini LG, Thompson CM.** An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science Technology Today.* 2000, 3, 2, str. 58–63.
7. **Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB.** *Pharmaceutical dosage forms: tablets.* New York : Marcel Dekker, Inc., 1989. str. 173-216; 555-629.
8. **Bunjevac M, Vrečer F, Ilić I, Baumgartner S.** Pomen Hecklove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje. *Farmacevtski vestnik.* 2009, 60, 6, str. 327-335.
9. **Gohel MC, Jogani PD.** A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of Pharmaceutical Science.* 2005, 8, 1, str. 76-93.
10. **Ilić I, Kasa P Jr, Dreu R, Pintye-Hódi K, Srcic S.** The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug development and Industrial Pharmacy.* 2009, 35, 10, str. 1271-1280.
11. **Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD.** Review article: lactose intolerance in clinical practice - myths and realities. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2008, 27, 2, str. 93-103.

12. **Rowe RC.** *Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth edition.* London : Pharmaceutical Press London in American Pharmacists Association, 2009. str. 364-369; 685-694.
13. *The unique position of DFE Pharma lactose.* DFE Pharma, 2013.
14. **Schwarz E, Fichtner V, Omelka J.** Influence of various DC-lactose types on tableting and clour stability of ascorbic acid.
15. **Peters HJW.** Lactose for direct compression. *Chemical weekly.* 2009, december, str. 197-198.
16. *Application notes: anhydrous lactose.* DFE Pharma, 2011.
17. *Application notes: granulated lactose.* DFE Pharma, 2011.
18. **Bueléon A, Colonna P, Planchot V, Ball S.** Starch granules: structure and biosynthesis. *International journal of biological macromolecules.* 23, 1998, str. 85-112.
19. European pharmacopoeia , 8th Ed. Council of Europe: Strasbourg, France. 2013.
20. Starch 1500, partially pregelatinized maize starch. Colorcon, 2010.
21. **Rubinstein MH.** *Pharmaceutical technology: Tableting technology, Volume 1.* West Sussex : Ellis Horwood limited, 1987. str. 7-8; 51-61; 157-165.
22. **Hill PM.** Effect of compression force and corn starch on tablet disintegration time. *Journal od pharmaceutical sciences.* 1976, 65, 11, str. 1694-1697.
23. **Guyot-Hermann AM, Ringard DJ.** Disintegration mechanisms of tablets containing starches. Hypothesis about the particle-partice repulsive force. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 1981, 7, 2, str. 155-177.
24. **Manudhane KS, Contractor AM, Kim HY, Shangraw RFl.** Tableting properties of a directly compressible starch. *Journal of pharmaceutical sciences.* 1969, 58, 5, str. 616-620.
25. **Bagul US, Bagu NS, Kulkarni MS, Sawant SD, Gujar KN, Bidkar AA.** Current status of tablet disintegrants: a review. *Pharmaceutical reviews.* 2006, 4, 4.

26. **Alebiowu G, Itiola OA.** The influence of pregelatinized starch disintegrants on interacting variables that act on disintegrant properties. *Pharmaceutical technology*. 2003, 27, 8, str. 28-31.
27. **Škof U.** *Uravnavanje hitrosti raztapljanja dipiridamola iz pelet s podaljšanim sproščanjem, magistrska naloga.* Ljubljana, 2009.
28. **Eriksson L, Johansson E, Kettaneh-Wold N, Wikström C, Wold S.** *Design of experiments. Principles and applications.* Umeå : Umetrics AB, 2008. str. 1-99; 309-333.
29. **Schwartz JB, Martin ET, Dehner EJ.** Intragranular starch: comparison of starch USP and modified cornstarch. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1975, 64, 2, str. 328-332.
30. **Carstensen JT.** *Pharmaceutical principles of solid dosage forms.* Lancaster : Technomic publishing company, Inc., 1993. str. 63-94.
31. **Gohel MC.** A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of Pharmaceutical Science*. 2005, 8, 1, str. 76-93.
32. **Hwang R, Peck GR.** A systematic evaluation of the compression and tablet characteristics of various types of lactose and dibasic calcium phosphate. *Pharmaceutical technology*. 2001. junij, str. 54-68.
33. **Zhang Y, Law Y, Chakrabarti S.** Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. *AAPS PharmSciTech*. 2003, 4, 4, str. 489-499.
34. **Vromans H, Bolhuis GK, Lerk CF, Kussendrager KD.** Studies on tableting properties of lactose. VIII. The effect of variations in primary particle size, percentage of amorphous lactose and addition of a disintegrant on the disintegration of spray-dried lactose. *International journal of pharmaceutics*. 1987, 39, 3, str. 201-206.