

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANJA GORENC

**DIPLOMSKA NALOGA**

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANJA GORENC

**VPLIV PRETOČNIH LASTNOSTI TABLETNIH ZMESI TER  
POGOJEV POLNJENJA NA ENAKOMERNOST MASE IN  
VSEBNOST UČINKOVINE V MINI TABLETAH**

THE EFFECT OF FLOWABILITY OF TABLET MIXTURES  
AND DIFFERENT DIE-FILLING APPROACHES ON  
UNIFORMITY OF TABLET MASS AND THE UNIFORMITY  
OF CONTENT OF ACTIVE SUBSTANCE IN MINI-TABLETS

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua, mag. farm.

#### Zahvala

Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Roku Dreuu za strokovno pomoč in usmerjanje pri diplomskem delu ter tehnični sodelavki Mojci Keržan za pomoč pri delu v laboratoriju.

Zahvaljujem se tudi družini za podporo tekom študija.

#### Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno pod vodstvom mentorja doc. dr. Roka Dreua, mag. farm.

Anja Gorenc

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Borut Štrukelj

Član diplomske komisije: doc. dr. Jožko Cesar

# VSEBINA

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| VSEBINA.....                                                                                  | II |
| POVZETEK.....                                                                                 | IV |
| ABSTRACT.....                                                                                 | V  |
| SEZNAM OKRAJŠAV .....                                                                         | VI |
| 1 UVOD .....                                                                                  | 1  |
| 1.1 PRETOČNE LASTNOSTI PRAHOV.....                                                            | 1  |
| 1.2 TABLETIRANJE .....                                                                        | 3  |
| 1.3 POMEN DRSIL .....                                                                         | 8  |
| 1.4 MINI TABLETE .....                                                                        | 9  |
| 2 NAČRT ZA DELO .....                                                                         | 12 |
| 3 EKSPERIMENTALNO DELO .....                                                                  | 13 |
| 3.1 MATERIALI.....                                                                            | 13 |
| 3.2 NAPRAVE.....                                                                              | 17 |
| 3.3 METODE DELA.....                                                                          | 18 |
| 3.3.1 DOLOČANJE PRETOČNEGA ČASA .....                                                         | 18 |
| 3.3.2 DOLOČANJE PRETOČNEGA ČASA Z ALUMINIJASTIM LIJEM .....                                   | 18 |
| 3.3.3 DOLOČANJE NASIPNEGA KOTA.....                                                           | 18 |
| 3.3.4 DOLOČANJE NASIPNEGA IN ZBITEGA VOLUMNA .....                                            | 19 |
| 3.3.5 KAWAKITA DIAGRAM.....                                                                   | 20 |
| 3.3.6 METODA VRTEČEGA BOBNA .....                                                             | 20 |
| 3.3.7 PRIPRAVA ZMESI ZA TABLETIRANJE .....                                                    | 22 |
| 3.3.8 TABLETIRANJE .....                                                                      | 23 |
| 3.3.9 GRANULIRANJE .....                                                                      | 24 |
| 3.3.10 VREDNOTENJE TABLET .....                                                               | 25 |
| 3.3.11 VSEBNOST NADOMESTKA UČINKOVINE V TABLETAH.....                                         | 26 |
| 3.3.11.1 PRIPRAVA RAZTOPINE $\text{KH}_2\text{PO}_4$ .....                                    | 26 |
| 3.3.11.2 IZDELAVA UMERITVENE PREMICE .....                                                    | 26 |
| 3.3.11.3 PRIPRAVA VZORCEV ZMESI IN TABLET.....                                                | 27 |
| 3.3.11.4 DOLOČANJE KONCENTRACIJE NADOMESTKA UČINKOVINE V<br>TABLETAH IN V TABLETNI ZMESI..... | 27 |
| 3.3.11.5 VREDNOTENJE ENAKOMERNOSTI VSEBNOSTI IN ENAKOMERNOSTI<br>ODMERNIH ENOT.....           | 27 |
| 4 REZULTATI IN RAZPRAVA.....                                                                  | 29 |

|         |                                                                                          |    |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1     | PRETOČNE LASTNOSTI TABLETNIH ZMESI.....                                                  | 29 |
| 4.1.1   | PRETOČNI ČASI TABLETNIH ZMESI.....                                                       | 29 |
| 4.1.2   | PRETOČNI ČASI TABLETNIH ZMESI – ALUMINIJAST LIJ .....                                    | 30 |
| 4.1.3   | NASIPNI KOTI TABLETNIH ZMESI .....                                                       | 30 |
| 4.1.4   | CARROV INDEKS .....                                                                      | 31 |
| 4.1.5   | KAWAKITA DIAGRAM.....                                                                    | 32 |
| 4.1.6   | DINAMIČNI NASIPNI KOTI IN KOTI PLAZENJA TABLETNIH ZMESI.....                             | 32 |
| 4.1.7   | POVZETEK DOLOČANJA PRETOČNIH LASTNOSTI TABLETNIH ZMESI...35                              |    |
| 4.2     | PRETOČNE LASTNOSTI ZMESI Z NADOMESTKOM UČINKOVINE.....                                   | 36 |
| 4.2.1   | PRETOČNI ČASI ZMESI IN GRANULATA S TARTRAZINOM.....                                      | 36 |
| 4.2.2   | PRETOČNI ČASI ZMESI IN GRANULATA S TARTRAZINOM –<br>ALUMINIJAST LIJ .....                | 37 |
| 4.2.3   | NASIPNI KOTI ZMESI IN GRANULATA S TARTRAZINOM .....                                      | 38 |
| 4.2.4   | CARROV INDEKS .....                                                                      | 38 |
| 4.2.5   | POVZETEK DOLOČANJA PRETOČNIH LASTNOSTI TABLETNIH ZMESI Z<br>NADOMESTKOM UČINKOVINE ..... | 39 |
| 4.3     | TABLETE S PREMIEROM 7 mm.....                                                            | 40 |
| 4.3.1   | ENAKOMERNOST MASE IN $C_p$ INDEKS.....                                                   | 40 |
| 4.3.2   | SILE STISKANJA IN IZMETNE SILE .....                                                     | 43 |
| 4.4     | MINI TABLETE .....                                                                       | 45 |
| 4.4.1   | ENAKOMERNOST MASE IN $C_p$ INDEKS.....                                                   | 45 |
| 4.4.2   | SILE STISKANJA IN IZMETNE SILE .....                                                     | 47 |
| 4.4.3   | POVEZAVA PRETOČNIH LASTNOSTI TABLETNIH ZMESI Z IZDELANIMI<br>TABLETAMI .....             | 50 |
| 4.5     | VREDNOTENJE TABLET Z NADOMESTKOM UČINKOVINE.....                                         | 51 |
| 4.5.1   | ENAKOMERNOST MASE IN $C_p$ INDEKS.....                                                   | 51 |
| 4.5.2   | SILE STISKANJA IN IZMETNE SILE .....                                                     | 53 |
| 4.5.3   | ENAKOMERNOST VSEBNOSTI.....                                                              | 54 |
| 4.5.3.1 | ZMES Z NADOMESTKOM UČINKOVINE .....                                                      | 54 |
| 4.5.3.2 | TABLETE Z NADOMESTKOM UČINKOVINE .....                                                   | 55 |
| 4.5.4   | ENAKOMERNOST ODMERNIH ENOT.....                                                          | 57 |
| 5       | SKLEP.....                                                                               | 59 |
| 6       | LITERATURA .....                                                                         | 61 |

## POVZETEK

Pretočne lastnosti prahov so odvisne predvsem od lastnosti delcev, njihove velikosti, oblike, površine in porazdelitve. Ustrezne pretočne lastnosti zmesi zagotavljajo enakomerno polnjenje matrične vdolbine, kar je pomembno predvsem pri izdelavi mini tablet, kjer imajo uporabljeni pečati manjši premer.

V diplomski nalogi smo določali pretočne lastnosti zmesi pomožnih snovi (laktoze, sušene z razprševanjem, mikrokristalne celuloze, kalcijevega hidrogenfosfat dihidrata in preželatiniranega škroba) z različnimi deleži magnezijevega stearata kot drsila, in sicer z vrednotenjem pretočnega časa, nasipnega kota, Carrovega indeksa, Kawakita diagramom ter z metodo vrtečega bobna. Tablete smo izdelali na tabletirki na udarec, z uporabo okroglih pečatov premera 2,5 in 7,0 mm. Vrednotili smo vpliv pretočnih lastnosti in različnih načinov polnjenja matrične vdolbine na enakomernost mase tablet ter v primeru vključitve nadomestka učinkovine še z vidika enakomernosti vsebnosti in enakomernosti odmernih enot. Ugotoviti smo želeli, ali lahko s parametri pretočnih lastnosti konsistentno napovemo ustrezno nizko variacijo mase tablet, ter ali lahko z različnimi pristopi polnjenja kompenziramo slabše pretočne lastnosti zmesi. Nadalje nas je zanimalo, ali pomožna snov s primernimi pretočnimi lastnostmi zagotavlja tudi dovolj nizko segregacijo zmesi za direktno tabletiranje.

Metoda, ki je dala rezultate pretočnih lastnosti tabletiranih zmesi z najboljšo napovedno močjo, je bila metoda vrtečega bobna. Pri tabletiranju mini tablet ima na enakomernost mase tablet velik vpliv hitrost, s katero tabletiramo, in način polnjenja matrične vdolbine. Pri slabše pretočnih zmesih se je izkazalo, da nastanejo tablete z bolj enakomerno maso pri nižjih hitrostih. Enakomernost mase smo hoteli izboljšati s podtlakom v prostoru pod matrično vdolbino. Izkazalo se je, da se s podtlakom enakomernost mase ne izboljša pri vseh zmesih, izboljša pa se predvsem pri tabletah, izdelanih iz zmesi laktoze, sušene z razprševanjem in mikrokristalne celuloze.

Pri izdelavi tablet z nadomestkom učinkovine smo tabletirali s prisilnim načinom polnjenja, ker so mase tablet pri tem načinu manj variirale. Zagotovili smo nastanek tablet, ki so imele enakomerno maso, vendar pa enakomernost odmernih enot – tablet ni bila ustrezna. Med tabletiranjem je prišlo do segregacije nadomestka učinkovine, saj so imele zmesi dobre pretočne lastnosti, poleg tega pa je k razslojevanju zmesi pripomogel še prisilni način polnjenja z vetrnico v čolničku. Težavo s segregacijo nadomestka učinkovine smo odpravili z granuliranjem tabletne zmesi.

## ABSTRACT

Flow properties are determined by a combination of powder particle characteristics, particle size, shape, surface properties and size distribution. Flow properties influence the performance of die filling, especially in the production of mini-tablets, where a smaller diameter of a punch is used.

During this study we have determined flow properties of tablet mixtures with different excipients (lactose-spray dried, microcrystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate dihydrate and pregelatinized starch) and different percentage of magnesium stearate. The following methods were used: flow time, the angle of repose, the Carr index, Kawakita plot and the method of rotating drum. Tablets were made by a single-punch tableting press with 7 mm and 2,5 mm punches. We have evaluated the effect of flowability and different die-filling approaches on uniformity of tablet mass, and in the case of active substance surrogate, uniformity of content and uniformity of dosage units. We wanted to determine whether the parameters of flow characteristics can consistently predict mass variation of tablets, and whether different die-filling approaches compensate for poor flow properties of the mixture. We assessed if excipient with suitable flow properties also assure sufficiently low segregation of the mixture intended for direct compression.

The method that gives us most reliable results with regard to the mixture flowability is the method of rotating drum. Die-filling method and tableting speed both impact uniformity of the tablet mass. In the case of mixtures with lower flowability it has been demonstrated that uniformity of tablet mass improves when using lower tableting speed. We have tried to improve the uniformity of the tablet mass with use of the negative pressure under the die. It has been shown that negative pressure does not improve the uniformity of the mass in case of all mixtures. It improves uniformity of tablets compressed from a mixture with spray dried lactose, and a mixture with microcrystalline cellulose.

Tablets comprising surrogate active substance were compressed with use of force feeding filling shoe, because of the lowest tablet mass variation. While the formation of tablets with low weight variation has been achieved, the uniformity of dosage units has not been adequate. During tableting, segregation of the surrogate active substance has occurred, as mixtures with good flow properties are prone to this effect. Segregation of the mixture was additionally facilitated by use of force feeding mode with the rotating vane. The problem of the surrogate substance segregation was eliminated by granulation of tableting mixture.

## SEZNAM OKRAJŠAV

|           |                                                |
|-----------|------------------------------------------------|
| Ph. Eur.: | Evropska farmakopeja                           |
| Lakt SD:  | laktoza, pridobljena z razprševanjem           |
| AviPH200: | mikrokristalna celuloza, Avicel PH200          |
| Bek D:    | kalcijski hidrogenfosfat dihidrat, Bekapress D |
| Škrob:    | preželatiniran škrob, Starch 1500              |
| Mg-st:    | magnezijev stearat                             |
| PV:       | povprečna vrednost                             |
| SD:       | standardna deviacija                           |
| RSD:      | relativna standardna deviacija                 |
| CI:       | Carrov indeks                                  |



# 1 UVOD

Tablete so enodmerne, trdne farmacevtske oblike za peroralno uporabo. Od vrste tablete je odvisno, kako jo bomo zaužili. Zaužijemo jih lahko cele, jih prežvečimo, zadržujemo v ustih toliko časa, da se zdravilna učinkovina sprosti, jih raztopimo ali pa dispergiramo v kozarcu. Tablete imajo običajno obliko valja, so okroglih oblik, tipično s premerom do 10 ali 12 mm, ki pa predstavlja za nekatere uporabnike težavo, saj jih zaradi velikosti ne morejo pogoltniti. Tablete za peroralno uporabo delimo v več vrst, in sicer poznamo neobložene, obložene tablete, šumeče tablete, tablete za peroralne raztopine in suspenzije, gastrorezistentne in orodisperzibilne tablete, tablete s prirejenim sproščanjem, tablete za uporabo v ustih in peroralne liofilizate (1).

## 1.1 PRETOČNE LASTNOSTI PRAHOV

Prahovi so disperzni sistemi, v katerih se trdni delci različnih velikosti in oblik razporejajo v plinasti fazi. Med delci so prisotne interpartikularne sile, ki so lahko mehanske, van der Waalove in elektrostatične. Pretočne lastnosti prahov so odvisne od lastnosti delcev, njihove velikosti, oblike, porazdelitve, površine in statičnega naboja, ki se tvori (2, 3).

Če so delci manjši od 100  $\mu\text{m}$ , je pretočnost prahov odvisna predvsem od samih površinskih sil med delci, manjši so, večja je specifična površina, več vezi se tvori med njimi. Površinske sile povečajo kohezijo in adhezijo delcev, zato so pretočne lastnosti takšnih prahov slabše (2). Če se istovrstni delci vežejo med seboj, pravimo temu kohezija, medtem ko vezavi med dvema različnima površinama pravimo adhezija. Pri kohezivnih silah med delci so prevladujoče privlačne, nespecifične van der Waalove sile, ki so večje med manjšimi delci, med katerimi so krajše razdalje (4). Če pa imamo delce, ki so večji od 1000  $\mu\text{m}$ , je pretočnost odvisna od gravitacijske sile. Sila teže delcev ugodno vpliva na pretok, zato so pretočne lastnosti takšnih prahov dobre. Večji delci tečejo hitreje kot manjši in so bolj pretočni. Pretočnost se slabša pri prahovih, katerih delci so bolj nepravilnih oblik in bolj kot je njihova površina hrapava, saj je med pretokom delcev med njimi večje trenje in mehanska zagozditev (2).

Prahovi, ki imajo podobno velikost delcev, vendar so ti različnih oblik, imajo lahko precej različno pretočnost zaradi razlik v stičnih površinah med delci in nastalih vezeh (4).

V prahovih, ki vsebujejo prevelike količine vlage, se tvorijo med delci kapilarne sile in tekočinski mostovi, ki povzročijo sprijemanje delcev in povečanje kohezivnosti. Če je vlage premalo, se lahko začne na površini praškastih delcev tvoriti statični naboj, ki prav tako otežuje tok prahov (2).

Pretočnost prahov določamo na podlagi merjenja pretoka prahov skozi odprtino lija, nasipnega kota, nasipne, zbite gostote, strižnih sil oz. strižnih napetosti v odvisnosti od normalne obremenitve.

Metode, s katerimi določamo pretočne lastnosti, lahko glede na to, ali se zmes prahov med samim določanjem giblje ali miruje, delimo na statične in dinamične. Statične opisujejo lastnosti prahov takrat, ko ti mirujejo. Med te metode uvrščamo merjenje nasipnega kota, Hausnerjevo razmerje in Carrov indeks (opis na str. 19) ter določanje s strižnimi celicami. Dinamične pa opisujejo lastnosti prahov, ko so ti v nekem gibanju. Med te metode spadajo vibracijske metode, merjenje pretočnega časa, praškovni reometer in vrteči boben (5).

Pri številnih tehnoloških procesih, med drugim tudi pri tabletiranju, imajo velik vpliv na sam proces in kakovost nastalega izdelka lastnosti delcev praška, s katerim delamo. Sem sodijo kohezivnost, poroznost, nasipna gostota, stisljivost, pretočnost praška, prav tako pa so pomembni tudi zunanji pogoji in povzročeni tresljaji (2).

Pretočnost prahov pri proizvodnji tablet je pomembna pri vseh stopnjah izdelave tablet, pri mešanju, granulaciji, sušenju, mletju in stiskanju. Pri teh procesih je velikost masnega toka praškov različna. Tok delcev je lahko počasen, tu se energija porablja za interpartikularna trenja, pri hitrem, razredčenem toku delcev pa prevladujejo trki med njimi (6).

Neustrezna pretočnost vpliva na enakomernost mase izdelanih tablet, posledično pa tudi na vsebnost zdravilne učinkovine. Delci v večkomponentni zmesi prahov se različno urejajo, med njimi so prisotne različne interakcije. Pri napovedovanju, kako se bodo razporejali, moramo upoštevati površinsko energijo, kohezijo in velikost delcev različnih komponent. Če so prisotni delci s hrapavo površino, se nanje adherirajo majhni delci. Pretočnost je poleg lastnosti delcev, adhezije in kohezije odvisna tudi od geometrije urejanja delcev (7).

## 1.2 TABLETIRANJE

Tablete so najbolj pogosto uporabljena farmacevtska oblika, saj imajo številne prednosti pri proizvodnji in uporabi. Lastnosti tablet so odvisne od tabletne zmesi in načina stiskanja. Tabletna zmes mora imeti dobre pretočne lastnosti, da zagotavlja ponovljivo in enakomerno polnjenje matrične vdolbine, ter mora biti dobro stisljiva (8).

Tabletiranje je postopek, pri katerem na prahove med dvema pečatoma delujemo z določenim tlakom. Stisljivost je lastnost prahov, ki določa, koliko se zmanjša volumen delcev v nekem prostoru, če uporabimo določen tlak. Tok delcev v matrično vdolbino mora biti dovolj hiter in enakomeren, saj lahko le tako zagotovimo enakomernost mase in vsebnosti, po stiskanju pa se mora tableta odstraniti brez poškodb same tablete ali orodja.

Tablete lahko stisnemo direktno ali s predhodnim suhim ali vlažnim granuliranjem. Granuliranje predstavlja večstopenjski proces, medtem ko je direktno stiskanje postopek, pri katerem stisnemo tablete neposredno iz mešanice prahov pomožnih snovi in zdravilne učinkovine brez predhodne obdelave. Pri tem porabimo manj časa, energije, tudi stroški so manjši. Vendar pa je direktno stiskanje primerno le za prahove z dobrimi pretočnimi lastnostmi in stisljivostjo. Tablete, stisnjene direktno, hitreje razpadejo, hitreje pride tudi do sproščanja zdravilne učinkovine iz njih. Potrebna je večja količina pomožnih snovi, te morajo biti posebej primerne za ta način stiskanja. Direktno stiskanje je primerno za termolabilne in na vlago občutljive zdravilne učinkovine, vendar je vsebnost učinkovine zaradi manjše stisljivosti največkrat omejena na 30 %. Pri snoveh z nizko nasipno gostoto so izdelane tablete lahko pretanke. Delci posameznih pomožnih snovi se po mešanju obnašajo kot individualni delci, kar lahko povzroči segregacijo, medtem ko so delci, nastali z granulacijo, bolj homogeni in povezani med seboj. Med mešanjem se med delci lahko pojavi statični naboj, ki povzroči nastanek aglomeratov, ki se slabo mešajo (8, 9).

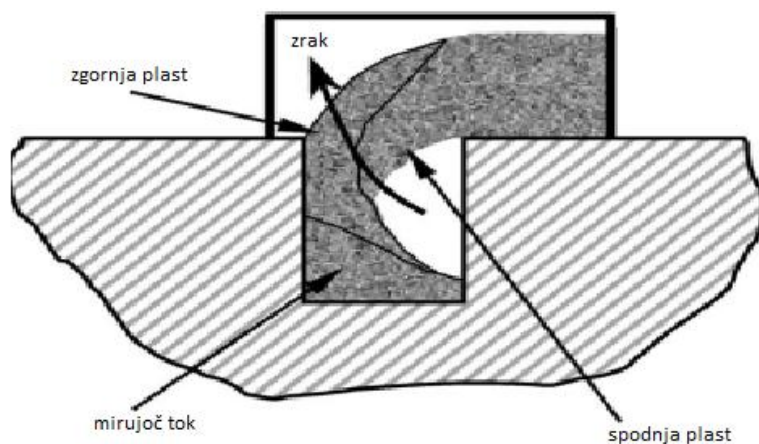
Pri tabletiranju preko granulata so delci večji in zato bolj pretočni, boljša je tudi stisljivost, ker je na površini delcev razporejeno vezivo. Paziti je potrebno na izbiro in način dodajanja veziva ter na učinek temperature na stabilnost (8).

Za izdelavo tablet imamo na voljo tabletirke na udarec (ena matrična vdolbina, zgornji in spodnji pečat) ter rotirajoče tabletirke (več matričnih vdolbin s pripadajočimi pečati) (8).

Tabletirko na udarec uporabljajo predvsem pri osnovnih raziskavah in v stopnjah razvoja, rotirke pa v velikih proizvodnjah tablet (6). Pri tabletiranju s tabletirko na udarec ne potrebujemo velike mase tabletne zmesi, metode merjenja sil in položaja pečatov pa so dokaj poceni ter enostavne. Hitrost izdelave tablet je majhna ter neprimerljiva s hitrostjo rotirajočih tabletirk (8).

Tabletirka na udarec deluje tako, da se tabletna zmes v premikajočem polnilnem lijaku vsuje v matrično vdolbino. Spodnji pečat miruje, zgornji se spusti, približa se spodnjemu in stisne tabletno zmes v tableto. Ko je tableta stisnjena, se zgornji pečat dvigne, dvigovati se začne tudi spodnji pečat, in sicer do višine, ko pride do izmeta tablete. Polnilni lijak se znova pomakne do matrične vdolbine, odrine izdelano tableto in ponovno napolni matrično vdolbino s tabletno zmesjo (10).

Pri manjših hitrostih tabletiranja se zmesi praškov v matrično vdolbino polnijo z vsipanjem prahov iz zgornjih plasti polnilnega lijaka. Matrična vdolbina se polni enakomerno. Pri večjih hitrostih tabletiranja pa se zmesi s preslabimi pretočnimi lastnostmi v matrično vdolbino vsipajo iz spodnje plasti, saj je hitrost polnilnega čolnička prehitra, pretočnost praška pa slaba. Ker je gibanje čolnička prehitro, prahovi ne morejo teči iz zgornjih plasti. Pri tem pa se v matrični vdolbini nabira še zrak, ki ostane ujet v matrični vdolbini in ovira polnjenje (slika 1). Masa tablet je posledično manjša in neenakomerna (3, 11), zato lahko pri večjih hitrostih polnjenja tabletiramo zmesi z dobrimi pretočnimi lastnostmi. Enakomernost toka praškov se izboljša z uporabo vakuumu, ob prisotnosti zraka je tok delcev počasnejši, čeprav zrak v manjši meri deluje kot drsilo med delci (11).



Slika 1: Polnjenje matrične vdolbine (11).

Z uporabo različnih polnilnih lijakov lahko polnimo tabletno zmes v matrično vdolbino na dva načina. Pri gravitacijskem polnjenju se matrična vdolbina polni le pod vplivom gravitacijskih sil. Kot dobro polnjenje se izkaže pri materialih z dobrimi pretočnimi lastnostmi, omejeno je na polnjenje pri nizki hitrosti tabletiranja. Tabletna zmes ni podvržena tresenju, dodatnemu mešanju in ni vnesene dodatne energije. Takšno polnjenje je primerno za materiale, pri katerih tresljaji povzročajo segregacijo in so občutljivi na mešanje. Pri gravitacijskem polnjenju ima največji vpliv na tok delcev praška velikost delcev. Pri majhnih delcih prevladujejo kohezivne sile, pri velikih pa gravitacijske. Pretok je boljši pri manjši nasipni gostoti (12).

Neenakomerno polnjenje lahko izboljšamo s prisilnim polnjenjem matrične vdolbine predvsem pri velikih hitrostih tabletiranja. Mešala v prisilnem lijaku prisilijo delce preko strižnih sil, da se gibajo v določeno smer ter izboljšajo enakomernost polnjenja matrice tako, da preprečujejo nastanek oboka v matrični vdolbini. Pri nekaterih snoveh moramo biti pozorni, saj lahko prisotnost prisilnega polnjenja z mešali povzroči razmešanje ali segregacijo (10).

Z različnimi pristopi, s katerimi želimo izboljšati pretočnost, se gibanje delcev spremeni, kar lahko vodi do razmešanja in segregacije tabletne zmesi. Izboljšanje pretoka z namenom izboljšanja enakomernosti mase lahko zmanjša enakomernost vsebnosti, saj se poveča segregacija.

Sam proces stiskanja tablet poteka tako, da se praškasti delci iz polnilnega lijaka vsujejo v matrično vdolbino in se začnejo preurejati tako, da se manjši delci prerazporejajo med večje. Potem na njih delujemo še z neko silo, ki povzroči nadaljnje preurejanje in deformacijo delcev. Delci spremenijo najprej obliko reverzibilno, se elastično deformirajo, nato pride še do trajne, plastične deformacije. Elastična deformacija je reverzibilna sprememba kompakta, ki se po prenehanju delujoče sile povrne nazaj v prvotno obliko. Ko presežemo mejo, do katere je snov elastična, pride do plastične deformacije, ki je ireverzibilna sprememba. Med delovanjem sile pride do fragmentacije, ki je pri viskoplastičnih materialih odvisna od hitrosti tabletiranja (8). Delci se lomijo, strižne sile so večje od nateznih, večji delci se razbijejo v manjše (10).

Pomembna je tudi občutljivost pomožnih snovi na dodatek drsila. Mg stearat povzroči zmanjšanje trdnosti tablete. Vsi delci so obloženi z drsilom, kar ovira interpartikularne sile. Če je fragmentacija izražena v veliki meri, potem nastajajo nove površine, ki niso obdane z drsilom, oviranje vezi je manjše (8).

Na sam proces stiskanja imajo vpliv tudi lastnosti tabletirke, s katero delamo. Standard uporabljenega pečata (Euro B in D, IPT) določa rezidualni čas uporabljene sile stiskanja. Za snovi, ki se v veliki meri deformirajo viskoplastično, je značilno, da pride med stiskanjem pri veliki hitrosti tabletiranja in veliki sili stiskanja do razslojevanja tablet in tvorbe kapice po izmetu tablete iz matrične vdolbine (»cappinga«).

Do deformacij tablete, podobno kot pri stiskanju, pride tudi pri dekompresiji, kar je proces odvisen predvsem od hitrosti tabletiranja in tlaka stiskanja. Po maksimalni sili stiskanja je tableta podvržena elastični relaksaciji. Ko je tableta v matrični vdolbini, se elastična relaksacija zgodi v aksialni smeri. Če so te elastične sile velike, lahko pride pri izmetu tablete do laminacije in/ali »cappinga«.

Pri izmetu tablete je potrebna sila, ki prekine adhezijo tablete na steno. Pri tem so pomembne sile trenja med samimi delci, tableto in steno matrične vdolbine. Premajhne količine drsila povzročijo veliko izmetno silo in poškodbe tablet. Optimalne izmetne sile ne smejo biti večje od 200 N, kljub temu pa pogosto narastejo do 400 N. Izmetne sile od 400 do 800 N so visoke, nad 800 N pride do poškodb tabletnega orodja in samih tablet (10).

Med delci se morajo vzpostaviti močne sile, da se tvori tableta. Tvorijo se vezi v obliki snovnih mostov, intermolekularne in elektrostatične sile ter mehanske zagozditve. Mehanske lastnosti tablet so odvisne od same narave vezi, od kontaktnih površin in interpartikularnih razdalj med delci.

Ko so delci podvrženi deformaciji, se med njimi tvorijo intermolekularne van der Waalsove privlačne sile, ki povezujejo na novo nastale skupne površine delcev. Trenje je odvisno od specifičnih lastnosti materiala, učinkovitosti drsila, sile stiskanja in hitrosti tabletiranja (10).

Med procesom tabletiranja lahko pride do številnih težav, kot so variacija mase tablet in vsebnosti, nizka trdnost tablet, laminacija, capping, adhezija na tabletirno orodje in velika izmetna sila.

Neenakomeren tok prašnih delcev, ki je lahko posledica premajhnih delcev, ki povečajo sile trenja med njimi in steno matrice, lahko med tabletiranjem povzroči ujetje zraka med delce, kar privede do laminacije in »cappinga« tablet (8, 10). Ko imamo primerno polnjenje matrice, moramo zagotoviti, da bo material tvoril tableto. Kakovost tablet je odvisna od stiskanja in združevanja oz. utrjevanja tabletne mase, dekompresije, izmeta iz matrice, odstranitve iz spodnjega pečata (10).

Pri direktnem stiskanju tablet moramo biti še posebej pozorni na to, da je tabletna zmes homogeno premešana ter da so delci pomožnih snovi in zdravilne učinkovine enako veliki, saj obstaja velika verjetnost, da bo prihajalo do segregacije. Različne komponente tabletne zmesi niso povezane skupaj kot v zrnih, zato pride do segregacije, povzročene z razlikami v velikosti delcev, njihovi obliki in gostoti, hitreje (8).

Do segregacije pride, ko je zmes podvržena vibracijam in pri bolj pretočnih snoveh. Manjši delci se razporedijo med večje in padejo na dno. Delci z večjo gostoto so nagnjeni h gibanju navzdol. Vibracije na splošno povečajo specifično težo zmesi.

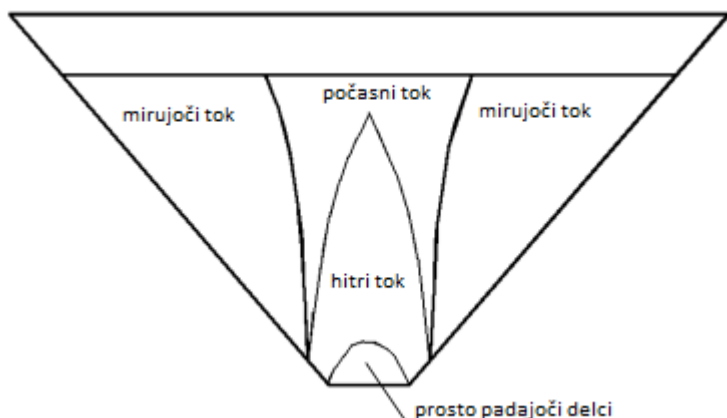
Med mešanjem imajo večji delci večjo kinetično energijo, med njimi so razdalje večje, kar omogoča prehajanje manjših delcev in s tem segregacijo.

Okrogli delci imajo najboljšo pretočnost, se lažje mešajo, vendar prihaja tudi lažje do segregacije oz. do razmešanja. Delci nepravilnih oblik imajo večjo specifično površino in so manj podvrženi segregaciji. Pri snoveh, pri katerih pride hitro do segregacije, moramo biti pozorni na čas mešanja (10).

Zaradi segregacije prihaja do neenakomernega polnjenja vdolbine, ko se homogeni prahovi razmešajo v delce z različnimi lastnostmi (velikost, oblika, gostota) in postanejo neenakomerni. Do segregacije naj ne bi prišlo, ko je površina velikih delcev popolnoma prekrita z manjšimi delci – interakcijske zmesi.

Pretok skozi zalogovnik in posledično segregacija delcev je odvisna od oblike lijaka, višine, naklona, trenja med steno in delci ter trenja med samimi delci. V lijaku zalogovnika se različna območja delcev prahov gibajo drugače (slika 2). Mirujoča masa delcev ob steni

je odvisna od velikosti delcev in kota lijaka. Večji kot je ta kot, manj snovi se nabira ob strani. Če je kot lijaka zalogovnika dovolj velik, mirujočega toka delcev sploh ni, govorimo o t.i. masnem toku, ki označuje tokovni režim. V osrednjem delu lijaka delci spodaj prosto padajo, nad njimi je območje delcev, ki hitro padajo, zgoraj pa pride do zastoja gibanja delcev. Različna hitrost prosto padajočih delcev in toka delcev nad njimi povzroči tvorjenje oboka na vrhu prosto padajoče mase delcev (11, 13).



Slika 2: Pretok delcev prahov skozi iztok zalogovnika (11).

### 1.3 POMEN DRSIL

Pri izmetu tablete iz matrične vdolbine je potrebno premagati silo trenja med tableto in steno matrice. Pri nekaterih materialih je ta sila zelo velika in težko odstranimo tableto brez poškodb tablete ali tabletirke, zato je potreben dodatek drsila v zmes. Drsilo se med dvema površinama zlahka deformira in se zato, ko je razporejeno med tableto in steno, ustvari film. Pomanjkanje drsila opazimo na izdelanih tabletah, in sicer vidimo praske na robu tablet in zmes se lahko lepi na pečate. Mg stearat je najpogosteje uporabljeno drsilo, saj je izjemno učinkovito. Zanj je značilno, da je enakomerno porazdeljeno po površini delcev praška. Pomemben je tudi odstotek dodanega drsila in čas mešanja (8). Prevelika količina dodanega drsila lahko povzroči manjšo trdnost tablet, podaljša čas raztapljanja in ovira razpadnost tablet (8, 10).



Drsila delimo v tri skupine:

- prava drsila, s katerimi izboljšamo pretočne lastnosti,
- antiadhezivi, ki preprečujejo lepljenje na pečate,
- maziva, ki zmanjšajo trenje med prahovi in steno matrične vdolbine na tabletirki.

Drsila so lahko hidrofilna in hidrofobna, le-te uporabljamo najpogosteje. Hidrofilna imajo le vlogo maziv, nimajo antiadhezivnih lastnosti in ne izboljšujejo pretočnosti. Večina hidrofobnih drsil ima lastnosti pravih drsil, antiadhezivov in maziv. Večina tabletnih zmesi potrebuje dodatek drsil, vendar moramo biti pri dodatnem deležu pozorni, saj se po optimalnem dodanem odstotku lastnosti ne izboljšujejo več, oziroma se lahko slabšajo (14).

Prava drsila delujejo tako, da odstranijo statični naboj z delcev, se razporejajo med delce, vežejo pline in vlago, se vežejo na površino delcev ter zmanjšajo van der Waalove sile med delci (8).

Glavna naloga antiadhezivov je, da zmanjšajo adhezijo tablet na pečate, ker zmanjšajo van der Waalove sile in olajšajo izmet tablete iz matrične vdolbine. Prisotnost v zmesi zmanjša interpartikularne sile trenja tako, da naredi film okoli večjih delcev pomožne snovi in izboljša pretočnost (15, 16).

Drsila poleg tega, da zmanjšajo trenje med delci in steno ter zmanjšajo silo izmeta, zmanjšajo tudi obrabo orodja in preprečijo poškodbo tablet (17).

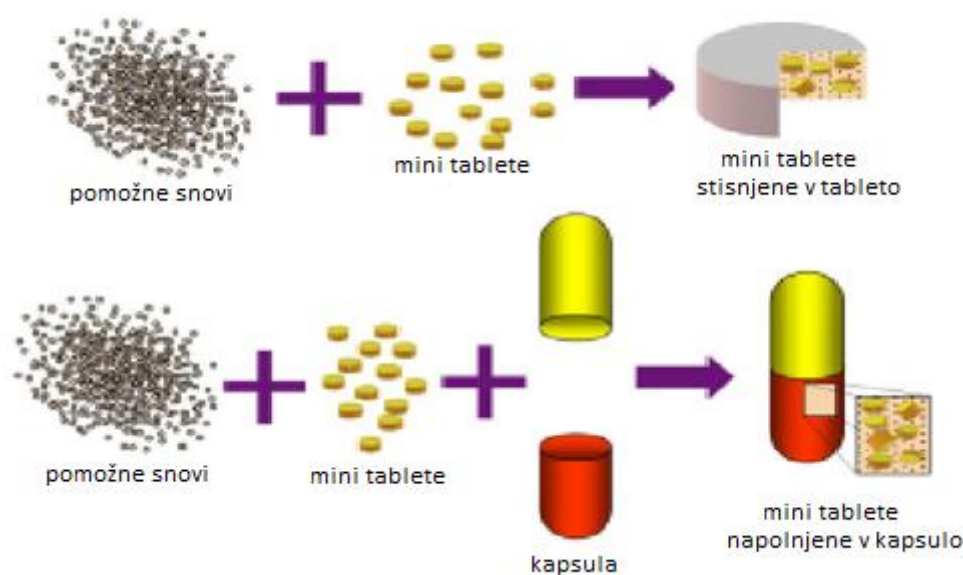
## **1.4 MINI TABLETE**

Mini tablete so trdne farmacevtske oblike s premerom enakim ali manjšim od 3 mm (18).

Mini tablete lahko uporabljamo namesto pelet in granul, saj je lahko izdelava mini tablet enostavnejši proces. Zlahka jih tudi oblagamo in tako tvorimo oblike, iz katerih lahko nadzorujemo sproščanje zdravilne učinkovine. Mini tablete lahko uporabljamo kot samostojno farmacevtsko obliko, lahko pa jih polnimo v kapsule ali jih stisnemo v večje tablete (19, 20).

Trdne farmacevtske oblike lahko razdelimo na enoenotne in večnotne, med katere spadajo poleg obloženih granul in pelet tudi mini tablete. Večnotne farmacevtske oblike lahko pokažejo prednosti pred enoenotnimi. Pomembna je fleksibilnost tekom razvoja in terapevtske prednosti za bolnika, med katerimi so večja biorazpoložljivost, manjša možnost za sistemsko toksičnost, zatajitev sproščanja ali prehitrega sproščanja pri modificiranem sproščanju ter manjša možnost za lokalno draženje (21). Modificirano sproščanje zdravilne učinkovine omogoča, da lahko učinkovino dovajamo s hitrostjo, ki vzdržuje plazemsko koncentracijo učinkovine, da se izogibamo ali morda ciljamo na določena mesta vzdolž gastrointestinalnega trakta (20, 22).

Mini tablete, napolnjene v trdih kapsulah oziroma večjih tabletah (slika 3), se po razpadu sprostijo. Zaradi njihove enotne velikosti, pravilne oblike, gladke površine, nizke poroznosti in trdnosti lahko med oblikovanjem v večnotne dostavne sisteme (kapsule in tablete) ohranijo obliko in strukturo z večjo ponovljivostjo kot pelete in granule, saj prihaja pri stiskanju pri bolj nepravilnih oblikah in hrapavih površinah delcev do večje deformacije ter fragmentacije (20).



Slika 3: Mini tablete v dostavnem sistemu – večnotni tableti in kapsuli (20).

Pretočnost zmesi za izdelavo mini tablet je pomembna pri tabletiranju. Manjšanje matrične vdolbine zahteva zelo dobre pretočne lastnosti, da zagotovimo hitro in homogeno

polnjenje. Slaba pretočnost vodi do nenatančnega, neponovljivega polnjenja matrične vdolbine in povzroča neenakomernost mase in vsebnosti (23, 24).

Kot smo že ugotovili, je razvoj mini tablet pomemben, saj z njimi lažje dosegamo nadzorovano sproščanje. Večenožno kapsulo ali večjo tableto lahko formuliramo z več različnimi mini tabletami, ki vsebujejo različne zdravilne učinkovine, različne odmerke in/ali različne profile sproščanja. Izdelava mini tablet je enostavna, saj uporabljamo običajno tabletirno orodje. Razvoj mini tablet kot enoenožne farmacevtske oblike pa je predvsem pomemben za populacijo ljudi, ki jim zaužitje tablet, ki so malo večjih oblik, predstavlja težavo, torej predvsem za otroke.

## 2 NAČRT ZA DELO

Dobre pretočne lastnosti so pomembne za izdelavo tablet z ustrezno enakomernostjo mase in vsebnostjo, zato bomo v diplomski nalogi preučevali vpliv pretočnih lastnosti na enakomernost mase in enakomernost vsebnosti tablet s premerom 7,0 mm in 2,5 mm.

Tabletne zmesi bomo pripravili s štirimi različnimi pomožnimi snovmi z različnimi deleži magnezijevega stearata kot drsila. Preučevali bomo tudi, kako na enakomernost mase in vsebnost tablet vplivajo različni pogoji polnjenja matrične vdolbine pri tabletiranju s tabletirko na udarec.

Najprej bomo določili pretočne lastnosti zmesi praškov z vrednotenjem pretočnega časa, nasipnega kota, Carrovega indeksa in Carrovega indeksa, ekstrapoliranega iz Kawakita diagrama (opis na str. 20). Z metodo vrtečega bobna bomo ovrednotili še dinamični nasipni kot in kot plazenja zmesi praškov.

Tablete bomo izdelali s tabletirko na udarec z okroglima pečatoma premera 2,5 in 7,0 mm, in sicer pri dveh različnih hitrostih tabletiranja, 15 in 35 tablet na minuto, ter pri različnih pogojih polnjenja matrične vdolbine. Tabletirali bomo z gravitacijskim načinom polnjenja matrične vdolbine, prisilnim polnjenjem in polnjenjem matrične vdolbine s podtlakom.

Tablete, izdelane iz tabletnih zmesi s pomožnimi snovmi in magnezijevim stearatom, bomo vrednotili s stališča enakomernosti mase, tablete z dodatkom nadomestka učinkovine, tartrazina, pa še z vidika enakomernosti vsebnosti in enakomernosti odmernih enot.

V diplomski nalogi želimo ugotoviti, kakšen je vpliv pretočnih lastnosti in pogojev polnjenja na variacijo mase in variacijo vsebnosti tablet. Ugotoviti želimo, ali lahko s parametri pretočnih lastnosti za različne zmesi konsistentno napovemo vrstni red variacije mase tablet s premerom 7,0 mm in 2,5 mm. Naš namen je ugotoviti, ali lahko z različnimi načini polnjenja kompenziramo slabše pretočne lastnosti zmesi. Nadalje želimo tudi preveriti, ali pomožna snov s primernimi pretočnimi lastnostmi zagotavlja dovolj nizko segregacijo zmesi za direktno tabletiranje.

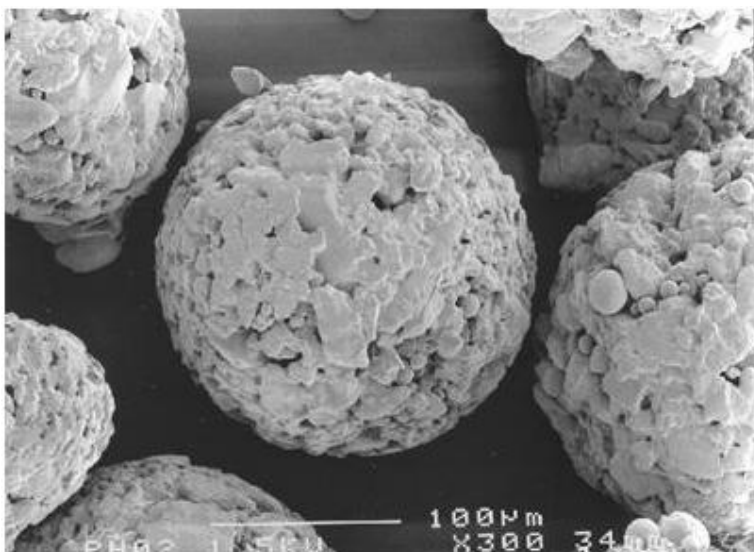
### 3 EKSPERIMENTALNO DELO

#### 3.1 MATERIALI

Za izdelavo tablet smo uporabili naslednje pomožne snovi:

- laktoza, sušena z razprševanjem, Supertab 14SD, DFE Pharma, Nemčija

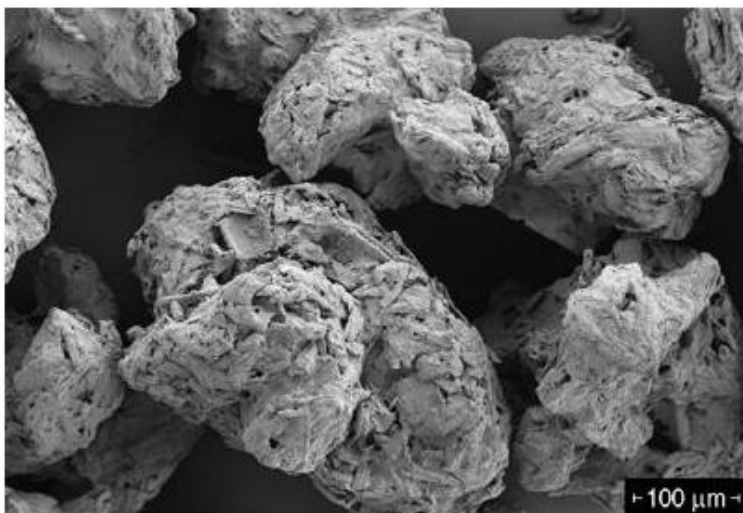
Laktoza, sušena z razprševanjem je bel, kristaliničen prašek. Je najpogostejše uporabljeno polnilo, ima tudi vlogo razgrajevala. Laktoza je disaharid glukoze in galaktoze, delci so sferične oblike. Sestavljena je iz 80–90 % kristalinične  $\alpha$  laktoze monohidrata ter 10–20 % amorfnе laktoze, kjer sta izomera  $\alpha$  in  $\beta$  v razmerju 1:1. Laktoza je lahko topna v vodi, vendar se v njej počasi raztaplja (25). Značilna porazdelitev velikosti, dobljena z lasersko difrakcijo, je  $d(10) = 50 \mu\text{m}$ ,  $d(50) = 125 \mu\text{m}$  in  $d(90) = 234 \mu\text{m}$ .



Slika 4: SEM mikrofotografija, laktoza, sušena z razprševanjem, povečava 300 x (25)

- mikrokristalna celuloza, Avicel PH 200, FMC Biopolymer, Irska

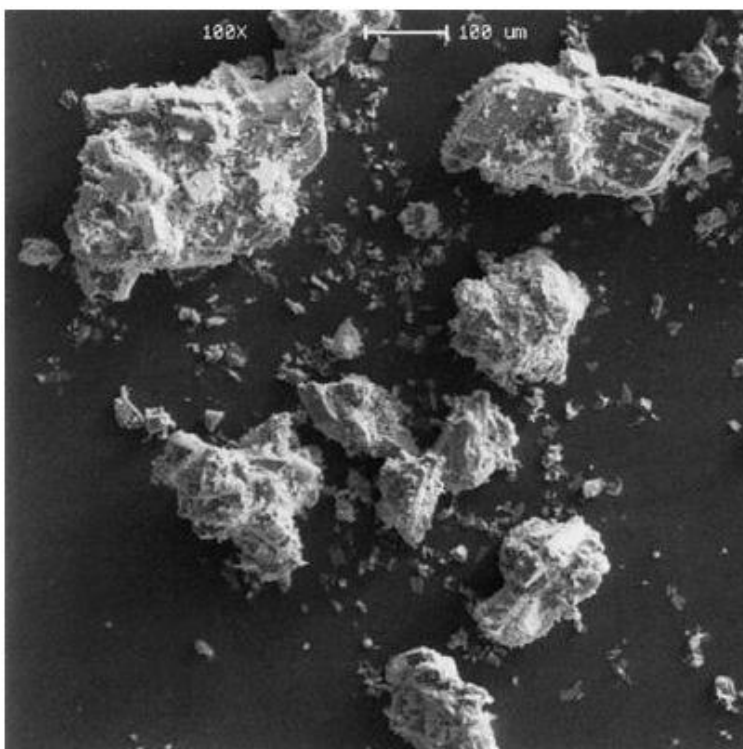
Mikrokristalna celuloza je bela, kristalinična praškasta snov, pri tabletiranju ima pogosto vlogo polnila in veziva. Mikrokristalna celuloza je polimer, spada med polisaharide. Delci so beli in porozni. V vodi je skoraj netopna (25). Značilna porazdelitev velikosti, dobljena z lasersko difrakcijo, je  $d(10) = 55 \mu\text{m}$ ,  $d(50) = 230 \mu\text{m}$  in  $d(90) = 420 \mu\text{m}$ .



Slika 5: SEM mikrofotografija, Avicel PH200, povečava 200 x (25).

- kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, Bekapress D (Di-Tab), Kirsch Pharma, Nemčija

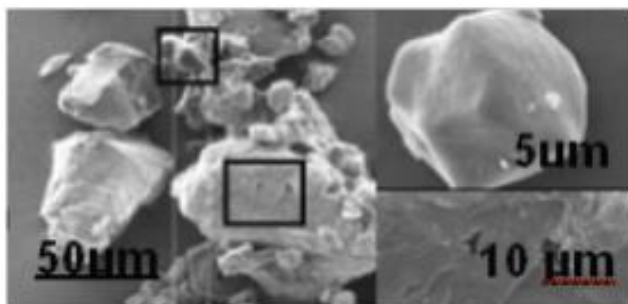
Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) je bel kristaliničen prašek. Je anorgansko polnilo. V vodi je skoraj netopen (25). Značilna porazdelitev velikosti, dobljena z lasersko difrakcijo, je  $d(10) = 90 \mu\text{m}$ ,  $d(50) = 169 \mu\text{m}$  in  $d(90) = 280 \mu\text{m}$ .



Slika 6: SEM mikrofotografija, Bekapress D, povečava 100 x (25).

- preželatinitiran škrob, Starch 1500, Colorcon Ltd., Velika Britanija

Preželatinitiran škrob je kemijsko in/ali mehansko obdelan škrob z namenom delnega ali popolnega loma zrn škroba. Pri tabletiranju ima vlogo polnila, razgrajevala in veziva. Škrob je polisaharid, polimer, sestavljen iz povezanih glukoznih enot. Vsebuje 5 % proste amiloze, 15 % prostega amilopektina in 80 % nespremenjenega škroba. V vodi je zmerno topen. Delci so veliki od 10 do 70  $\mu\text{m}$ , z  $d(50) = 25 \mu\text{m}$  (25).



Slika 7: SEM mikrofotografija, Starch 1500 (26).

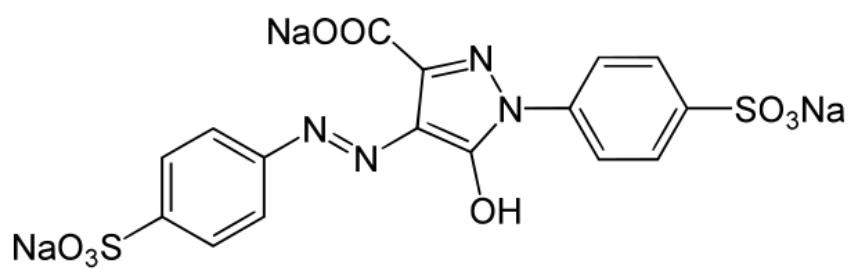
- Kot drsilo smo uporabili magnezijev stearat, Faci Spa, Italija.

Mg stearat je zmes magnezijevih soli različnih maščobnih kislin, predvsem stearinske in palmitinske kisline (27).

Uporablja se predvsem kot drsilo pri izdelavi tablet v koncentracijah od 0,25 do 5,0 % w/w. Je hidrofoben in masten na otip. Uporablja se v nizkih koncentracijah, ker lahko zavira sproščanje učinkovine iz farmacevtske oblike, lahko pa tudi zmanjša trdnost tablet. Vpliva tudi na pretočnost zmesi prahov.

- Kot nadomestek učinkovine smo uporabili tartrazin (Sigma-Aldrich, Nemčija).

Tartrazin je diazo barvilo, ki se pogosto uporablja v farmaciji in prehrabni industriji. Pogosta imena zanj so tudi E102, Acid Yellow 23 in FD&C Yellow 5. Je rumenooranžen prašek s kemijskim imenom 5-hidroksi-1-(4-sulfonatofenil)-4-((sulfonatofenil)-diazetil)-1H-pirazol-3-karboksilat. Tartrazin ima absorpcijski maksimum pri 425 nm in je lahko topen v vodi (28).



Slika 8: Struktura tartrazina (28).

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> in KOH (Merck, Nemčija) smo uporabili pri pripravi fosfatnega pufra.



## 3.2 NAPRAVE

Pri eksperimentalnem delu diplome smo uporabljali naslednje naprave:

- analitska tehtnica tip 1773, Sartorius, Nemčija,
- precizna tehtnica BP1200, Sartorius, Nemčija,
- mešalnik Bioengineering Inversina, Švica,
- mehanski stresalnik Tap Density tester, VanKel, ZDA,
- vrteči boben Dynamic angle tester, Pharmaceutical Technology by Gravo & PRB10, Slovenija,
- fotoaparat Exilim EX-F1, Casio, Japonska,
- tabletirka na udarec Kilian-SP300, IMA, Nemčija,
- hitrovrteči granulater 4M8-Trix, ProCept, Belgija,
- vrtničnoslojni sušilnik Strea-1, Niro aeromatic AG, Švica,
- centrifuga Centric 322A, Tehnica, Slovenija,
- pH meter Seven Compact, Mettler Toledo, Švica,
- UV-VIS spektrofotometer HP 8453, Hewlett-Packard, ZDA,
- sesalec, Kärcher.

### 3.3 METODE DELA

#### 3.3.1 DOLOČANJE PRETOČNEGA ČASA

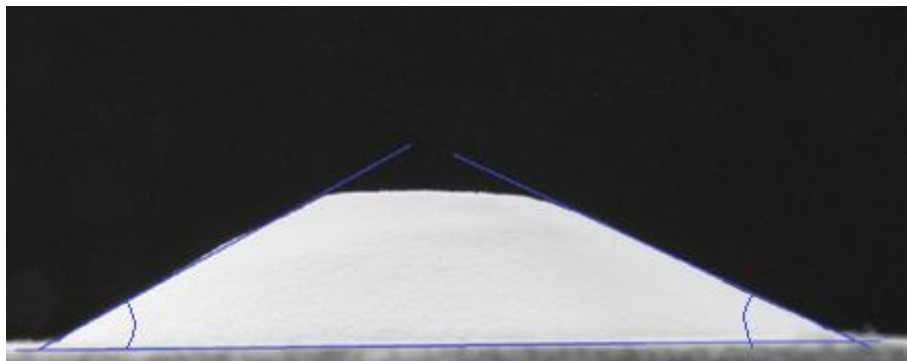
Pretočne čase smo določali s steklenim lijem. Ravnali smo se po predpisih, ki so navedeni v Ph. Eur. 7<sup>th</sup> Ed. (2.9.16. Flowability). Odprtino lija (s premerom 10 mm) smo zaprli s plastično kartico in v lij vsuli 100 g vzorca. Ko smo kartico umaknili, smo merili čas, ki ga vzorec potrebuje, da steče skozi lij. Za vsak posamezen vzorec smo naredili pet ponovitev. Pred vsako meritvijo smo lij spihali z zrakom in posušili s fenom. Povprečje pretočnih časov smo podali v sekundah in desetinkah sekunde na 100 g vzorca.

#### 3.3.2 DOLOČANJE PRETOČNEGA ČASA Z ALUMINIJASTIM LIJEM

Pretočni čas smo določali tudi z aluminijastim lijem (s premerom iztoka lija 5 mm), in sicer tako, da smo natehtali 6,5 g zmesi in pomerili čas, v katerem vsa zmes steče skozi lij. Izvedli smo pet ponovitev. Povprečni pretočni čas smo podali v sekundah in desetinkah sekunde na 100 g vzorca.

#### 3.3.3 DOLOČANJE NASIPNEGA KOTA

Nasipni kot smo določali tako, da smo stožec, ki je nastal na podlagi, pripravljeni iz enake zmesi, kot smo jo vrednotili, slikali s fotoaparatom in s pomočjo računalniškega programa določili levi ter desni nasipni kot (slika 9).



Slika 9: Vrednotenje nasipnega kota (Lakt SD + 1 % Mg-st).

Kot rezultat smo podali povprečje obeh kotov. Nasipni kot smo za vsak vzorec določili petkrat zaporedoma. Pretočne lastnosti smo ovrednotili glede na velikost nasipnega kota (preglednica I).

Preglednica I: Opis pretočnosti zmesi glede na nasipni kot po Ph. Eur. 7<sup>th</sup> Ed.

| NASIPNI KOT (°) | PRETOČNOST       |
|-----------------|------------------|
| 25–30           | odlična          |
| 31–35           | dobra            |
| 36–40           | zmerna           |
| 41–45           | sprejemljiva     |
| 46–55           | slaba            |
| 56–65           | zelo slaba       |
| >65             | zelo, zelo slaba |

### 3.3.4 DOLOČANJE NASIPNEGA IN ZBITEGA VOLUMNA

Nasipni in zbiti volumen smo določali tako, da smo v plastičen valj s prostornino 100 mL s papirnatim lijem nasuli zmes in odčitali prostornino, ki jo je zavzel vzorec. Nato smo zmes zbijali s predpisano napravo za določanje zbite gostote. Po 1250 udarcih smo odčitali zbito prostornino. Za vsak vzorec smo naredili tri ponovitve. Pretočne lastnosti smo ovrednotili glede na vrednosti iz preglednice II.

Dobljene podatke smo uporabili za izračun Carrovega indeksa po enačbi:

$$CI = \frac{V_{nas} - V_{zbit}}{V_{nas}} \cdot 100 [\%] = \frac{\rho_{zbit} - \rho_{nas}}{\rho_{zbit}} \cdot 100 [\%] \quad \text{Enačba 1}$$

$V_{nas}$  = nasipni volumen praškaste zmesi

$V_{zbit}$  = zbiti volumen praškaste zmesi

$\rho_{nas}$  = nasipna gostota praškaste zmesi

$\rho_{zbit}$  = zbita gostota praškaste zmesi

Preglednica II: Opis pretočnosti snovi glede na Carrov indeks po Ph. Eur. 7<sup>th</sup> Ed.

| CI (%) | PRETOČNOST       |
|--------|------------------|
| 1–10   | odlična          |
| 11–15  | dobra            |
| 16–20  | zmerna           |
| 21–25  | sprejemljiva     |
| 26–31  | slaba            |
| 32–37  | zelo slaba       |
| >38    | zelo, zelo slaba |

### 3.3.5 KAWAKITA DIAGRAM

Odčitavali smo zbiti volumen zmesi v merilnem valju po vsakih 50 udarcih na napravi za določanje zbite gostote toliko časa, da je bilo skupno število udarcev 1250. Za vsak vzorec smo izvedli tri ponovitve.

Dinamiko zmanjševanja volumna nasutja zmesi smo ocenili z enačbo Kawakita diagrama (enačba 2) (29):

$$\frac{N}{C_N} = \frac{1}{a} \cdot N + \frac{1}{ab} \quad \text{Enačba 2}$$

$$C_N = \frac{V_0 - V_t}{V_0} \quad \text{Enačba 3}$$

$V_0$  je nasipni volumen,  $V_t$  pa je zbiti volumen praškaste zmesi po številu določenih udarcev ( $N$ ).

Vrednost parametra  $a$  predstavlja Carrov indeks, dobljen iz naklona premice (enačba 2), ki popisuje hitrost zmanjševanja volumna ob zbijanju zmesi. Prednost pristopa je v tem, da nam ni potrebno poznati točne vrednosti končnega zbitega volumna. Dobljene vrednosti smo primerjali z vrednostjo Carrovega indeksa, izračunanega po postopku, predpisanem v Ph. Eur.

### 3.3.6 METODA VRTEČEGA BOBNA

Dinamični nasipni kot in kot plazanja zmesi smo določali z vrtečim bobnom, narejenim iz prozornega stekla, premera 10 cm. Izračunali smo maso za posamezno zmes, da je bil

boben napolnjen do polovice in nastavili hitrost vrtenja na 6 obratov na minuto. S pomočjo kotomera, ki je postavljen za boben, smo ročno določili dinamični nasipni kot in kot plazenja zmesi. Oba kota smo natančneje določili tudi tako, da smo gibanje delcev posneli s kamero (snemali smo 5 minut) (slika 10) in posnetke obdelali z računalniškim programom, razvitim na Katedri FT (Rok Šibanc). Iz porazdelitve kotov v območju dinamičnega nasipnega kota in kotov v območju plazenja (slika 11) smo s pomočjo programa določili maksimalno in minimalno vrednost kotov, 25. (p25), 50. (p50) in 75. percentil (p75), širino porazdelitve (D) ter asimetričnost porazdeljevanja kotov (AS), ki se izračuna po naslednjih enačbah:

D= širina porazdelitve

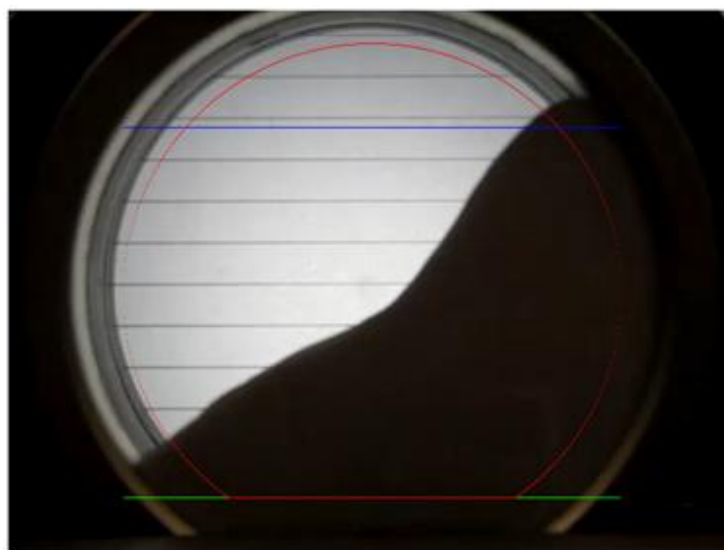
$$D = \frac{p75-p25}{p50} \quad \text{Enačba 4}$$

AS= asimetrija porazdelitve

$$AS = \frac{(p75-p50)-(p50-p25)}{(p75-p50)+(p50-p25)} \quad \text{Enačba 5}$$



Slika 10: Določanje pretočnih lastnosti z vrtečim bobnom.



Slika 11: Primer tokovne strukture v vrtečem se bobnu z dinamičnim nasipnim kotom v položnem delu in kotom plazenja v strmem delu (izsek iz videa za Bekapress D).

### 3.3.7 PRIPRAVA ZMESI ZA TABLETIRANJE

Zmesi, katere smo uporabili za določanje pretočnih lastnosti in tabletiranje, smo pripravili tako, da smo natehtali posamezne pomožne snovi in Mg stearat (preglednica III) ter jih v kovinski mešalni posodi mešali z mešalnikom Bioengineering Inversina 2 minuti na stopnji 4. Zmesi, ki so vsebovale 1 % nadomestka učinkovine (tartrazina), smo najprej mešali v pateni. Pomožno snov in tartrazin smo združili po pravilu rastočih mas, potem smo zmes 2 minuti mešali v kovinski mešalni posodi z uporabo mešalnika Bioengineering Inversina na stopnji 4, nato smo dodali Mg stearat ter zmes ponovno mešali 1 minuto na stopnji 4.

Preglednica III: Nabor pripravljenih zmesi za vrednotenje in tabletiranje.

|                                  |                                                |
|----------------------------------|------------------------------------------------|
| Laktoza SD+0,25 % Mg stearata    | Bekapress D+0,25 % Mg stearata                 |
| Laktoza SD+0,5 % Mg stearata     | Bekapress D+0,50 % Mg stearata                 |
| Laktoza SD+1 % Mg stearata       | Bekapress D+1 % Mg stearata                    |
| Laktoza SD+1,5 % Mg stearata     | Bekapress D+1,5 % Mg stearata                  |
| Avicel PH 200+0,25 % Mg stearata | Laktoza SD+1 % Mg stearata+1 % tartazina       |
| Avicel PH 200+0,5 % Mg stearata  | Avicel PH 200+0,5 % Mg stearata+1 % tartrazina |
| Avicel PH 200+1 % Mg stearata    | Bekapress D+1,5 % Mg stearata+1 %tartrazina    |
| Starch 1500+0,25 % Mg stearata   |                                                |
| Starch 1500+0,50 % Mg stearata   |                                                |
| Starch 1500+1 % Mg stearata      |                                                |

### 3.3.8 TABLETIRANJE

Tablete smo izdelali s tabletirko na udarec Kilian SP300 IMA, in sicer pri hitrostih tabletiranja 15 tablet/minuto in 35 tablet/minuto. Uporabili smo okrogla pečata s premerom 7,0 mm in 2,5 mm. Pečat, ki smo ga uporabili za izdelavo 2,5 mm tablet, je bil sestavljen iz treh mini pečatov, torej smo z enim stiskom izdelali tri tablete. Tabletirali smo pri različnih pogojih polnjenja. 7,0 mm tablete smo izdelali z gravitacijskim polnjenjem matrične vdolbine in prisilnim polnjenjem (frekvenca vrtenja vetrnice: 40 1/min). Pri izdelavi mini tablet smo poleg gravitacijskega in prisilnega polnjenja pri hitrosti 35 tablet/minuto ter z obema čolničkoma (gravitacijskim in prisilnim) tabletirali še tako, da smo s pomočjo sesalca ustvarili podtlak v prostoru pod matrico (slika 12). Med tabletiranjem smo merili ustvarjen podtlak, ki je bil od 138 do 140 mbar. Podtlak smo regulirali z močjo priklapljenega sesalca. Tabletirali smo pri konstantnem položaju spodnjega pečata, saj smo na tak način želeli zagotoviti enak volumen matrične vdolbine za vse zmesi. Pri tabletah premera 7,0 mm je bil položaj spodnjega pečata 5,45 mm in pri mini tabletah 5,3 mm. Položaj zgornjega pečata smo prilagodili tekom tabletiranja, tako da smo dosegli primerno trdnost tablet in da tablete med rokovanjem niso bile krušljive (njihova površina se ni poškodovala).

Trdnost tablet merimo s silo, ki je potrebna, da tableto prelomimo ali zdrobimo. Primerna trdnost tablet je med 0,2 in 10 MPa. Volumen in najnižji položaj zgornjega pečata vplivata na silo stiskanja in na trdnost izdelanih tablet. Natezna trdnost tablet nam omogoča, da primerjamo tablete med seboj glede na njihovo trdnost, ne glede na dimenzije tablet (30).

Med tabletiranjem smo zajemali sile stiskanja in izmetne sile s pomočjo vmesnika na tabletirki ter osebnega računalnika (programska oprema MS2000, Killian).



Slika 12: Prikaz ustvarjanja podtlaka s sesalcem.

### 3.3.9 GRANULIRANJE

Granulat smo izdelali tako, da smo na izbrano pomožno praškasto snov (Avicel PH200) razprševali raztopino nadomestka učinkovine, raztopljenega v vodi (raztopina tartrazina). Cilj je bil izdelati zrnca z 1 % tarčno vsebnostjo tartrazina. Izdelali smo 500 g granulata AviPH200 v 2 serijah, in sicer tako, da smo na pomožno snov AviPH200 razprševali 5 g tartrazina, raztopljenega v 110 g vode (ker smo vzeli še malo prebitka, smo 7,27 g tartrazina raztopili v 160 g vode). Granulirali smo v hitro vrtečem granulatorju (4M8 Trix) s 4 L posodo pri hitrosti razprševanja 11 g/min in pretoku 7,1 L/min (tlak = 2 bar). Hitrost sekala je bila 2500 obratov/minuto, glavnega mešala pa 800 obratov/minuto. Čas granulacije je bil 9,50 minut.

Granulat smo sušili v vrtničnoslojnim sušilniku. Temperatura vhodnega zraka je bila 70 °C, granulat smo sušili do temperature 49 °C. Čas sušenja je bil 23,20 minut. Granulat smo nato še presejali skozi sito z velikostjo odprtin 355 µm.



### 3.3.10 VREDNOTENJE TABLET

Izdelane tablete smo vrednotili s testom enakomernosti mase tablet po Ph. Eur. 7<sup>th</sup> Ed. (2.9.5. Uniformity of mass of single-dose preparations) in z izračunom Cp indeksa. Določili smo maso vzorcem 30 tablet s premerom 7,0 mm oziroma 50 tablet s premerom 2,5 mm, ki smo jih izdelali pri posameznih pogojih polnjenja, izračunali povprečje, standardni odklon (SD) ter zgornjo in spodnjo specifikacijsko mejo (ZSM, SSM) za določanje Cp vrednosti. Pri ZSM in SSM smo upoštevali dovoljeno relativno odstopanje za enakomernost mase po farmakopeji. Pri tabletah z nadomestkom učinkovine smo stehali po 50 tablet na začetku, v sredini in na koncu procesa tabletiranja. Sposobnost procesa tabletiranja smo vrednotili s Cp indeksom (enačba 6). Spremljali smo variiranje mase tablet. Za proizvodne procese mora biti indeks Cp večji ali enak 1,33 (30).

Enačba, po kateri smo izračunali Cp indeks:

$$Cp = \frac{ZSM - SSM}{6 \cdot SD} \quad \text{Enačba 6}$$

Med samim tabletiranjem smo zajemali sile stiskanja in izmetne sile 30 zaporednih tablet oziroma pri tabletah z nadomestkom učinkovine 50 tabletam na začetku, v sredini in na koncu tabletiranja 1000 tablet.

Ker smo imeli v matrični mizici pri izdelavi mini tablet tri pečate istočasno, smo z vsakim udarcem izdelali tri mini tablete hkrati. Zajete sile so torej skupne sile vseh treh pečatov. Sila, s katero smo delovali na eno tableto oziroma izmetna sila ene tablete, je torej približno tretjina zapisanih vrednosti sil.

### 3.3.11 VSEBNOST NADOMESTKA UČINKOVINE V TABLETAH

#### 3.3.11.1 PRIPRAVA RAZTOPINE $\text{KH}_2\text{PO}_4$

Natehtali smo 9,12 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , ga prenesli v 1000 mL merilno bučko in raztopili v prečiščeni vodi. Raztopini smo z dodajanjem 45 % m/m KOH s pH metrom umerili pH na  $6,5 \pm 0,05$ .

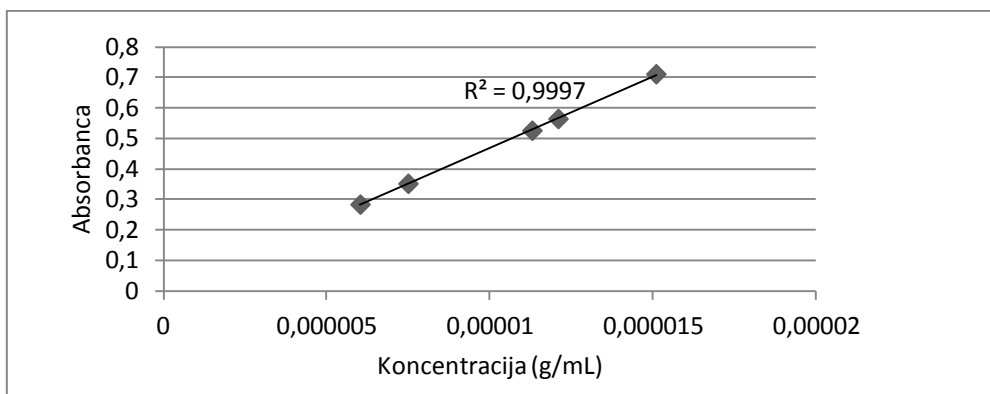
#### 3.3.11.2 IZDELAVA UMERITVENE PREMICE

Natehtali smo 100,6 mg tartrazina in ga s pripravljeno raztopino  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  raztopili v 100 mL merilni bučki. Koncentracija te osnovne raztopine je bila  $1,01 \cdot 10^{-3}$  g/mL. Osnovno raztopino smo redčili tako, da smo pripravili raztopine naslednjih koncentracij:  $1,51 \cdot 10^{-5}$  g/mL,  $1,21 \cdot 10^{-5}$  g/mL,  $1,13 \cdot 10^{-5}$  g/mL,  $7,50 \cdot 10^{-6}$  g/mL in  $6,04 \cdot 10^{-6}$  g/mL. Tako pripravljenim vzorcem smo izmerili absorbanco pri valovni dolžini 425 nm. Postopek smo še enkrat ponovili. Enačba dobljene umeritvene krivulje je:

$$c = 2,1022 \cdot 10^{-5} \text{ g/mL} \cdot A$$

Enačba 7

Koeficient determinacije dane premice  $R^2 = 0,9997$ .



Slika 13: Umeritvena premica.

### 3.3.11.3 PRIPRAVA VZORCEV ZMESI IN TABLET

Zaradi enakega odmika spodnjega pečata smo izdelali tablete različnih mas z 1 % vsebnostjo tartrazina, in sicer smo pri vsaki pomožni snovi (razen v primeru preželandiranega škroba) določili dodatek Mg stearata, pri katerem so imele izdelane tablete najboljšo enakomernost mase. Tabletirali smo pri pogojih polnjenja zmesi, ki so se izkazali za najboljše.

Pri zmesih z Lakt SD je bil najboljši 1 % dodanega Mg stearata, tabletirali smo pri hitrosti 35 tablet/minuto s prisilnim polnjenjem in uporabo podtlaka, iz te zmesi smo izdelali tudi tablete s premerom 7 mm; pri zmesih z AviPH200 je bil najbolj optimalen dodatek 0,5 % Mg stearata, tabletirali smo pri hitrosti 35 tablet/minuto s prisilnim polnjenjem, alternativno smo zmes tartrazina in AviPH200 pred tabletiranjem še granulirali in stisnili tablete pri enakih pogojih; pri zmesih z Bek D je najbolj optimalen dodatek 1,5 % Mg stearata, tabletirali smo pri hitrosti 35 tablet/minuto in prisilnim polnjenjem (str. 51).

### 3.3.11.4 DOLOČANJE KONCENTRACIJE NADOMESTKA UČINKOVINE V TABLETAH IN V TABLETNI ZMESI

Natehtali smo šest vzorcev posamezne pripravljene tabletne zmesi, ki so po masi ustrezale posamezni vrsti tablet, in jih raztopili v ustreznem volumnu raztopine  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (20 ali 15 mL). Vzorce tablet smo pripravili tako, da smo posamezno vrednotili deset tablet na začetku, v sredini in na koncu tabletiranja. Tablete smo nerazdrobljene prenesli bučke ter dodali ustrezen volumen pufra s  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (15, 30, 40 mL). Bučke z vzorci smo nato dali na magnetna mešala (stopnja mešanja 4), kjer smo jih pustili en dan, nato pa smo vsebino centrifugirali v steklenih epruvetah 15 minut, pri 4000 obratih/minuto. Supernatantu smo pomerili absorbanco z UV-VIS spektrofotometrom pri 425 nm in izračunali koncentracijo učinkovine.

### 3.3.11.5 VREDNOTENJE ENAKOMERNOSTI VSEBNOSTI IN ENAKOMERNOSTI ODMERNIH ENOT

Po vrednotenju vsebnosti smo za tablete izvedli preskus enakomernosti vsebnosti po predpisu Ph. Eur. 7<sup>th</sup> Ed. (2.9.6. Uniformity of content of single-dose preparations). Vsebnost smo določili desetim posameznim tabletam, kot je predpisano v farmakopeji.

Tablete ustrezajo, če vsebnost učinkovine ustreza 85–115 % glede na povprečno vrednost učinkovine v tabletah.

Vzorci tablet smo ovrednotili tudi s testom enakomernosti odmernih enot po predpisu Ph. Eur. 7<sup>th</sup> Ed. (2.9.40 Uniformity of dosage units). Določili smo AV vrednosti (acceptance value), ki bi morale biti manjše od 15. Pri vrednotenju enakomernosti odmernih enot vrednotimo enakomernost odmerka, ki variira zaradi variabilnosti mase tablet in sestave zmesi za tabletiranje.

## 4 REZULTATI IN RAZPRAVA

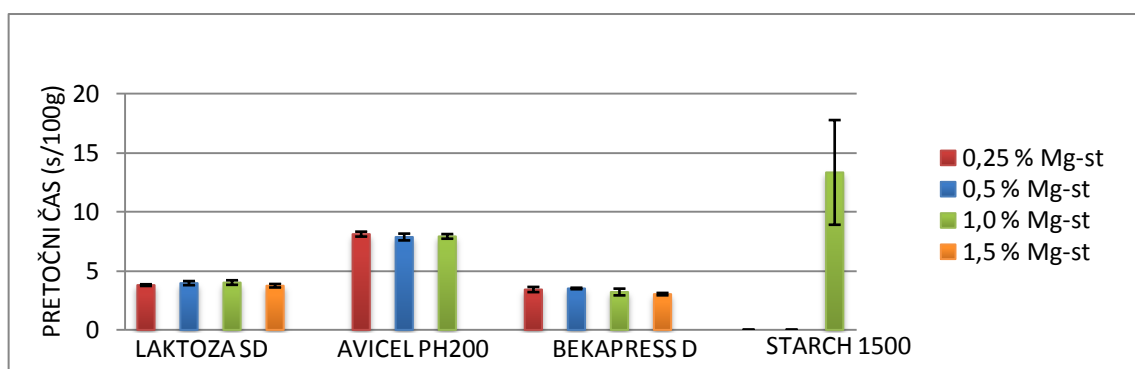
### 4.1 PRETOČNE LASTNOSTI TABLETNIH ZMESI

#### 4.1.1 PRETOČNI ČASI TABLETNIH ZMESI

Slika 14 prikazuje rezultate pretočnih časov za posamezne zmesi polnila z različnimi deleži drsila. Najkrajše čase pri prehodu skozi stekleni lij izkazuje zmes Bek D, in sicer je najkrajši čas imela zmes z dodatkom 1,5 % Mg stearata. Pri zmesih Lakt SD in AviPH200 dodatek Mg stearata v različnih koncentracijah le malo vpliva na pretočne vrednosti pretočnih časov, saj so pomerjene vrednosti pretočnih časov glede na vrednosti standardnih deviacij statistično gledano enake. V primeru zmesi Bek D se kaže trend krajšanja pretočnega časa s povečevanjem deleža drsil.

Pri zmesih s škrobom pretočnih časov nismo mogli določiti, saj zmesi niso stekle skozi lij, razen pri dodatku 1 % Mg stearata, kjer je v treh poskusih zmes stekla, vendar je bila tu standardna deviacija meritev velika.

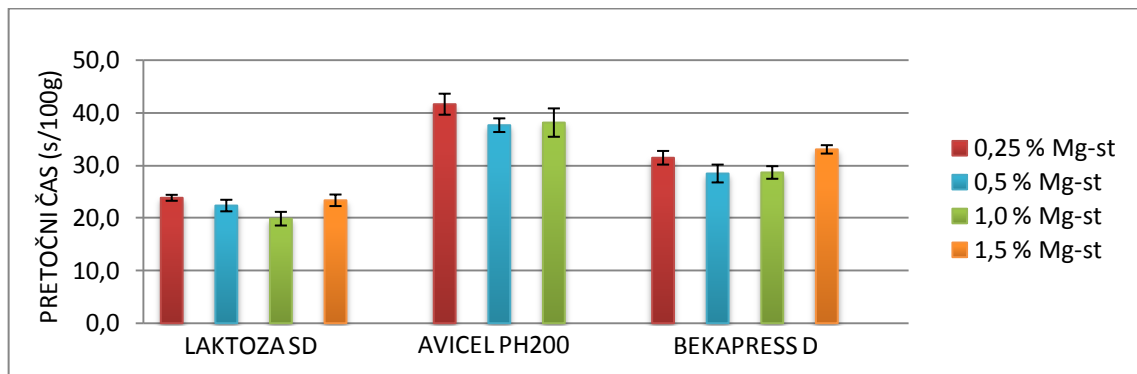
Omeniti velja, da so pretočni časi Lakt SD, AviPH200 in Bek D absolutno gledano kratki, kar nakazuje primernost izbranih ekscipientov za direktno tabletiranje. To je posledica relativno velikih delcev, primernih oblik, ki pa še vedno izkazujejo ugodno razmerje glede na širino iztoka lij. Delci Lakt SD so pravih okroglih oblik, vendar delci Bek D izkazujejo večjo pravo gostoto in s tem maso na delec, kar je verjetno razlog za nekoliko krajše pretočne čase.



Slika 14: Prikaz pretočnih časov in standardnih deviacij tabletnih zmesi.

#### 4.1.2 PRETOČNI ČASI TABLETNIH ZMESI – ALUMINIJAST LIJ

Za določanje pretočnih časov z aluminijastim lijem smo se odločili, ker je bil naš namen izdelati tudi mini tablete. Iztok aluminijastega lija je namreč manjši (5 mm) kot iztok standardnega steklenega lija (10 mm), zato verjetno bolje popiše pogoje pri tabletiranju mini tablet. Pri pretočnih časih, določenih z aluminijastim lijem (slika 15), je videti podobnost z rezultati, določenih s standardnim steklenim lijem, vendar se tukaj pomerjeni pretočni časi podaljšajo, kar je pričakovano. Krajše pretočne čase v dvojici Lakt SD in Bek D izkazuje Lakt SD, kar je verjetno posledica okrogle oblike in nekoliko manjših delcev v primerjavi z Bek D, kar verjetno prevlada v primeru, ko postaja premer iztoka lija omejitveni faktor za masni tok. Pri Lakt SD, Bek D in AviPH200 se kaže vzorec spreminjanja pretočnih časov na način, da je ta najkrajši ob srednji koncentraciji dodanega drsila. Razlike med časi sicer večinoma niso značilne. Zaradi lipofilnosti drsila obstaja vedno optimalna količina drsila, ki je odvisna od specifične površine snovi. Ko to optimalno vrednost presežemo, se začnejo zaradi kohezivnosti drsila pretočne lastnosti zmesi spet slabšati. Škrob ni pri tem liju nikoli stekel, zato ni naveden na sliki 15.



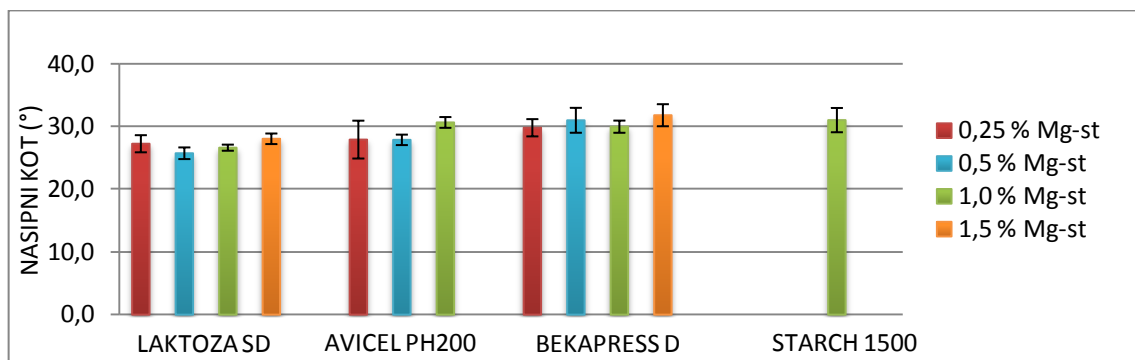
Slika 15: Prikaz pretočnih časov in standardnih deviacij tabletnih zmesi, določenih z aluminijastim lijem.

#### 4.1.3 NASIPNI KOTI TABLETNIH ZMESI

Rezultate nasipnih kotov za posamezne zmesi polnila z različnimi deleži drsila prikazuje slika 16. Glede na vrednotenje pretočnosti po Ph. Eur. imajo vse zmesi polnila z drsilom odlične pretočne lastnosti, razen Bek D z dodatkom 0,5 in 1,5 % Mg stearata ter škrob, ki se uvrstijo v razred snovi z dobro pretočnostjo.

Nasipni koti vseh zmesi so zelo podobni, zato na podlagi teh rezultatov težko napovemo, katera zmes je najbolj pretočna. Vendar pa lahko opazimo, da so nasipni koti pri zmesih z Lakt SD nekoliko manjši kot pri AviPH200 in Bek D. Izmed vseh zmesi z AviPH200 se je zopet izkazala kot najbolj pretočna zmes z dodatkom 0,5 % Mg stearata ter pri Lakt SD zmes z 0,5 % Mg stearata. Zanimivo je, da rezultati te metode napovedujejo podobne pretočne lastnosti za Bek D in škrob, kar ni v skladu s prej podanimi pretočnimi časi.

Pri določanju velikosti nasipnega kota moramo paziti, da nastali stolpec nastaja na podlagi iz enake zmesi, kot jo takrat določamo, saj ima ta lahko vpliv na nastali nasipni kot. Večji nasipni koti pomenijo slabšo pretočnost in so predvsem v povezavi s koeficientom trenja med delci.

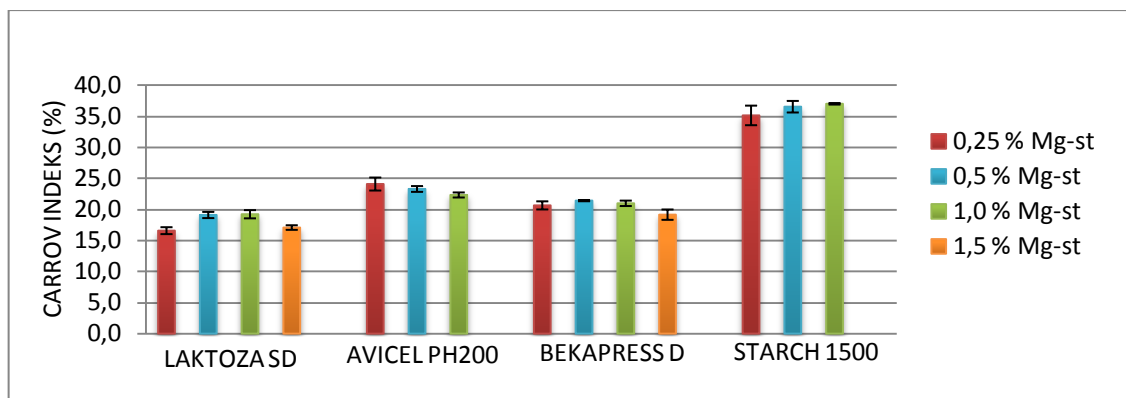


Slika 16: Prikaz nasipnih kotov in standardnih deviacij tabletnih zmesi.

#### 4.1.4 CARROV INDEKS

Rezultate Carrovega indeksa za posamezne zmesi polnila z različnimi deleži drsila prikazuje slika 17. Glede na vrednotenje pretočnosti po Ph. Eur. imajo zmesi z Lakt SD in Bek D zmerno pretočnost, AviPH200 sprejemljivo in tiste s škrobom zelo slabo pretočnost. Lakt SD z dodatkom 0,25 % Mg stearata se je izkazala kot najbolj pretočna, pri AviPH200 je zopet najbolj pretočna zmes z 0,5 % Mg stearata, pri Bek D zmes z 1,5 % Mg stearata ter pri škrobu zmes z 0,25 % Mg stearata.

Zmesi so dobro pretočne takrat, ko je razlika v nasipni in zbiti gostoti majhna. Če je nasipna gostota večja, to pomeni, da nastaja med delci več interpartikularnih interakcij, kohezivnost se večja in prahovi težje tečejo.



Slika 17: Prikaz izračunanih vrednosti Carrovega indeksa in standardne deviacije za tabletne zmesi.

#### 4.1.5 KAWAKITA DIAGRAM

V preglednici IV najdemo rezultate parametra  $a$  iz Kawakita diagrama za posamezne zmesi polnil z 1 % Mg stearata. Parameter  $a$  je dinamični ekvivalent Carrovega indeksa, ki ga izračunamo le iz skrajnih vrednosti gostot zmesi.

Carrov indeks zmesi Lakt SD z 1 % Mg stearata je 19,23 %, AviPH200 22,34 %, Bek D 20,99 % in škroba 37,03 %, kar je numerično primerljivo z našimi vrednostmi parametrov  $a$ . Glede na vrednost  $a$  ima najboljšo pretočnost znova Lakt SD in najslabšo škrob, medtem ko imata AviPH200 in Bek D praktično enako vrednost  $a$ . Metoda izračuna CI ju je sicer rangirala.

Preglednica IV: Parameter  $a$  Kawakita diagrama.

|                               | $a$    | $R^2$  |
|-------------------------------|--------|--------|
| <b>Lakt SD + 1,0 % Mg-st</b>  | 0,1943 | 0,9995 |
| <b>AviPH200 + 1,0 % Mg-st</b> | 0,2144 | 0,9993 |
| <b>Bek D + 1,0 % Mg-st</b>    | 0,2171 | 0,9988 |
| <b>Škrob + 1,0 % Mg-st</b>    | 0,3999 | 0,9934 |

#### 4.1.6 DINAMIČNI NASIPNI KOTI IN KOTI PLAZENJA TABLETNIH ZMESI

Med gibanjem zmesi v vrtečem bobnu smo te kote zelo težko odčitali in ti rezultati niso ravno zanesljivi ter natančni oziroma so odvisni od operaterja, zato smo dinamični nasipni kot in kot plazenja za posamezne tabletne zmesi določili še z avtomatsko analizo



posnetkov. Rezultati te analize so podani v preglednici V. Tako pri dinamičnem nasipnem kotu kot pri kotu plazenja koti tekom gibanja niso bili simetrično porazdeljeni. Pri kotu plazenja je smiselno, da opazujemo maksimalni kot nasutja zmesi, ki se tvori tik preden pride do sprožitve plazju. Avtomatizacija robustne detekcije tega maksimalnega kota tik pred sprožitvijo plazju je izredno težavna, zato je smiselni objektivni pristop, kjer iz porazdelitve kotov iz področja plazenja ( $n = 8900$ ) odčitamo vrednost 75. percentila. Dodatno informacijo o kotu plazenja nosi tudi maksimalna vrednost kota, ki pa je zaradi sporadične narave manj zanesljiva. Kot značilno vrednost dinamičnega nasipnega kota izberemo 50. percentil kotov, ki so bili določeni v področju nasipa. Dinamični nasipni kot je predvsem funkcija sile trenja delcev med njihovim gibanjem, medtem ko kot plazenja dobro opiše kohezivnost zmesi, vendar pri tem upošteva še silo teže praškastih delcev (upošteva razlike v gostoti snovi). Snovi, ki izkazujejo enako kohezivnost, vendar se razlikujeta v gostoti, bosta zaradi tega izkazovali različna kota plazenja. Širina porazdelitve (D) in asimetričnost porazdelitve (AS) pri obeh kotih nosita informacijo o masi plazov in s tem o kohezivnosti praška.

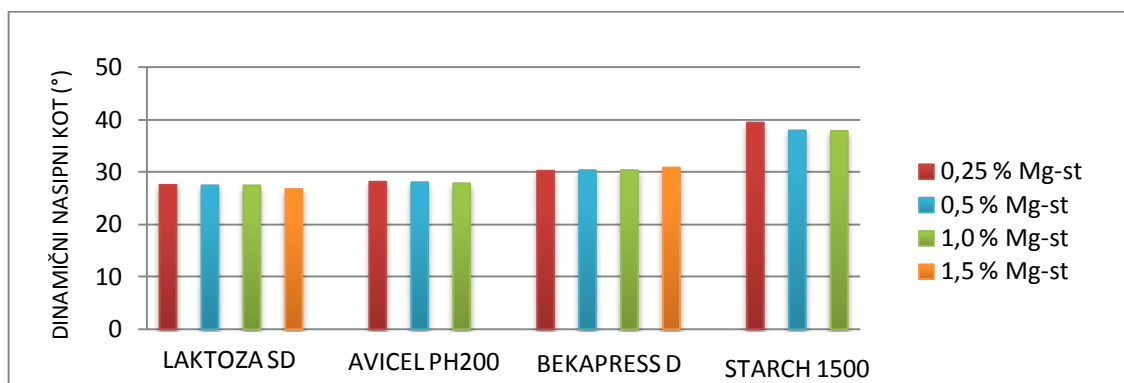
Preglednica V: Statistika dinamičnih nasipnih kotov in kotov plazenja, določenih z računalniškim programom.

|                                | dinamični nasipni kot |      |      |      |       | kot plazenja |      |      |       |      |       |
|--------------------------------|-----------------------|------|------|------|-------|--------------|------|------|-------|------|-------|
|                                | p25                   | p50  | p75  | D    | AS    | max          | p75  | p50  | p25   | D    | AS    |
| <b>Lakt SD + 0,25 % Mg-st</b>  | 25,5                  | 27,6 | 29,7 | 0,15 | 3,20  | 64           | 53,5 | 51,3 | 49    | 0,09 | 3,45  |
| <b>Lakt SD + 0,5 % Mg-st</b>   | 25,4                  | 27,5 | 29,6 | 0,15 | 3,20  | 64,1         | 54,3 | 51,8 | 49    | 0,10 | 4,18  |
| <b>Lakt SD + 1,0 % Mg-st</b>   | 25,4                  | 27,5 | 29,4 | 0,15 | 2,89  | 65,8         | 56,1 | 53,5 | 50    | 0,11 | 4,75  |
| <b>Lakt SD + 1,5 % Mg-st</b>   | 24,8                  | 26,8 | 28,8 | 0,15 | 3,00  | 67,2         | 56,8 | 53,9 | 49,62 | 0,13 | 5,70  |
|                                |                       |      |      |      |       |              |      |      |       |      |       |
| <b>AviPH200 + 0,25 % Mg-st</b> | 24,2                  | 28,2 | 32,6 | 0,30 | 7,49  | 73           | 60,8 | 57,2 | 53,8  | 0,12 | 6,06  |
| <b>AviPH200 + 0,5 % Mg-st</b>  | 24,8                  | 28,1 | 31,6 | 0,24 | 5,86  | 75,7         | 61,4 | 57,9 | 54,5  | 0,12 | 5,93  |
| <b>AviPH200 + 1,0 % Mg-st</b>  | 25                    | 27,9 | 31   | 0,22 | 5,06  | 74,8         | 62,3 | 58,8 | 55,3  | 0,12 | 6,00  |
|                                |                       |      |      |      |       |              |      |      |       |      |       |
| <b>Bek D + 0,25 % Mg-st</b>    | 28,9                  | 30,3 | 32   | 0,10 | 2,28  | 60,1         | 55   | 53,3 | 51,6  | 0,06 | 2,40  |
| <b>Bek D + 0,5 % Mg-st</b>     | 29,1                  | 30,4 | 31,8 | 0,09 | 1,77  | 60,6         | 54,6 | 53   | 51,3  | 0,06 | 2,24  |
| <b>Bek D + 1,0 % Mg-st</b>     | 28,8                  | 30,4 | 32,3 | 0,12 | 2,66  | 61,5         | 55,2 | 53,4 | 51,3  | 0,07 | 2,73  |
| <b>Bek D + 1,5 % Mg-st</b>     | 29                    | 30,9 | 33   | 0,13 | 3,10  | 62           | 54,9 | 52,3 | 49,2  | 0,11 | 4,51  |
|                                |                       |      |      |      |       |              |      |      |       |      |       |
| <b>Škrob + 0,25 % Mg-st</b>    | 33,9                  | 39,5 | 45,3 | 0,29 | 10,43 | 87,9         | 74,9 | 69,4 | 58,9  | 0,23 | 14,09 |
| <b>Škrob + 0,5 % Mg-st</b>     | 32,3                  | 38   | 43,9 | 0,31 | 10,63 | 87,5         | 73,6 | 68,3 | 57,8  | 0,23 | 13,82 |
| <b>Škrob + 1,0 % Mg-st</b>     | 32,3                  | 37,9 | 43,6 | 0,30 | 10,32 | 86,9         | 73,2 | 68,4 | 57,5  | 0,23 | 13,43 |

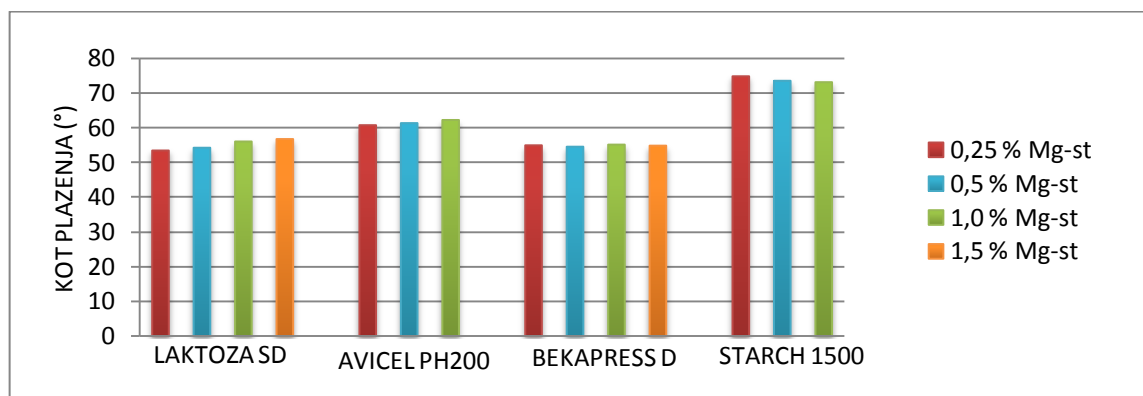
Z analizo podatkov dinamičnega nasipnega kota – p50 (slika 18) – smo videli, da imajo najboljše pretočne lastnosti zmesi z Lakt SD, sledi AviPH200 in nato Bek D. Zmesi s škrobom imajo najslabše pretočne lastnosti. Rezultati analize dinamičnih nasipnih kotov v grobem sovpadajo z rezultati nasipnih kotov, pomerjenih na stožcih snovi, razen pri škrobu, kjer smo z dinamično metodo določili višjo vrednost kota. Dodatek drsila praktično ne vpliva na dinamični nasipni kot v primeru Lakt SD, AviPH200 in Bek D, medtem ko se v primeru škroba, ko dodamo 0,5 % ali 1 % Mg stearata zmanjša.

Analiza kotov plazenja – p75 (slika 19) – je pokazala, da so približno enako kohezivne zmesi Lakt SD in Bek D, bolj kohezivne so zmesi AviPH200, najbolj pa tiste s škrobom.

Z dodatkom Mg stearata zmesem z Lakt SD in AviPH200 kohezija narašča, medtem ko je Bek D na dodatek Mg stearata neobčutljiv, pri zmesih s škrobom pa se kohezija celo manjša.



Slika 18: Vrednosti p50 dinamičnih nasipnih kotov tabletnih zmesi.



Slika 19: Vrednosti p75 za kote plazenja tabletnih zmesi.

#### **4.1.7 POVZETEK DOLOČANJA PRETOČNIH LASTNOSTI TABLETNIH ZMESI**

Različne metode določanja pretočnih lastnosti so pokazale različno zaporedje pomožnih snovi glede na njihovo pretočnost. Pri vseh metodah pa je bila nedvoumno kot zmes z najslabšimi pretočnimi lastnostmi ocenjena zmes s škrobom. Najboljšo pretočnost imata Lakt SD in Bek D, sledi jima AviPH200. Kot najboljšo metodo za določanje pretočnih lastnosti snovi bi izpostavili metodo določanja z vrtečim bobnom, saj je bilo tam verjetno storjenih najmanj napak pri merjenju dinamičnega nasipnega kota in kota plazenja, saj smo ju določali z računalniškim programom. Prednost te metode je tudi, da so tu pretočne lastnosti določene med gibanjem, hkrati pa rezultati nosijo informacijo o trenju med delci med sipanjem (dinamični nasipni kot) ter informacijo o koheziji praškov, ki pa upošteva še njihovo gostoto (kot plazenja).

##### **Zmesi z Lakt SD**

Pri zmesi Lakt SD z 1 % dodanega Mg stearata smo videli, da ima ta krajši pretočni čas kot zmes z 1,5 % Mg stearata. Nasipni kot in kot plazenja v vrtečem bobnu, ki smo ju določili z računalniškim programom, sta bila pri zmesi Lakt SD z 1 % Mg stearata manjša. Poleg tega je bila asimetričnost porazdelitve dinamičnih kotov med vrtenjem bobna manjša pri 1 % dodanega Mg stearata. Iz teh rezultatov sledi, da je zmes Lakt SD z 1 % Mg stearata manj kohezivna in bolj pretočna od zmesi z 1,5 % Mg stearata.

##### **Zmesi z Bek D**

Če primerjamo zmesi z Bek D z 1 % in 1,5 % dodatkom Mg stearata vidimo, da je bil pretočni čas, določen z aluminijastim lijem, daljši pri 1,5 % dodanega Mg stearata, tudi nasipni kot je bil pri tej zmesi večji. Dinamična nasipna kota, določena računalniško, sta podobno velika, asimetričnost porazdelitve dinamičnega nasipnega kota je manjša pri 1 % dodatku Mg stearata. Maksimalni kot plazenja je pri 1 % Mg stearata manjši, vendar so vsi percentili večji pri tem odstotku. Tudi širina porazdelitve kotov plazenja je manjša pri 1 % dodatka Mg stearata, koti plazenja med vrtenjem v bobnu pa so razporejeni bolj simetrično. Ti rezultati so pokazali, da je zmes z 1 % Mg stearata manj kohezivna, manjše so sile trenja in boljše so pretočne lastnosti.

### **Zmesi z AviPH200**

Pri zmesih z AviPH200 je imela najkrajši čas, določen z aluminijastim lijem, zmes z 0,5 % Mg stearata. Z večanjem dodanega Mg stearata so se vrednosti CI manjšale. Dinamičen nasipni kot, določen računalniško, se manjša z več dodanega Mg stearata. Maksimalni kot plazenja je največji pri 0,5 % dodanega Mg stearata, vendar so vrednosti percentilov največje pri 1 % dodatku Mg stearata. Asimetričnost porazdeljevanja kotov plazenja pa je najmanjša pri 0,5 % Mg stearata. Različne metode so torej pokazale različne rezultate glede na to, kateri odstotek Mg stearata najbolj vpliva na izboljšanje pretočnih lastnosti.

### **Zmesi s škrobom**

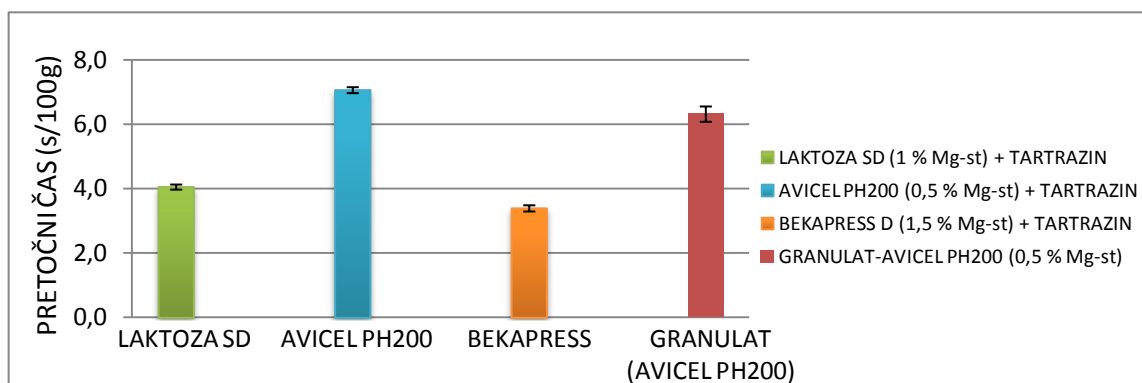
Pri zmesih s škrobom pretočnih časov nismo mogli določiti, torej nam že to pove, da je njegova pretočnost veliko slabša v primerjavi z ostalimi zmesmi, s katerimi smo delali. Med dinamičnimi nasipnimi koti, določenimi računalniško, ni bilo pomembnih razlik pri različnih odstotkih Mg stearata, kot plazenja pa se je z dodatkom Mg stearata manjšal, torej bi glede na to lahko rekli, da več kot dodamo Mg stearata, boljše so pretočne lastnosti.

## **4.2 PRETOČNE LASTNOSTI ZMESI Z NADOMESTKOM UČINKOVINE**

Za primere zmesi polnila in koncentracije Mg stearata, ki so nam v primeru izdelave mini tablet dale najboljšo enakomernost mase tablet pri določenem načinu polnjenja zmesi, smo pripravili zmesi s tartrazinom kot nadomestkom učinkovine tako, da smo dosegli 1 % vsebnost tartrazina. Ker so delci AviPH200 porozni in netopni v vodi, smo to polnilo izbrali še za pripravo granulata s tartrazinom, pri čemer smo granulirali z raztopino tartrazina.

### **4.2.1 PRETOČNI ČASI ZMESI IN GRANULATA S TARTRAZINOM**

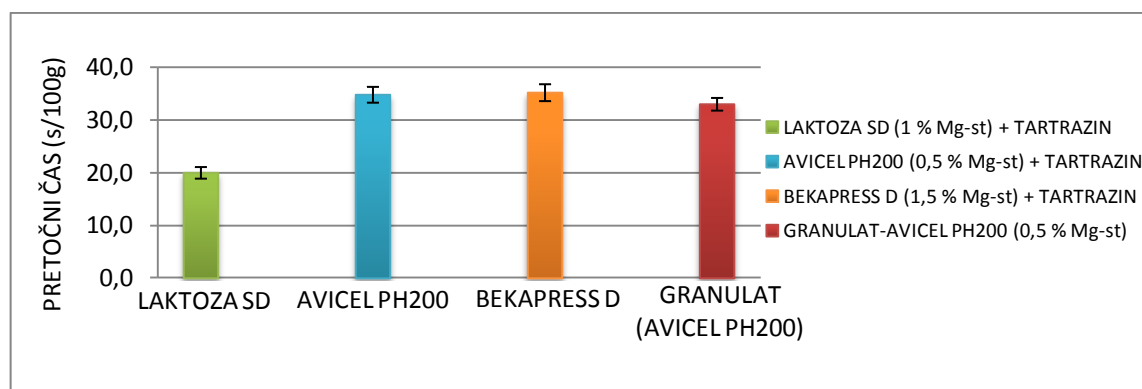
Slika 20 prikazuje rezultate pretočnih časov izbranih zmesi in granulata AviPH200 s tartrazinom. Glede na pretočni čas tabletnih zmesi z dodanim tartrazinom, določen s steklenim lijem, ima najboljšo pretočnost zmes Bek D z 1,5 % Mg stearata, sledijo Lak SD z 1 % Mg stearata, granulati AviPH200 in AviPH200 z 0,5 % Mg stearata. Ko smo zmes AviPH200 granulirali in dodali 0,5 % Mg stearata, se je pretočni čas skrajšal, kar smo tudi pričakovali, čeprav se velikost delcev ni bistveno povečala.



Slika 20: Prikaz pretočnih časov in standardnih deviacij tabletnih zmesi z nadomestkom učinkovine.

#### 4.2.2 PRETOČNI ČASI ZMESI IN GRANULATA S TARTRAZINOM – ALUMINIJAST LIJ

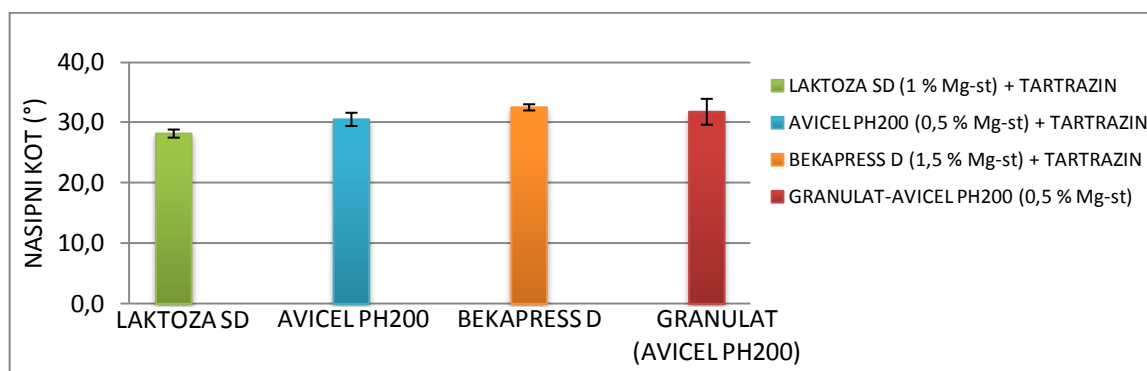
Slika 21 prikazuje rezultate pretočnih časov izbranih zmesi in granulata AviPH200 s tartrazinom, ki smo jih pomerili z aluminijastim lijem. Tudi po dodatku tartrazina je imela najkrajši čas še vedno zmes z Lakt SD, medtem ko sta imeli zmesi Bek D in AviPH200 glede na velikost standardne deviacije enaka pretočna časa. Pretočni čas granulirane zmesi AviPH200 se je pričakovano skrajšal, kar potrjuje, da se velikost delcev po granulaciji ni bistveno povečala.



Slika 21: Prikaz pretočnih časov, določenih z aluminijastim lijem in standardnih deviacij tabletnih zmesi z nadomestkom učinkovine.

#### 4.2.3 NASIPNI KOTI ZMESI IN GRANULATA S TARTRAZINOM

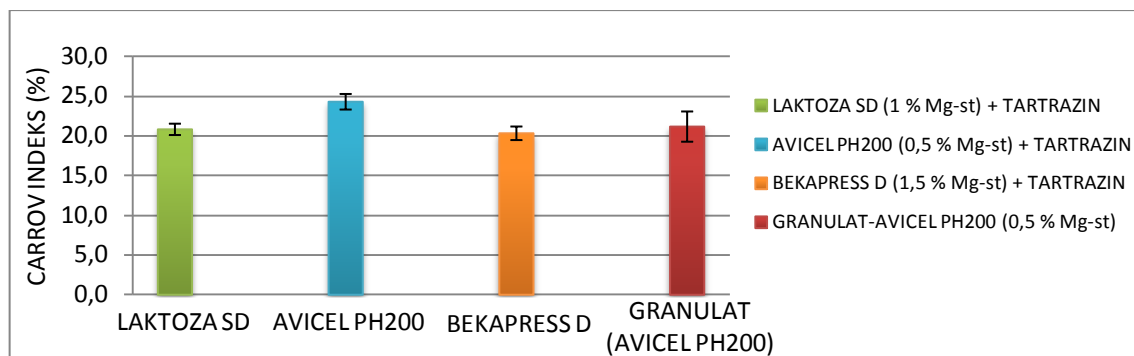
Rezultate nasipnih kotov izbranih zmesi in granulata AviPH200 prikazuje slika 22. Tudi pri nasipnih kotih je ostalo enako zaporedje pretočnih lastnosti tabletnih zmesi s tartrazinom kot zmesi brez njega. Pri vseh zmesih se je nasipni kot povečal z dodatkom nadomestka učinkovine, torej se je trenje med delci zmesi z dodatkom nadomestka učinkovine povečalo. Nasipni kot granulata je ob upoštevanju standardne deviacije meritev glede na zmes AviPH200 enak.



Slika 22: Prikaz nasipnih kotov tabletnih zmesi z nadomestkom učinkovine.

#### 4.2.4 CARROV INDEKS

Rezultate Carrovega indeksa izbranih zmesi in granulata AviPH200 prikazuje slika 23. Ob dodatku nadomestka učinkovine se je CI vseh zmesi spremenil. Vrednost se je pri vseh zmesih malo povečala, kar pomeni, da je pretočnost tabletnih zmesi, ki jim je dodan tartrazin, slabša, za vse zmesi pa je še vedno sprejemljiva glede na zahtevane vrednosti Ph. Eur.



Slika 23: Prikaz izračunanih vrednosti Carrovega indeksa in standardnih deviacij tabletnih zmesi z nadomestkom učinkovine.

#### 4.2.5 POVZETEK DOLOČANJA PRETOČNIH LASTNOSTI TABLETNIH ZMESI Z NADOMESTKOM UČINKOVINE

##### Zmes z Lakt SD

Zmes z Lakt SD, 1 % Mg stearata in nadomestkom učinkovine (tartrazinom) je imela daljši pretočni čas (določen s steklenim in aluminijastim lijem) glede na zmes brez tartrazina. Nasipni kot je bil pri tej zmesi večji, tudi CI vrednost je bila večja kot pri zmesi brez tartrazina. Torej so pri tabletni zmesi z Lakt SD, 1 % Mg stearata in tartrazinom pretočne lastnosti slabše glede na tabletno zmes Lakt SD in 1 % Mg stearata brez tartrazina.

##### Zmes z Bek D

Pri zmesi Bek D z 1,5 % Mg stearata in s tartrazinom je bil pretočni čas, določen z obema lijema, daljši, nasipni kot in CI pa večja kot pri enaki zmesi brez tartrazina. Tabletni zmesi z dodanim tartrazinom se torej pretočne lastnosti slabšajo.

##### Zmes z AviPH200

Tabletna zmes AviPH200 z 0,5 % dodatkom Mg stearata in tartrazinom je imela pretočni čas, določen s steklenim in aluminijastim lijem, krajši, nasipni kot in CI pa večja glede na zmes AviPH200 z 0,5 % Mg stearata toda brez tartrazina.

Zmesi AviPH200 z 0,5 % Mg stearata in s tartrazinom, ki smo jo pred stiskanjem granulirali, so se pretočne lastnosti glede na enako zmes, ki ni bila predhodno granulirana, izboljšale, saj smo najverjetneje nekoliko povečali delce in nekoliko spremenili površinske lastnosti AviPH200.

### 4.3 TABLETE S PREMEROM 7 mm

Pri Lakt SD z dodatkom 0,25 % Mg stearata in Bek D z dodatkom 0,25 % Mg stearata tabletiranja ni bilo mogoče izvesti, saj so se prahovi močno lepili na pečate, kar je privedlo do velikih izmetnih sil in poškodb tablet pri izmetu.

#### 4.3.1 ENAKOMERNOST MASE IN $C_p$ INDEKS

Ko smo pripravili tabletne zmesi in jim določili pretočne lastnosti, smo izdelali tablete. Začeli smo s tabletiranjem z gravitacijskim načinom polnjenja. Ker se je pri nekaterih zmesih pokazalo, da se matrična vdolbina polni neenakomerno, smo potem iz vseh zmesi stisnili tablete še s prisilnim načinom polnjenja matrične vdolbine. Bolj enakomerno polnjenje matrične vdolbine in bolj enakomerno maso tablet smo hoteli doseči še z uporabo podtlaka v prostoru pod matrico tekom tabletiranja.

Iz rezultatov v preglednici VI, kjer so prikazane povprečne mase, standardne deviacije in  $C_p$  indeksi tablet s premerom 7 mm, vidimo, da  $C_p$  indeks ustreza za vse zmesi in načine polnjenja, neustrezen je le pri zmesih s škrobom, kar lahko povezujemo s slabimi pretočnimi lastnostmi teh zmesi.

Pri tabletah z **Lakt SD** izkazujejo najboljšo enakomernost mase tablete z 1 % dodatkom Mg stearata, torej dobimo z večanjem Mg stearata bolj enakomerno maso tablet. Pretočnost se je pri tej zmesi pokazala kot boljša pri pretočnem času skozi aluminijast lij, pri dinamičnem nasipnem kotu in kotu plazenja. Pri zmesih z Lakt SD je bilo najugodnejše tabletiranje z gravitacijskim polnjenjem, pri hitrosti 35 tablet/minuto. Pri tem načinu se je izkazal 1 % dodatek Mg stearata kot najboljši.

Pri tabletah z **AviPH200** se je izkazalo, da vpliva večji delež Mg stearata na enakomernost mase tablet, predvsem pri 1 % dodatku Mg stearata smo opazili manjše variiranje mase tablet. Pri gravitacijskem načinu polnjenja se je z dodatkom 0,5 % Mg stearata le malo izboljšala enakomernost mas glede na 0,25 % dodatek Mg stearata, medtem ko je pri 1 % dodatku Mg stearata vidnejše izboljšanje enakomernosti mase tablet. Pretočne lastnosti so se z dodajanjem Mg stearata boljšale pri CI in dinamičnem nasipnem kotu. Najugodnejši



način tabletiranja 7 mm tablet za zmesi z AviPH200 je prisilno polnjenje, hitrost nima vpliva na enakomernost mase tablet.

Tablete z **Bek D** imajo zelo podobno variiranje mase pri 0,5 % in 1 % dodatku Mg stearata, kar lahko zaključimo glede na visoke vrednosti Cp, ne glede na način polnjenja. Tablet z 0,25 % Mg stearata nismo mogli izdelati, saj je nujen dodatek drsila zaradi abrazije pečatov. Dinamični nasipni kot in kot plazenja ter pretočni čas, določen z aluminijastim lijem, so pokazali, da dodatek Mg stearata v tem koncentracijskem intervalu ne vpliva na pretočnost. Pri drugih metodah smo videli, da zmes z 1 % Mg stearata izkazuje boljšo pretočnost kot 0,5 % dodatka. Kot najboljši način tabletiranja se je izkazal gravitacijski način polnjenja matrične vdolbine pri hitrosti 35 tablet/minuto, najboljši dodatek pa 1 % Mg stearata.

Pri tabletah s **škrobom** smo videli, da Cp vrednosti niso povsod ustrezne, kar smo povezali s slabimi pretočnimi lastnostmi snovi. Pri teh tabletah smo se tekom tabletiranja soočali tudi s problemom trdnosti tablet, saj je bil potreben ustrezno visok tlak stiskanja, predvsem pri prisilnem načinu polnjenja (5–12 MPa), da je tableta izkazovala primerno trdnost. Pri zmesih s škrobom se je izkazal kot najboljši način tabletiranja prisilno polnjenje matrične vdolbine pri hitrosti tabletiranja 15 tablet/minuto, hitrejše tabletiranje se je izkazalo kot manj primerno za izdelavo tablet enakomerne mase. Pri tem načinu tabletiranja se je kot najboljša zmes izkazala zmes z 1 % Mg stearata, sledi 0,25 % dodatek Mg stearata, najslabše so mase tablet v primeru dodatka 0,5 % Mg stearata.

Tablete z Bek D so imele najboljšo enakomernost mase, pri tabletah z Lak SD je bila malo slabša, nato sledijo tablete z AviPH200, najslabša enakomernost mase je bila pri tabletah s škrobom.

Preglednica VI: Pregled povprečnih vrednosti mase, SD in Cp indeksa 7,0 mm tablet, izdelanih pri različnih pogojih polnjenja

|                                   | hitrost<br>tabletiranja | način polnjenja | m<br>(mg) | SD<br>(mg) | Cp    |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------|-----------|------------|-------|
| <b>Lakt SD<br/>+0,5 % Mg-st</b>   | 15                      | gravitacijsko   | 149,1     | 0,6        | 6,44  |
|                                   |                         | prisilno        | 157,1     | 0,6        | 6,58  |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 149,2     | 0,5        | 7,65  |
|                                   |                         | prisilno        | 158,4     | 0,7        | 5,78  |
| <b>Lakt SD<br/>+1,0 % Mg-st</b>   | 15                      | gravitacijsko   | 148,3     | 0,7        | 5,03  |
|                                   |                         | prisilno        | 152,6     | 0,7        | 5,69  |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 150,3     | 0,5        | 8,26  |
|                                   |                         | prisilno        | 155,1     | 0,5        | 7,17  |
| <b>AviPH200<br/>+0,25 % Mg-st</b> | 15                      | gravitacijsko   | 81,6      | 1,0        | 2,02  |
|                                   |                         | prisilno        | 98,3      | 0,6        | 4,08  |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 81,7      | 0,8        | 2,41  |
|                                   |                         | prisilno        | 97,6      | 0,4        | 6,38  |
| <b>AviPH200<br/>+0,50 % Mg-st</b> | 15                      | gravitacijsko   | 83,7      | 0,9        | 2,35  |
|                                   |                         | prisilno        | 96,2      | 0,5        | 4,83  |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 83,7      | 0,8        | 2,77  |
|                                   |                         | prisilno        | 93,7      | 1,0        | 2,35  |
| <b>AviPH200<br/>+1 % Mg-st</b>    | 15                      | gravitacijsko   | 84,8      | 0,5        | 3,93  |
|                                   |                         | prisilno        | 95,6      | 0,5        | 4,53  |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 84,9      | 0,5        | 3,96  |
|                                   |                         | prisilno        | 91,3      | 0,4        | 6,43  |
| <b>Bek D<br/>+0,5 % Mg-st</b>     | 15                      | gravitacijsko   | 182,3     | 0,4        | 12,88 |
|                                   |                         | prisilno        | 198,2     | 0,7        | 6,98  |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 181,2     | 0,5        | 9,21  |
|                                   |                         | prisilno        | 201,5     | 0,7        | 7,06  |
| <b>Bek D<br/>+1,0 % Mg-st</b>     | 15                      | gravitacijsko   | 183,6     | 0,5        | 8,53  |
|                                   |                         | prisilno        | 200,4     | 0,7        | 6,99  |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 182,1     | 0,4        | 11,48 |
|                                   |                         | prisilno        | 198,7     | 0,6        | 8,72  |
| <b>Škrob<br/>+0,25 % Mg-st</b>    | 15                      | gravitacijsko   | 77,9      | 3,9        | 0,66  |
|                                   |                         | prisilno        | 145,0     | 2,4        | 1,54  |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 80,6      | 3,4        | 0,60  |
|                                   |                         | prisilno        | 125,1     | 2,6        | 1,20  |
| <b>Škrob<br/>+0,5 % Mg-st</b>     | 15                      | gravitacijsko   | 81,3      | 6,2        | 0,33  |
|                                   |                         | prisilno        | 142,8     | 2,4        | 1,49  |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 81,8      | 5,1        | 0,40  |
|                                   |                         | prisilno        | 135,7     | 3,3        | 1,02  |
| <b>Škrob<br/>+1,0 % Mg-st</b>     | 15                      | gravitacijsko   | 83,3      | 4,0        | 0,52  |
|                                   |                         | prisilno        | 149,1     | 1,9        | 1,95  |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 83,8      | 2,4        | 0,86  |
|                                   |                         | prisilno        | 133,5     | 3,3        | 1,02  |

#### 4.3.2 SILE STISKANJA IN IZMETNE SILE

Tekom tabletiranja smo spremljali sile stiskanja in izmetne sile 30 zaporednih tablet, saj smo na podlagi velikosti sil in njihove variabilnosti sklepali na enakomernost mase tablet.

V preglednici VII so podane povprečne sile stiskanja in izmetne sile. Povprečna izmetna sila se je pri zmesih z **Lakt SD** z dodatkom Mg stearata manjšala, gravitacijski način polnjenja se je izkazal za boljšega tudi s stališča zmanjšanja RSD-ja izmetnih sil. Pri prisilnem polnjenju pride verjetno do segregacije delcev laktoze in drsila. Pri **AviPH200** nismo opazili vpliva različnih dodatkov Mg stearata na izmetne sile. Tudi tu se je gravitacijski način polnjenja izkazal s stališča variacije izmetnih sil kot boljši. Pri zmesih z **Bek D** so se z dodatkom Mg stearata izmetne sile manjšale, gravitacijski način polnjenja se je izkazal kot boljši tudi s stališča zmanjševanja RSD-ja izmetnih sil. Prav tako tudi pri zmesih s **škrobom** nismo opazili vpliva Mg stearata na izmetne sile. Tudi tu se je izkazal gravitacijski način polnjenja kot boljši, in sicer tako z vidika povprečne izmetne sile kot njene variabilnosti.

Pri spremljanju sil stiskanja opazimo pri zmesih z **Lakt SD** pri gravitacijskem polnjenju malo boljšo enakomernost sil pri 0,5 % dodanega Mg stearata, vendar glede na variabilnost sile stiskanja ne moremo opredeliti, ali je boljši dodatek 0,5 % ali 1 % Mg stearata. Pri zmesih z **AviPH200** je variiranje sil stiskanja in s tem mas tablet manjše z večanjem dodanega Mg stearata, vendar samo pri gravitacijskem načinu polnjenja. Tako pri **Bek D** kot **škrobu** lahko glede na standardno deviacijo sil stiskanja trdimo, da je dodatek 0,5 % Mg stearata najbolj optimalen.

Glede na sile stiskanja pri Lakt SD, AviPH200 in Bek D opazimo, da prisilno polnjenje negativno vpliva na enakomernost mase tablet, drugače je pri škrobu, kjer je najboljši način 15 tablet/minuto in prisilno polnjenja.

Preglednica VII: Pregled povprečnih sil stiskanja (kN) in izmetnih sil (N) med tabletiranjem 7 mm tablet.

|                                   | hitrost<br>tabletiranja | način polnjenja | sila<br>stiskanja | SD    | RSD    | izmetna<br>sila | SD     | RSD    |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------|-------|--------|-----------------|--------|--------|
| <b>Lakt SD<br/>+0,5 % Mg-st</b>   | 15                      | gravitacijsko   | 4,083             | 0,025 | 0,607  | 159,490         | 2,032  | 1,274  |
|                                   |                         | prisilno        | 4,407             | 0,061 | 1,374  | 141,193         | 10,565 | 7,483  |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 3,729             | 0,061 | 1,646  | 187,827         | 10,109 | 5,382  |
|                                   |                         | prisilno        | 4,339             | 0,085 | 1,966  | 118,805         | 8,441  | 7,105  |
| <b>Lakt SD<br/>+1,0 % Mg-st</b>   | 15                      | gravitacijsko   | 4,060             | 0,026 | 0,645  | 143,338         | 1,740  | 1,214  |
|                                   |                         | prisilno        | 4,235             | 0,121 | 2,852  | 149,131         | 6,120  | 4,104  |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 3,866             | 0,028 | 0,736  | 85,660          | 2,720  | 3,176  |
|                                   |                         | prisilno        | 4,342             | 0,065 | 1,499  | 123,426         | 10,050 | 8,143  |
| <b>AviPH200<br/>+0,25 % Mg-st</b> | 15                      | gravitacijsko   | 2,746             | 0,021 | 0,754  | 51,810          | 2,503  | 4,831  |
|                                   |                         | prisilno        | 4,561             | 0,066 | 1,452  | 38,242          | 8,252  | 21,578 |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 2,405             | 0,016 | 0,681  | 48,725          | 2,507  | 5,146  |
|                                   |                         | prisilno        | 3,950             | 0,048 | 1,210  | 43,872          | 9,527  | 21,715 |
| <b>AviPH200<br/>+0,50 % Mg-st</b> | 15                      | gravitacijsko   | 2,974             | 0,020 | 0,675  | 51,514          | 2,116  | 4,108  |
|                                   |                         | prisilno        | 3,605             | 0,067 | 1,857  | 47,844          | 8,305  | 17,358 |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 2,557             | 0,012 | 0,486  | 48,059          | 2,705  | 5,628  |
|                                   |                         | prisilno        | 3,838             | 0,068 | 1,763  | 45,221          | 8,386  | 18,545 |
| <b>AviPH200<br/>+1,0 % Mg-st</b>  | 15                      | gravitacijsko   | 3,108             | 0,016 | 0,523  | 52,391          | 2,465  | 4,705  |
|                                   |                         | prisilno        | 3,505             | 0,044 | 1,260  | 42,468          | 8,980  | 21,146 |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 2,691             | 0,011 | 0,421  | 44,992          | 2,407  | 5,350  |
|                                   |                         | prisilno        | 3,499             | 0,081 | 2,308  | 46,940          | 6,262  | 13,340 |
| <b>Bek D<br/>+0,5 % Mg-st</b>     | 15                      | gravitacijsko   | 3,078             | 0,028 | 0,917  | 90,747          | 4,443  | 4,896  |
|                                   |                         | prisilno        | 2,534             | 0,056 | 2,216  | 83,984          | 8,842  | 10,528 |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 2,688             | 0,027 | 0,992  | 63,245          | 2,134  | 3,373  |
|                                   |                         | prisilno        | 2,731             | 0,046 | 1,700  | 86,865          | 10,338 | 11,902 |
| <b>Bek D<br/>+1,0 % Mg-st</b>     | 15                      | gravitacijsko   | 3,032             | 0,042 | 1,400  | 35,703          | 3,109  | 8,709  |
|                                   |                         | prisilno        | 3,163             | 0,079 | 2,496  | 95,661          | 9,082  | 9,494  |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 2,553             | 0,037 | 1,435  | 33,277          | 2,196  | 6,599  |
|                                   |                         | prisilno        | 3,527             | 0,060 | 1,700  | 99,746          | 9,967  | 9,992  |
| <b>Škrob<br/>+0,25 % Mg-st</b>    | 15                      | gravitacijsko   | 2,297             | 0,523 | 22,753 | 43,030          | 1,513  | 3,516  |
|                                   |                         | prisilno        | 9,819             | 0,389 | 3,963  | 66,893          | 9,581  | 14,322 |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 2,438             | 0,121 | 4,957  | 48,776          | 3,612  | 7,404  |
|                                   |                         | prisilno        | 5,412             | 0,358 | 6,622  | 75,782          | 7,401  | 9,767  |
| <b>Škrob<br/>+0,5 % Mg-st</b>     | 15                      | gravitacijsko   | 2,719             | 0,323 | 11,880 | 42,604          | 2,160  | 5,070  |
|                                   |                         | prisilno        | 10,328            | 0,281 | 2,719  | 66,988          | 8,068  | 12,045 |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 2,245             | 0,150 | 6,686  | 46,515          | 2,867  | 6,164  |
|                                   |                         | prisilno        | 8,591             | 0,843 | 9,815  | 70,652          | 7,287  | 10,314 |
| <b>Škrob<br/>+1,0 % Mg-st</b>     | 15                      | gravitacijsko   | 3,044             | 0,610 | 20,044 | 44,697          | 2,177  | 4,871  |
|                                   |                         | prisilno        | 12,595            | 0,785 | 6,230  | 74,455          | 7,280  | 9,778  |
|                                   | 35                      | gravitacijsko   | 2,415             | 0,224 | 9,271  | 45,303          | 2,534  | 5,593  |
|                                   |                         | prisilno        | 12,078            | 1,292 | 10,693 | 45,791          | 8,520  | 18,607 |

## 4.4 MINI TABLETE

Ker zmesi z Lakt SD in Bek D z dodatkom 0,25 % Mg stearata nismo mogli tabletirati, smo v primeru mini tablet razširili nabor pomožnih snovi in dodali tema dvema še 1,5 % Mg stearata v pričakovanju, da imata boljše pretočne lastnosti in da bo posledično masa teh tablet bolj enakomerna.

### 4.4.1 ENAKOMERNOST MASE IN $C_p$ INDEKS

V preglednici VIII so podane povprečne mase tablet, standardne deviacije in  $C_p$  indeksi. Masa tablet z **Lakt SD** in 1 % dodatkom Mg stearata variira manj kot masa tablet z 1,5 % dodatkom Mg stearata. Tem ugotovitvam ustreza pretočni čas te zmesi, določen z aluminijastim lijem, nasipni kot in kot plazenja. Torej je pri Lakt SD 1 % Mg stearata optimalen odstotek, saj več Mg stearata znova slabša pretočnost zmesi. Najugodnejši način polnjenja matrične vdolbine je gravitacijsko polnjenje pri hitrosti 15 tablet/minuto in prisilno polnjenje s podtlakom pri hitrosti 35 tablet/minuto. Podtlak pri prisilnem polnjenju pozitivno vpliva na enakomernost mase tablet, saj te manj variirajo. Pri gravitacijskem vpliva negativno, saj je variiranje mas večje.

Pri **AviPH200** imajo najboljšo enakomernost mase tablete z 0,25 % dodanega Mg stearata. To potrjujeta tudi maksimalni kot plazenja in 75. percentil zmesi. Mase tablet z 1 % Mg stearata so najmanj enakomerne. Podtlak vpliva na maso pri gravitacijskem polnjenju pozitivno, pri prisilnem polnjenju pa negativno. Prisilno polnjenje je boljše pri obeh hitrostih, najboljše je pri 15 tablet/minuto.

Pri tabletah z **Bek D** se je izkazalo, da masa tablet z 1,5 % Mg stearata variira malo manj kot pri 1 % dodatku, obe koncentraciji drsila pa zagotavljata ustrezno visoke vrednosti  $C_p$  pri vseh načinih polnjenja. Najbolje takšno obnašanje zmesi znotraj različnih deležev drsil napoveduje CI. Gravitacijsko polnjenje matrične vdolbine se je izkazalo kot najboljši način tabletiranja. Prisilno polnjenje in podtlak negativno vplivata na enakomernost mase izdelanih tablet.

Pri tabletah s **škrobom** nismo opazili vpliva Mg stearata na enakomernost mase tablet,  $C_p$  vrednosti so pri večini načinov polnjenja matrične vdolbine neustrezne.

Preglednica VIII: Pregled povprečnih vrednosti mase, SD in Cp indeksa 2,5 mm tablet, izdelanih pri različnih pogojih polnjenja.

|                                   | hitrost<br>tabletiranja | način polnjenja       | m<br>(mg) | SD<br>(mg) | Cp   |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------|------------|------|
| <b>Lakt SD<br/>+0,5 % Mg-st</b>   | 15                      | gravitacijsko         | 18,2      | 0,1        | 4,58 |
|                                   |                         | prisilno              | 19,3      | 0,4        | 1,78 |
|                                   | 35                      | gravitacijsko         | 17,6      | 0,7        | 0,86 |
|                                   |                         | prisilno              | 19,6      | 0,4        | 1,53 |
|                                   |                         | gravitacijsko+podtlak | 17,6      | 0,4        | 1,49 |
|                                   |                         | prisilno+podtlak      | 18,6      | 0,3        | 2,34 |
| <b>Lakt SD<br/>+1,0 % Mg-st</b>   | 15                      | gravitacijsko         | 18,2      | 0,1        | 4,31 |
|                                   |                         | prisilno              | 19,3      | 0,4        | 1,79 |
|                                   | 35                      | gravitacijsko         | 18,0      | 0,3        | 1,98 |
|                                   |                         | prisilno              | 18,7      | 0,4        | 1,77 |
|                                   |                         | gravitacijsko+podtlak | 17,6      | 0,4        | 1,63 |
|                                   |                         | prisilno+podtlak      | 18,1      | 0,2        | 2,68 |
| <b>Lakt SD<br/>+1,5 % Mg-st</b>   | 15                      | gravitacijsko         | 16,9      | 0,7        | 0,76 |
|                                   |                         | prisilno              | 18,9      | 0,3        | 2,43 |
|                                   | 35                      | gravitacijsko         | 16,3      | 1,4        | 0,38 |
|                                   |                         | prisilno              | 18,8      | 0,3        | 2,20 |
|                                   |                         | gravitacijsko+podtlak | 17,5      | 0,6        | 0,90 |
|                                   |                         | prisilno+podtlak      | 18,2      | 0,2        | 3,32 |
| <b>AviPH200<br/>+0,25 % Mg-st</b> | 15                      | gravitacijsko         | 10,6      | 0,2        | 1,66 |
|                                   |                         | prisilno              | 12,2      | 0,1        | 3,17 |
|                                   | 35                      | gravitacijsko         | 10,4      | 0,4        | 0,92 |
|                                   |                         | prisilno              | 12,1      | 0,2        | 2,50 |
|                                   |                         | gravitacijsko+podtlak | 10,7      | 0,2        | 2,27 |
|                                   |                         | prisilno+podtlak      | 11,8      | 0,2        | 1,81 |
| <b>AviPH200<br/>+0,5 % Mg-st</b>  | 15                      | gravitacijsko         | 10,306    | 0,5        | 0,76 |
|                                   |                         | prisilno              | 11,798    | 0,1        | 2,92 |
|                                   | 35                      | gravitacijsko         | 9,872     | 0,6        | 0,53 |
|                                   |                         | prisilno              | 11,662    | 0,3        | 1,45 |
|                                   |                         | gravitacijsko+podtlak | 10,524    | 0,1        | 3,09 |
|                                   |                         | prisilno+podtlak      | 11,53     | 0,3        | 1,45 |
| <b>AviPH200<br/>+1,0 % Mg-st</b>  | 15                      | gravitacijsko         | 10,1      | 0,2        | 1,38 |
|                                   |                         | prisilno              | 11,8      | 0,2        | 2,33 |
|                                   | 35                      | gravitacijsko         | 10,2      | 0,4        | 0,82 |
|                                   |                         | prisilno              | 11,2      | 0,3        | 1,12 |
|                                   |                         | gravitacijsko+podtlak | 10,4      | 0,2        | 1,94 |
|                                   |                         | prisilno+podtlak      | 11,2      | 0,4        | 0,97 |
| <b>Bek D<br/>+1,0 % Mg-st</b>     | 15                      | gravitacijsko         | 22,7      | 0,2        | 3,30 |
|                                   |                         | prisilno              | 24,0      | 0,4        | 2,18 |
|                                   | 35                      | gravitacijsko         | 22,4      | 0,1        | 5,36 |
|                                   |                         | prisilno              | 23,5      | 0,4        | 2,20 |
|                                   |                         | gravitacijsko+podtlak | 22,1      | 0,3        | 2,86 |
|                                   |                         | prisilno+podtlak      | 23,4      | 0,5        | 1,51 |
| <b>Bek D<br/>+1,5 % Mg-st</b>     | 15                      | gravitacijsko         | 22,1      | 0,1        | 5,41 |
|                                   |                         | prisilno              | 24,4      | 0,3        | 2,59 |
|                                   | 35                      | gravitacijsko         | 22,1      | 0,1        | 5,14 |
|                                   |                         | prisilno              | 23,8      | 0,3        | 2,36 |
|                                   |                         | gravitacijsko+podtlak | 22,5      | 0,2        | 3,76 |
|                                   |                         | prisilno+podtlak      | 23,3      | 0,4        | 2,07 |

|                                | hitrost<br>tabletiranja | način polnjenja       | m<br>(mg) | SD<br>(mg) | Cp   |
|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------|------------|------|
| <b>Škrob<br/>+0,25 % Mg-st</b> | 15                      | gravitacijsko         | 12,8      | 0,5        | 0,78 |
|                                |                         | prisilno              | 17,2      | 0,3        | 2,05 |
|                                | 35                      | gravitacijsko         | 11,2      | 2,4        | 0,15 |
|                                |                         | prisilno              | 14,4      | 1,1        | 0,03 |
|                                |                         | gravitacijsko+podtlak | 15,5      | 0,7        | 0,79 |
|                                |                         | prisilno+podtlak      | 18,1      | 0,7        | 0,82 |
| <b>Škrob<br/>+0,5 % Mg-st</b>  | 15                      | gravitacijsko         | 13,1      | 0,4        | 1,10 |
|                                |                         | prisilno              | 18,3      | 0,8        | 0,80 |
|                                | 35                      | gravitacijsko         | 13,5      | 0,3        | 1,79 |
|                                |                         | prisilno              | 16,8      | 1,2        | 0,46 |
|                                |                         | gravitacijsko+podtlak | 16,5      | 1,9        | 0,29 |
|                                |                         | prisilno+podtlak      | 17,7      | 1,2        | 0,50 |
| <b>Škrob<br/>+1,0 % Mg-st</b>  | 15                      | gravitacijsko         | 16,8      | 0,8        | 0,67 |
|                                |                         | prisilno              | 17,2      | 1,1        | 0,52 |
|                                | 35                      | gravitacijsko         | 17,0      | 0,8        | 0,68 |
|                                |                         | prisilno              | 15,1      | 1,0        | 0,49 |
|                                |                         | gravitacijsko+podtlak | 14,8      | 1,3        | 0,38 |
|                                |                         | prisilno+podtlak      | 14,8      | 1,0        | 0,48 |

#### 4.4.2 SILE STISKANJA IN IZMETNE SILE

V preglednici IX so podane povprečne sile stiskanja in izmetne sile ter njihove standardne in relativne standardne deviacije. Pri zmeseh z **Lakt SD** se izmetne sile z dodatkom Mg stearata manjšajo. Kot najugodnejši način tabletiranja (najmanjše SD) se je izkazalo tabletiranje pri hitrosti 35 tablet/minuto z gravitacijskim načinom polnjenja in uporabo podtlaka. Pri **AviPH200** nismo opazili vpliva Mg stearata na izmetne sile. Najmanjše variranje izmetnih sil je pri hitrosti tabletiranja 35 tablet/minuto in gravitacijskem načinu polnjenja s podtlakom. Pri **Bek D** so izmetne sile praktično enake, pri **škrobu** ni vpliva Mg stearata na izmetne sile. Tudi tu je tabletiranje pri hitrosti 35 tablet/minuto z gravitacijskim načinom polnjenja in uporabo podtlaka najugodnejše.

Glede na izmetne sile je najboljši način tabletiranja prisilno polnjenje s podtlakom pri hitrosti 35 tablet/minuto.

Variabilnost sil stiskanja je dober napovedni parameter enakomernosti mase tablet. Mase tablet z **Lakt SD** so glede na sipanje sil stiskanja najbolj enakomerne z dodatkom 1 %, tablete z 1,5 % dodatkom pa najmanj.

Mase tablet z **AviPH200** glede na sile stiskanja najmanj variirajo pri 0,25 % dodatku drsila, kar potrjujejo tudi Cp vrednosti, 0,5 % dodatek Mg stearata pa je najslabši.

Pri masi tablet z **Bek D** imajo najboljšo enakomernost mase tablete z 1,5 % dodatkom Mg stearata.

Tabletiranje s podtlakom pozitivno vpliva na enakomernost mas pri Lakt SD in AviPH200. Pri škrobu glede na variabilnost sil stiskanja pri gravitacijskem načinu polnjenja in hitrosti 15 tablet/minuto sklepamo, da je masa tablet z 1 % Mg stearata najbolj enakomerna.



Preglednica IX: Pregled povprečnih sil stiskanja (kN) in izmetnih sil (N) ter standardnih in relativnih standardnih deviacij med tabletiranjem 2,5 mm tablet.

|                          | hitrost<br>tabletiranja   | način polnjenja       | sila<br>stiskanja | SD    | RSD     | izmetna<br>sila | SD     | RSD    |        |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|-------|---------|-----------------|--------|--------|--------|
| Lakt SD<br>+0,5 % Mg-st  | 15                        | gravitacijsko         | 2,618             | 0,038 | 1,439   | 572,684         | 9,677  | 1,690  |        |
|                          |                           | prisilno              | 2,596             | 0,061 | 2,359   | 360,773         | 13,920 | 3,858  |        |
|                          | 35                        | gravitacijsko         | 2,569             | 0,173 | 6,743   | 543,115         | 40,412 | 7,441  |        |
|                          |                           | prisilno              | 2,251             | 0,058 | 2,557   | 403,894         | 12,493 | 3,093  |        |
|                          |                           | gravitacijsko+podtlak | 2,463             | 0,040 | 1,626   | 289,346         | 5,003  | 1,729  |        |
|                          |                           | prisilno+podtlak      | 2,415             | 0,063 | 2,628   | 344,191         | 12,357 | 3,590  |        |
|                          | 15                        | gravitacijsko         | 2,775             | 0,055 | 1,964   | 370,960         | 9,278  | 2,501  |        |
|                          |                           | prisilno              | 2,342             | 0,041 | 1,731   | 236,888         | 10,777 | 4,549  |        |
| Lakt SD<br>+1,0 % Mg-st  | 35                        | gravitacijsko         | 2,658             | 0,039 | 1,484   | 352,473         | 6,913  | 1,961  |        |
|                          |                           | prisilno              | 2,066             | 0,031 | 1,517   | 223,325         | 8,825  | 3,952  |        |
|                          |                           | gravitacijsko+podtlak | 2,235             | 0,034 | 1,510   | 200,286         | 3,166  | 1,581  |        |
|                          |                           | prisilno+podtlak      | 2,398             | 0,056 | 2,320   | 280,522         | 7,652  | 2,728  |        |
|                          | 15                        | gravitacijsko         | 2,372             | 0,040 | 1,692   | 189,723         | 8,506  | 4,483  |        |
|                          |                           | prisilno              | 2,375             | 0,076 | 3,207   | 190,720         | 7,158  | 3,753  |        |
|                          | 35                        | gravitacijsko         | 2,254             | 0,350 | 15,525  | 184,166         | 14,434 | 7,837  |        |
|                          |                           | prisilno              | 2,360             | 0,057 | 2,423   | 191,241         | 10,947 | 5,724  |        |
| gravitacijsko+podtlak    |                           | 2,104                 | 0,060             | 2,838 | 153,211 | 3,128           | 2,042  |        |        |
| prisilno+podtlak         |                           | 2,222                 | 0,060             | 2,705 | 203,435 | 9,056           | 4,451  |        |        |
| Lakt SD<br>+1,5 % Mg-st  | 15                        | gravitacijsko         | 2,372             | 0,040 | 1,692   | 189,723         | 8,506  | 4,483  |        |
|                          |                           | prisilno              | 2,375             | 0,076 | 3,207   | 190,720         | 7,158  | 3,753  |        |
|                          | 35                        | gravitacijsko         | 2,254             | 0,350 | 15,525  | 184,166         | 14,434 | 7,837  |        |
|                          |                           | prisilno              | 2,360             | 0,057 | 2,423   | 191,241         | 10,947 | 5,724  |        |
|                          |                           | gravitacijsko+podtlak | 2,104             | 0,060 | 2,838   | 153,211         | 3,128  | 2,042  |        |
|                          |                           | prisilno+podtlak      | 2,222             | 0,060 | 2,705   | 203,435         | 9,056  | 4,451  |        |
|                          | AviPH200<br>+0,25 % Mg-st | 15                    | gravitacijsko     | 1,595 | 0,019   | 1,199           | 82,670 | 7,327  | 8,863  |
|                          |                           |                       | prisilno          | 2,172 | 0,028   | 1,310           | 73,589 | 7,350  | 9,988  |
| 35                       |                           | gravitacijsko         | 1,690             | 0,031 | 1,848   | 85,926          | 3,790  | 4,411  |        |
|                          |                           | prisilno              | 2,032             | 0,061 | 3,009   | 82,158          | 7,820  | 9,518  |        |
|                          |                           | gravitacijsko+podtlak | 1,653             | 0,013 | 0,810   | 78,193          | 2,765  | 3,537  |        |
|                          |                           | prisilno+podtlak      | 2,211             | 0,042 | 1,913   | 90,715          | 7,272  | 8,016  |        |
| 15                       |                           | gravitacijsko         | 1,466             | 0,049 | 3,315   | 88,413          | 6,815  | 7,708  |        |
|                          |                           | prisilno              | 2,072             | 0,029 | 1,400   | 71,765          | 8,031  | 11,191 |        |
| AviPH200<br>+0,5 % Mg-st | 35                        | gravitacijsko         | 1,506             | 0,032 | 2,115   | 91,564          | 5,674  | 6,196  |        |
|                          |                           | prisilno              | 2,099             | 0,078 | 3,737   | 80,801          | 7,237  | 8,957  |        |
|                          |                           | gravitacijsko+podtlak | 1,410             | 0,016 | 1,128   | 79,335          | 2,357  | 2,971  |        |
|                          |                           | prisilno+podtlak      | 2,262             | 0,063 | 2,775   | 83,186          | 7,712  | 9,271  |        |
|                          | 15                        | gravitacijsko         | 1,644             | 0,034 | 2,052   | 96,388          | 6,759  | 7,012  |        |
|                          |                           | prisilno              | 2,180             | 0,036 | 1,666   | 99,510          | 6,326  | 6,357  |        |
|                          | AviPH200<br>+1,0 % Mg-st  | 35                    | gravitacijsko     | 1,578 | 0,061   | 3,844           | 68,471 | 6,987  | 10,204 |
|                          |                           |                       | prisilno          | 2,059 | 0,045   | 2,199           | 81,673 | 7,919  | 9,696  |
| gravitacijsko+podtlak    |                           |                       | 1,609             | 0,014 | 0,840   | 82,212          | 3,139  | 3,818  |        |
| prisilno+podtlak         |                           |                       | 2,247             | 0,051 | 2,288   | 75,212          | 10,255 | 13,634 |        |

|                       | hitrost<br>tabletiranja | način polnjenja       | sila<br>stiskanja | SD    | RSD    | izmetna<br>sila | SD     | RSD    |        |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------|-------|--------|-----------------|--------|--------|--------|
| Bek D<br>+1,0 % Mg-st | 15                      | gravitacijsko         | 1,986             | 0,026 | 1,287  | 125,117         | 8,784  | 7,021  |        |
|                       |                         | prisilno              | 2,283             | 0,038 | 1,657  | 128,339         | 7,815  | 6,089  |        |
|                       | 35                      | gravitacijsko         | 1,728             | 0,015 | 0,874  | 121,691         | 8,166  | 6,710  |        |
|                       |                         | prisilno              | 2,013             | 0,054 | 2,687  | 134,511         | 8,421  | 6,260  |        |
|                       |                         | gravitacijsko+podtlak | 2,024             | 0,027 | 1,323  | 132,880         | 3,318  | 2,497  |        |
|                       |                         | prisilno+podtlak      | 2,011             | 0,064 | 3,194  | 150,989         | 8,033  | 5,320  |        |
|                       | 15                      | gravitacijsko         | 1,807             | 0,025 | 1,401  | 144,656         | 8,443  | 5,836  |        |
|                       |                         | prisilno              | 2,203             | 0,037 | 1,700  | 126,470         | 8,746  | 6,916  |        |
| Bek D<br>+1,5 % Mg-st | 35                      | gravitacijsko         | 1,668             | 0,029 | 1,757  | 136,880         | 10,093 | 7,374  |        |
|                       |                         | prisilno              | 2,347             | 0,081 | 3,452  | 143,470         | 10,283 | 7,168  |        |
|                       |                         | gravitacijsko+podtlak | 1,959             | 0,021 | 1,074  | 132,332         | 2,707  | 2,046  |        |
|                       |                         | prisilno+podtlak      | 2,109             | 0,076 | 3,587  | 157,152         | 7,469  | 4,753  |        |
|                       | 15                      | gravitacijsko         | 1,520             | 0,325 | 21,371 | 64,116          | 7,050  | 10,996 |        |
|                       |                         | prisilno              | 3,395             | 0,138 | 4,071  | 92,507          | 8,199  | 8,863  |        |
|                       | Škrob<br>+ 0,25 % Mg-st | 35                    | gravitacijsko     | 1,736 | 0,102  | 5,891           | 76,953 | 8,163  | 10,608 |
|                       |                         |                       | prisilno          | 3,690 | 0,202  | 5,486           | 78,298 | 11,388 | 14,544 |
| gravitacijsko+podtlak |                         |                       | 2,160             | 0,050 | 2,327  | 89,627          | 3,451  | 3,851  |        |
| prisilno+podtlak      |                         |                       | 4,445             | 0,230 | 5,173  | 95,349          | 7,492  | 7,857  |        |
| Škrob<br>+0,5 % Mg-st | 15                      | gravitacijsko         | 1,664             | 0,109 | 6,556  | 47,972          | 8,756  | 18,252 |        |
|                       |                         | prisilno              | 3,857             | 0,099 | 2,555  | 74,122          | 8,788  | 11,856 |        |
|                       | 35                      | gravitacijsko         | 1,915             | 0,083 | 4,321  | 62,687          | 7,009  | 11,181 |        |
|                       |                         | prisilno              | 4,279             | 0,270 | 6,305  | 80,645          | 10,762 | 13,345 |        |
|                       |                         | gravitacijsko+podtlak | 1,992             | 0,026 | 1,286  | 80,631          | 5,802  | 7,196  |        |
|                       |                         | prisilno+podtlak      | 4,121             | 0,160 | 3,870  | 82,660          | 11,042 | 13,358 |        |
|                       | 15                      | gravitacijsko         | 3,225             | 0,109 | 3,380  | 61,537          | 7,538  | 12,250 |        |
|                       |                         | prisilno              | 3,807             | 0,116 | 3,060  | 67,453          | 9,090  | 13,476 |        |
| Škrob<br>+1,0 % Mg-st | 35                      | gravitacijsko         | 3,171             | 0,109 | 3,451  | 59,629          | 7,602  | 12,749 |        |
|                       |                         | prisilno              | 3,152             | 0,156 | 4,959  | 67,310          | 9,428  | 14,007 |        |
|                       |                         | gravitacijsko+podtlak | 2,481             | 0,110 | 4,423  | 75,987          | 3,009  | 3,959  |        |
|                       |                         | prisilno+podtlak      | 4,112             | 0,147 | 3,566  | 77,175          | 4,371  | 5,664  |        |

#### 4.4.3 POVEZAVA PRETOČNIH LASTNOSTI TABLETNIH ZMESI Z IZDELANIMI TABLETAMI

Povezovanje pretočnih lastnosti zmesi z različnimi metodami je težko primerljivo s pretočnostjo teh zmesi med tabletiranjem, saj je pri zmesi, ko ta teče iz polnilnega lijaka v matrično vdolbino, še veliko drugih dejavnikov, kot je tresenje čolnička in vrtenje vetrnic pri prisilnem polnjenju, ki vplivajo na enakomerno polnjenje vdolbine.

Glede na enakomernost mase tablet s premerom 7,0 mm imajo zmesi z Bek D najboljše pretočne lastnosti, sledijo zmesi z Lakt SD, potem zmesi z AviPH200, zmesi s škrobom pa imajo najslabše pretočne lastnosti.

Glede na enakomernost mase mini tablet imajo zmesi z Bek D najboljšo pretočnost, sledijo zmesi z Lakt SD, potem zmesi z AviPH200, katerih enakomernost mase je značilno manjša, torej so pretočne lastnosti precej slabše, najslabše pretočne lastnosti pa imajo zmesi s škrobom.

Na takšno zaporedje zmesi smo lahko sklepali tudi na podlagi kotov plazenja, dobljenih z avtomatsko metodo. Razliko med Bek D in Lakt SD pojasnjujejo maksimalne vrednosti kotov plazenja in asimetrija porazdelitve kotov plazenja. Pri dodatku drsila igra dodatno vlogo še specifična površina delcev ter morebitna segregacija, do katere pride verjetno predvsem pri prisilnem polnjenju, še posebej, če je drsila preveč.

Mini tablete in 7,0 mm tablete z Lakt SD in 1 % Mg stearata so imele najboljšo enakomernost mase.

7,0 mm tablete z Bek D in 1 % Mg stearata so imele bolj enakomerno maso kot tablete z 0,5 % Mg stearata, pri mini tabletah je enakomernost mase pri 1 % in 1,5 % Mg stearata zelo podobna.

Pri 7,0 mm tabletah z AviPH200 je enakomernost mase tablet najboljša pri 1 % Mg stearata, pri mini tabletah pa 0,25 %.

## **4.5 VREDNOTENJE TABLET Z NADOMESTKOM UČINKOVINE**

### **4.5.1 ENAKOMERNOST MASE IN $C_p$ INDEKS**

Zmesem z optimalnim dodatkom Mg stearata smo dodali 1 % nadomestka učinkovine (tartrazina). Zmesi z Lakt SD in 1 % dodanega Mg stearata smo tabletirali pri hitrosti 35 tablet/minuto s prisilnim polnjenjem in uporabo podtlaka, iz te zmesi smo izdelali tudi tablete s premerom 7 mm; zmesi z AviPH200 in 0,5 % Mg stearata smo tabletirali pri hitrosti 35 tablet/minuto s prisilnim polnjenjem, alternativno smo zmes tartrazina in pomožne snovi AviPH200 še granulirali, potem dodali 0,5% Mg stearata in stisnili tablete

pri enakih pogojih; zmes z BekD in 1,5 % Mg stearata pa smo tabletirali pri hitrosti 35 tablet/minuto s prisilnim načinom polnjenja.

Glede na rezultate povprečnih mas in standardnih deviacij, prikazanih v preglednici X, se enakomernost mase pri vseh zmesih s tartrazinom tekom tabletiranja ni bistveno spreminjala, kar pomeni, da se je matrična vdolbina dokaj enakomerno polnila, kar smo tudi opazili med tabletiranjem. Najbolj enakomerno polnjenje tekom tabletiranja je bilo pri 7 mm tabletah.

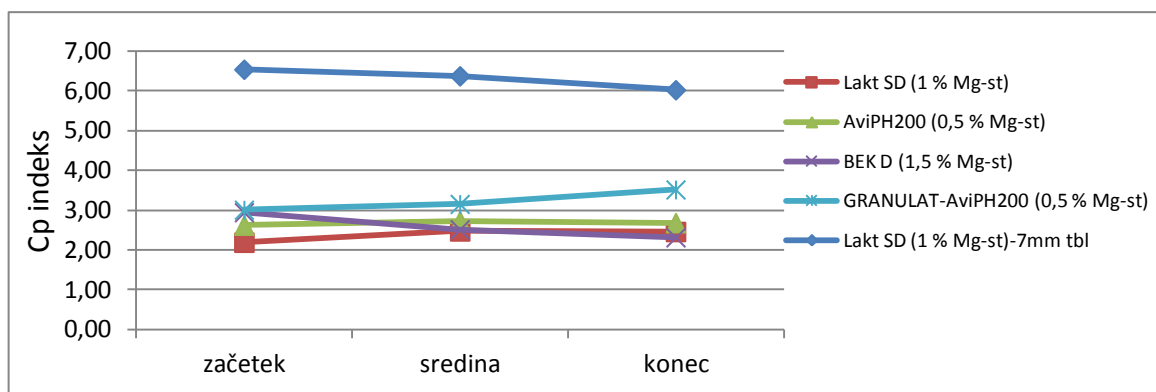
Najmanjše variiranje mase glede na RSD izdelanih tablet je bilo pri 7 mm tabletah iz zmesi Lakt SD, večje variiranje pa opazimo pri mini tabletah. Mini tablete iz granulata AviPH200 so imele najbolj enakomerne mase, sledijo mini tablete iz zmesi AviPH200, Bek D in nato Lakt SD.

Ko smo dodali tartrazin, se je pri AviPH200 standardna deviacija povprečnih mas zmanjšala. Tablete z AviPH200 in nadomestkom učinkovine imajo torej bolj enakomerno maso tablet. Pri Bek D in Lakt SD se standardna deviacija ni spremenila. Število stehtanih mini tablet s tartrazinom je bilo manjše (le 30).

Preglednica X: Pregled povprečne mase, standardnih deviacij in relativnih standardnih deviacij mini tablet in tablet z nadomestkom učinkovine (tartrazinom) skozi proces tabletiranja 1000 tablet.

|                                        |           | <i>začetek</i> | <i>sredina</i> | <i>konec</i> |
|----------------------------------------|-----------|----------------|----------------|--------------|
| <b>Lakt SD (1 % Mg-st)</b>             | masa (mg) | 18,4           | 18,3           | 18,2         |
|                                        | SD        | 0,3            | 0,2            | 0,2          |
|                                        | RSD       | 1,5            | 1,3            | 1,4          |
|                                        |           |                |                |              |
| <b>AviPH200 (0,5 % Mg-st)</b>          | masa (mg) | 10,8           | 10,7           | 10,7         |
|                                        | SD        | 0,1            | 0,1            | 0,1          |
|                                        | RSD       | 1,3            | 1,2            | 1,2          |
|                                        |           |                |                |              |
| <b>Bek D (1,5 % Mg-st)</b>             | masa (mg) | 24,6           | 24,5           | 24,6         |
|                                        | SD        | 0,3            | 0,3            | 0,4          |
|                                        | RSD       | 1,1            | 1,3            | 1,4          |
|                                        |           |                |                |              |
| <b>Granulat-AviPH200 (0,5 % Mg-st)</b> | masa (mg) | 10,8           | 10,8           | 10,8         |
|                                        | SD        | 0,1            | 0,1            | 0,1          |
|                                        | RSD       | 1,1            | 1,1            | 1,0          |
|                                        |           |                |                |              |
| <b>Lakt SD (1 % Mg-st)-7 mm tbl</b>    | masa (mg) | 154,2          | 154,7          | 154,6        |
|                                        | SD        | 0,6            | 0,6            | 0,6          |
|                                        | RSD       | 0,4            | 0,4            | 0,4          |

Cp indeksi (slika 24) so imeli pri vseh zmesih ustrezne vrednosti, bili so večji od 1,33, najmanjše variiranje mase pa je bilo glede na Cp pri tabletah s premerom 7 mm, izdelanih z Lakt SD, in mini tabletah iz granulata AviPH200. Sledijo mini tablete, izdelane iz Bek D, AviPH200 in Lakt SD.



Slika 24: Prikaz Cp indeksa za enakomernost mas tablet na začetku, sredini in na koncu tabletiranja.

#### 4.5.2 SILE STISKANJA IN IZMETNE SILE

V preglednici XI so podane povprečne sile stiskanja in izmetne sile. Iz statistike sil stiskanja med tabletiranjem lahko sklepamo na enakomernost mase izdelanih tablet. Glede na RSD vrednosti sil stiskanja lahko sklepamo, da je bilo variiranje mase mini tablet z AviPH200 najmanjše, sledijo mase tablet iz granulata, mase 7 mm tablet, tablet z Lakt SD in Bek D, pri katerih se RSD vrednosti bistveno ne razlikujejo.

Glede na RSD vrednosti izmetnih sil imajo najbolj enakomerno maso mini tablete iz zmesi Lakt SD, sledijo mini tablete iz Bek D, nato 7 mm tablete iz Lakt SD, mini tablete iz AviPH200 in nato mini tablete iz granulata AviPH200. Rezultati RSD-ja izmetnih sil ne sovpadajo s Cp vrednostmi za maso tablet.

Preglednica XI: Pregled povprečnih sil stiskanja (kN) in izmetnih sil (N) ter standardnih deviacij in relativnih standardnih deviacij med tabletiranjem tablet z nadomestkom učinkovine.

|                               |            | <b>SILE STISKANJA</b> |                |              | <b>IZMETNE SILE</b> |                |              |
|-------------------------------|------------|-----------------------|----------------|--------------|---------------------|----------------|--------------|
|                               |            | <i>začetek</i>        | <i>sredina</i> | <i>konec</i> | <i>začetek</i>      | <i>sredina</i> | <i>konec</i> |
| <b>Lakt SD (1 % Mg-st)</b>    | <i>PV</i>  | 2,156                 | 2,006          | 2,040        | 187,051             | 181,098        | 189,678      |
|                               | <i>SD</i>  | 0,050                 | 0,056          | 0,067        | 6,962               | 8,855          | 7,884        |
|                               | <i>RSD</i> | 2,320                 | 2,811          | 3,300        | 3,722               | 4,890          | 4,157        |
| <b>AviPH200 (0,5 % Mg-st)</b> | <i>PV</i>  | 1,256                 | 1,189          | 1,130        | 59,717              | 61,329         | 60,307       |
|                               | <i>SD</i>  | 0,010                 | 0,010          | 0,012        | 7,978               | 7,987          | 9,071        |
|                               | <i>RSD</i> | 0,829                 | 0,861          | 1,068        | 13,361              | 13,023         | 15,041       |
| <b>BekD (1,5 % Mg-st)</b>     | <i>PV</i>  | 2,266                 | 1,947          | 1,993        | 152,052             | 133,870        | 144,516      |
|                               | <i>SD</i>  | 0,070                 | 0,051          | 0,050        | 10,332              | 10,020         | 9,031        |
|                               | <i>RSD</i> | 3,080                 | 2,636          | 2,519        | 6,795               | 7,485          | 6,249        |
| <b>Granulat (AviPH200)</b>    | <i>PV</i>  | 1,220                 | 1,232          | 1,232        | 66,326              | 64,900         | 66,003       |
|                               | <i>SD</i>  | 0,032                 | 0,019          | 0,022        | 9,583               | 8,545          | 6,811        |
|                               | <i>RSD</i> | 2,591                 | 1,572          | 1,801        | 14,449              | 13,166         | 10,319       |
| <b>Lakt SD (7 mm tbl)</b>     | <i>PV</i>  | 4,429                 | 4,567          | 4,564        | 124,646             | 127,250        | 132,011      |
|                               | <i>SD</i>  | 0,118                 | 0,112          | 0,122        | 10,559              | 9,028          | 7,976        |
|                               | <i>RSD</i> | 2,661                 | 2,454          | 2,665        | 8,471               | 7,095          | 6,042        |

### 4.5.3 ENAKOMERNOST VSEBNOSTI

#### 4.5.3.1 ZMES Z NADOMESTKOM UČINKOVINE

V preglednici XII so prikazane povprečne mase in vsebnosti tabletnih zmesi z nadomestkom učinkovine. Vsebnost nadomestka učinkovine je med odvzetimi vzorci močno variirala, za kar bi lahko krivili slabo mešanje zmesi in pa segregacijo tartrazina pri vsutju zmesi. Vzorci so bili odvzeti po mešanju, in sicer takoj po vsutju zmesi iz kovinske mešalne posode v pateno. Kot najboljši zmesi sta se izkazali zmesi z Lakt SD in granulat (AviPH200).

Preglednica XII: Pregled povprečne mase in povprečne vsebnosti ter standardnih deviacij tabletne zmesi z nadomestkom učinkovine.

|                                   |    | masa (mg) | vsebnost (%) |
|-----------------------------------|----|-----------|--------------|
| <b>AviPH200<br/>(0,5 % Mg-st)</b> | PV | 10,5      | 83,6         |
|                                   | SD | 0,3       | 11,5         |
| <b>Lakt SD<br/>(1 % Mg-st)</b>    | PV | 18,4      | 105,1        |
|                                   | SD | 0,5       | 5,3          |
| <b>Bek D<br/>(1,5 % Mg-st)</b>    | PV | 23,6      | 86,6         |
|                                   | SD | 0,5       | 13,1         |
| <b>Granulat<br/>(AviPH200)</b>    | PV | 10,8      | 93,7         |
|                                   | SD | 0,1       | 5,9          |

#### 4.5.3.2 TABLETE Z NADOMESTKOM UČINKOVINE

V preglednici XIII so prikazane povprečne mase tablet in vsebnosti nadomestka učinkovine v tabletah ter ustreznosti glede na predpis enakomernosti vsebnosti po Ph. Eur. Glede na izmerjeno koncentracijo nadomestka učinkovine smo izračunali vsebnost v posameznih tabletah. Tekom tabletiranja smo opazili trend manjšanja vsebnosti nadomestka učinkovine v tabletah. Čeprav so vsebnosti v tabletah izdelanih iz zmesi Bek D in AviPH200 zelo visoke, ustrezajo predpisom preskusa enakomernosti vsebnosti po Ph. Eur. Prav tako je vsebnost ustrezna pri vseh ostalih izdelanih tabletah.

V tabletah na začetku tabletiranja je bila vsebnost tartrazina najvišja zaradi vrtenja vetrnice med prisilnim polnjenjem, tartrazin se je hitro posede na dno. Bek D je imel najvišjo vsebnost tartrazina, razlika med vsebnostjo tartrazina na začetku in na koncu tabletiranja je bila približno 80 %, tudi AviPH200 je imel zelo visoko vsebnost, razlika med tabletami na začetku in na koncu je bila približno 30 %. Pri Lakt SD ni tako očitne razlike med vsebnostjo v tabletah, izdelanih na začetku tabletiranja in na koncu.

Ker smo vse tablete izdelali s prisilnim polnjenjem, je vrtenje vetrnice v čolničku tik nad polnilno vdolbino povzročilo razslojitev zmesi.

Pri izdelavi mini tablet in 7,0 mm tablet s tartrazinom je bil način tabletiranja enak, prav tako tudi pogoji, pri katerih smo tabletirali, različna je bila samo velikost pečata. Pri

večjem premeru pečata je bila razlika v vsebnosti v tabletah manjša na začetku in koncu. Tablete z večjim premerom so imele bolj enakomerne vsebnosti.

Pri tabletah iz granulata je bila vsebnost ustrezna, a dosti nižja, morda je prišlo do izgub tartrazina skozi filtre tekom sušenja granulata. Ker smo pomislili, da je bil morda čas raztapljanja zrnč prekratek, smo ga podaljšali, vendar tudi potem vsebnosti niso bile višje. Med tabletiranjem se vsebnost ni spreminjala, prav tako nismo opazili segregacije tartrazina.

Preglednica XIII: Pregled povprečnih vrednosti mas tablet, vsebnosti nadomestka učinkovine v tabletah, izračunanih glede na tarčno vsebnost ter ustreznosti.

|                                   | začetek |              | sredina |              | konec  |              |
|-----------------------------------|---------|--------------|---------|--------------|--------|--------------|
|                                   | m (mg)  | vsebnost (%) | m (mg)  | vsebnost (%) | m (mg) | vsebnost (%) |
| <i>AviPH200 (0,5 % Mg-st)</i>     |         |              |         |              |        |              |
| <b>PV</b>                         | 10,8    | 191,8        | 10,7    | 190,3        | 10,7   | 162,2        |
| <b>SD</b>                         | 0,1     | 9,3          | 0,1     | 9,0          | 0,1    | 10,4         |
| Ustreznost (max odstop.)*         | da      | 90,0         | da      | 92,0         | da     | 109,3        |
| <i>Lakt SD (1 % Mg-st)</i>        |         |              |         |              |        |              |
| <b>PV</b>                         | 18,4    | 109,9        | 18,3    | 107,5        | 18,2   | 105,6        |
| <b>SD</b>                         | 0,3     | 4,5          | 0,2     | 5,4          | 0,2    | 5,4          |
| Ustreznost (max odstop.)*         | da      | 93,5         | da      | 92,5         | da     | 107,7        |
| <i>Bek D (1,5 % Mg-st)</i>        |         |              |         |              |        |              |
| <b>PV</b>                         | 24,6    | 244,8        | 24,5    | 190,4        | 24,6   | 166,0        |
| <b>SD</b>                         | 0,3     | 13,8         | 0,3     | 14,1         | 0,4    | 12,7         |
| Ustreznost (max odstop.)*         | da      | 91,7         | da      | 85,7         | da     | 112,4        |
| <i>Granulat-AviPH200</i>          |         |              |         |              |        |              |
| <b>PV</b>                         | 10,8    | 91,1         | 10,8    | 89,6         | 10,8   | 89,9         |
| <b>SD</b>                         | 0,1     | 1,6          | 0,1     | 2,1          | 0,1    | 1,9          |
| Ustreznost (max odstop.)*         | da      | 97           | da      | 103,7        | da     | 104,1        |
| <i>Lakt SD (1% Mg-st)-7mm tbl</i> |         |              |         |              |        |              |
| <b>PV</b>                         | 154,2   | 104,0        | 154,7   | 103,3        | 154,6  | 102,1        |
| <b>SD</b>                         | 0,6     | 1,4          | 0,6     | 2,2          | 0,6    | 2,3          |
| Ustreznost (max odstop.)*         | da      | 97           | da      | 96,4         | da     | 95,5         |

\* Ustreznost po 2.9.6. Uniformity of content of single-dose preparations, Ph. Eur. 7<sup>th</sup> Ed.



#### 4.5.4 ENAKOMERNOST ODMERNIH ENOT

Določili smo AV vrednosti (acceptance value), ki so prikazane v preglednici XIV. Vrednosti bi morale biti manjše od 15, vendar so bile ustrezne le pri 7 mm tabletah Lakt SD in mini tabletah, izdelanih s predhodno granulacijo zmesi z AviPH200. Pri mini tabletah z Lakt SD so bile neustrezne ter neprimerno visoke pri AviPH200 in Bek D. Opazimo tudi, da so se tekom tabletiranja vrednosti manjšale, kar se je zgodilo zaradi velike segregacije tartrazina na začetku tabletiranja, ki se je potem tekom tabletiranja manjšala. Segregacijo tartrazina v polnilnem čolničku z vetrnico smo opazili že tekom tabletiranja. Zgodila se je zaradi dobrih pretočnih lastnosti uporabljenih zmesi in prisilnega načina polnjenja matrične vdolbine. Da bi preprečili segregacijo zmesi, smo v primeru AviPH200 s procesom granuliranja pripravili zrnca z enako sestavo.

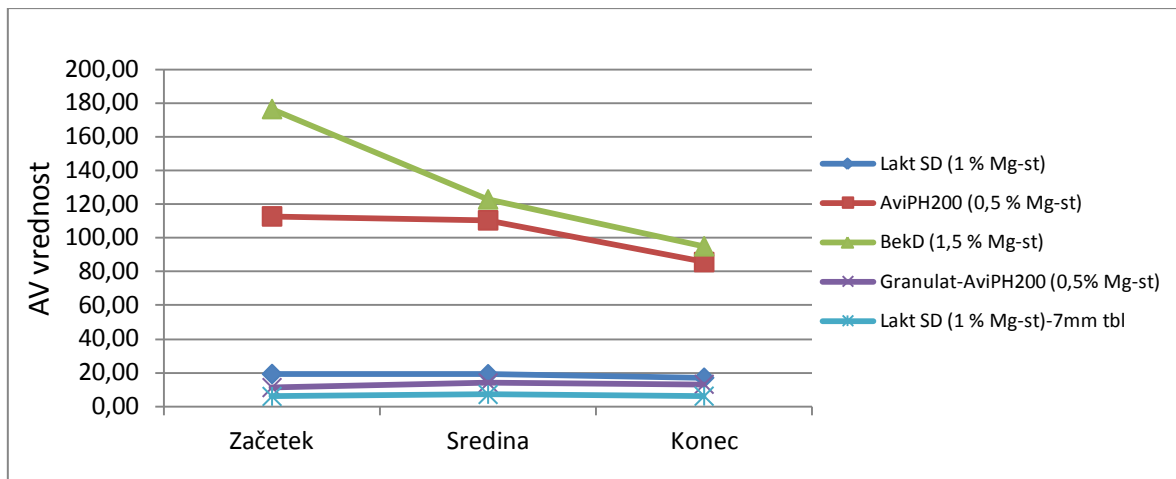
Preglednica XIV: Prikaz AV vrednosti tablet z nadomestkom učinkovine.

|                                        | <i><b>Začetek</b></i> | <i><b>Sredina</b></i> | <i><b>Konec</b></i> |
|----------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| <b>Lakt SD (1 % Mg-st)</b>             | 19,21                 | 19,07                 | 16,99               |
| <b>AviPH200 (0,5 % Mg-st)</b>          | 112,72                | 110,39                | 85,63               |
| <b>Bek D (1,5 % Mg-st)</b>             | 176,42                | 122,81                | 94,99               |
| <b>Granulat -AviPH200 (0,5% Mg-st)</b> | 11,14                 | 13,94                 | 13,13               |
| <b>Lakt SD (1 % Mg-st)-7 mm tbl</b>    | 5,93                  | 7,07                  | 6,05                |

Av vrednosti mini tablet z Lakt SD so bile le malo večje od ustreznih, AV vrednosti mini tablet z AviPH200 in Bek D pa zelo visoke, in sicer so bile vrednosti Bek D še večje od vrednosti AviPH200 (slika 25).

Vrednosti AV so se granulatu močno znižale v primerjavi z direktnim stiskanjem zmesi z AviPH200.

Ko smo iz zmesi z Lakt SD izdelali mini tablete, vsebnost nadomestka učinkovine ni ustrezala zahtevam, medtem ko pri 7 mm tabletah je. Glede na to, da sta bila tabletna zmes in način tabletiranja enaka, ima velik vpliv na vsebnost velikost uporabljenega pečata. Pri tabletiranju z večjim pečatom, se zmes polni bolj enakomerno, hkrati je poraba mase zmesi iz polnilnega čolnička večja kot v primeru mini tablet, kar zmanjša vpliv segregacije.



Slika 25: Prikaz AV vrednosti.

## 5 SKLEP

Mg stearat kot drsilo nima pri vseh pomožnih snoveh enakega vpliva na izboljšanje pretočnih lastnosti in izmetne sile. Vsaka pomožna snov ima najboljše pretočne lastnosti pri nekem optimalnem odstotku dodanega Mg stearata.

Različne metode določanja pretočnih lastnosti so pri nekaterih zmesih pokazale drugačno zaporedje pretočnosti zmesi. Najbolj zanesljive in natančne rezultate pretočnih lastnosti različnih zmesi smo dobili z metodo vrtečega bobna, pri kateri smo dobili podatke o dinamičnem nasipnem kotu in kotu plazenja.

Pri zmesih z najboljšimi pretočnimi lastnostmi smo tablete, ki so imele najmanjšo variacijo mase, izdelali pri večji hitrosti tabletiranja, t.j. 35 tablet/minuto. Pri slabše pretočnih zmesih je bila enakomernost mase boljša pri manjši hitrosti tabletiranja. Najboljši način polnjenja matrične vdolbine je za vsako zmes odvisen od lastnosti samega praška in velikosti uporabljenega pečata. Gravitacijski način polnjenja matrične vdolbine je najbolj ustrezen za dobro pretočne zmesi, prisilno polnjenje pa za slabo pretočne. Podtlak različno vpliva na enakomernost polnjenja matrične vdolbine, pozitiven vpliv na enakomernost mase tablet smo opazili pri zmesih z Lakt SD in AviPH200.

Rezultati enakomernosti mase pri tabletah s premerom 7 mm so primerljivi z rezultati enakomernosti mase mini tablet. Enakomernost mas 7 mm tablet je najboljša pri zmesih z Bek D, sledijo zmesi z Lakt SD, AviPH200 in nato zmesi s škrobom. Pri mini tabletah smo določili enak vrstni red enakomernosti mase tablet iz posameznih zmesi. Pri tabletah iz zmesi Lakt SD, AviPH200 in Bek D, s premerom 7 mm, so Cp vrednosti značilno višje kot pri mini tabletah iz enakih tabletnih zmesi.

Pri izdelavi mini tablet, ki vsebujejo nadomestek učinkovine (tartrazina) smo se soočali z veliko segregacijo tartrazina. Pri tabletiranju s 7 mm pečatom je poraba mase zmesi iz polnilnega čolnička večja kot v primeru mini tablet, kar je zmanjšalo vpliv segregacije.

Pri načinu prisilnega polnjenja so kraki vetrnice v čolničku malo nad nivojem matrične vdolbine, kar pripomore predvsem k razslojitvi dobro pretočne zmesi, saj so strižne sile krakov vetrnice in vibracije čolnička velike, tartrazin iz višjih plasti prehaja proti dnu čolnička. Mešala, tik nad vdolbino so zagotovila dobro enakomernost mase in

enakomernost vsebnosti tablet, medtem ko neustrezne vsebnosti niso mogla preprečiti. Težavo segregacije dobro pretočnih zmesi smo uspešno rešili s pristopom granuliranja.

Poleg načina polnjenja matrične vdolbine so imele velik vpliv na enakomernost mase, enakomernost vsebnosti in vsebnost tartrazina same lastnosti pomožnih snovi. Vsebnosti tartrazina v mini tabletah, izdelanih s pomočjo laktoze, sušene z razprševanjem so bile že blizu teoretičnim vrednostim vsebnosti, prav tako so bile AV vrednosti med 15 in 20. V primeru tablet premera 7 mm smo pokazali celo enakomernost odmerne enote - tablete ( $AV < 15$ ). Ti rezultati nakazujejo, da tartrazin pri masni koncentraciji 1% tvori z delci laktoze interakcijsko zmes.

## 6 LITERATURA

1. Formularium Slovenicum, slovenski dodatek k Evropski farmakopeji 2.2. Ministrstvo za zdravje, Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke 2007.
2. Howard SA: Solids: Flow properties. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare, USA, 2007: 3275–3296.
3. Sinka IC, Schneider LCR, Cocks ACF: Measurement of the flow properties of powders with special reference to die fill. International Journal of Pharmaceutics 2004; 280: 27–38.
4. Buckton G: Solid state properties. In: Aulton ME, editor. Pharmaceutics: The Science of Dose Form Designs, Churchill Livingstone, 2002: 141–151.
5. Crowder TM, Hickey AJ, Loney DM, Orr N: A guide to pharmaceutical Particulate Science: Behaviour of Particles, Interpharm, 2003: 111–155.
6. Schneider LCR, Sinka IC, Cocks ACF: Characterisation of the flow behaviour of pharmaceutical powders using a model die–shoe filling system. Powder Technology 2007; 173: 59–71.
7. Nalluri VR, Kuentz M: Flowability characterisation of drug–excipient blends using a novel powder avalanching method. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2010; 74: 388–396.
8. Armstrong NA: Tablet Manufacture. In: Swabric J. editor. Encyclopedia of pharmaceutical technology, Informa Healthcare, USA, 2007: 3653–3683.
9. Jivraj M, Martini L, Thomson C: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. PSTT 2000; 3: 58–63.
10. Alderborn G. Tablets and Compaction. In: Aulton ME, editor. Pharmaceutics: The Science of Dose Form Designs, Churchill Livingstone, 2002: 397–440.
11. Wu C, Dihoru L, Cocks ACF: The flow of powder into simple and stepped dies. Powder Technology 2003; 134: 24–39.
12. Mills LA, Sinka IC: Effect of particle size and density on the die fill of powders. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2013; 84: 642–652.

13. Guo Y, Wu CY, Thornton C: The effects of air and particle density difference on segregation of powder mixtures during die filling. *Chemical Engineering Science* 2011; 66: 661–673.
14. Carter JC: The role of lubricants in solid oral dosage manufacturing. <http://www.carterpharmaceuticalconsulting.com/articles/role-of-lubricants-in-solid-oral-dosage-manufacturing.html> (Dostopano: 20.11.2013)
15. Rashid I, Daraghmeh N, Al-Remawi M, Leharne S, Chowdhry B, Badwan A: Characterization of the impact of magnesium stearate lubrication on the tableting properties of chitin-Mg silicate as a superdisintegrating binder when compared to Avicel® 200. *Powder Technology* 2010; 203: 609–619.
16. Faqih AMN, Mehrota A, Hammond SV, Muzzio FJ: Effect of moisture and magnesium stearate concentration on flow properties of cohesive granular materials. *International Journal of Pharmaceutics* 2007; 336: 338–345.
17. Dawes J, Gamble FJ, Greenwood R, Robbins P, Tobyn M: An investigation into the impact of magnesium stearate on powder feeding during roller compaction. *Informa Healthcare* 2012; 38(1): 111–122.
18. Lennartz P, Mielck JB: Minitabletting: improving the compability of paracetamol powder mixtures. *International Journal of Pharmaceutics* 1998; 173: 75–85.
19. Ishida M, Abe K, Hashizume M, Kawamura M: A novel approach to sustained pseudoephedrine release: Differentially coated mini-tablets in HPMC capsules. *International Journal of Pharmaceutics* 2008; 359: 46–52.
20. Lopes MC, Lobo JM, Pinto FJ, Costa P: Compressed mini-tablets as a biplastic delivery system. *International Journal of Pharmaceutics* 2006; 323: 93–100.
21. Brabander C, Vervaet C, Fiermans L, Remon JP: Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures. *International Journal of Pharmaceutics* 2000; 199: 195–203.
22. Souza DS, Goebel K, Andreazza IF: Development of enteric coated sustained release minitables containing mesalamine. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013; 49 (3).

23. Tissen C, Woertz K, Breitzkreutz J, Kleinebudde P: Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter. *International Journal of Pharmaceutics* 2011; 416: 164–170.
24. Kachrimanis K, Petrides M, Malamataris S: Flow rate of some pharmaceutical diluents through die-orifices relevant to mini-tableting. *International Journal of Pharmaceutics* 2005; 303: 72–80.
25. Rowe CR, Sheskey JP, Quinn EM: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed. Pharmaceutical Press, 2009: 97, 201, 376.
26. Starch 1500: Assessment of Low Dose Content Uniformity of Indomethacin in Excipient Blends Using FT-Raman Mapping Spectroscopy.  
[http://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/Starch%201500/ads\\_starch\\_indometh.pdf](http://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/Starch%201500/ads_starch_indometh.pdf) (Dostopano: 16.12.2013)
27. *European Pharmacopoeia 7th Edition*. EDQM, Strasbourg, 2011.
28. European Food Safety Authority: Scientific Opinion on the re-evaluation Tartrazine (E102). *EFSA Journal* 2009; 7(11): 1331.
29. Ilič I, Kasa P, Dreu R, Pintye-Hodi K, Srčić S: The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2009; 35(10): 1271–1280.
30. Rok Dreu et al., *Vaje iz industrijske farmacije*, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2009.