

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KLEMEN GARTNER

**OCENA MEHANSKIH LASTNOSTI IZBRANIH GUMIJASTIH PODLAG ZA
IZDELAVO ŽVEČLJIVIH TABLET**
DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2015

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KLEMEN GARTNER

**OCENA MEHANSKIH LASTNOSTI IZBRANIH GUMIJASTIH PODLAG ZA
IZDELAVO ŽVEČLJIVIH TABLET**

**EVALUATION OF MECHANICAL PROPERTIES OF SELECTED GUM BASES
USED IN MANUFACTURE OF CHEWABLE TABLETS**

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2015

Diplomsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, pod mentorstvom doc. dr. Biljane Janković, mag. farm in somentorstvom doc. dr. Ilije Ilića, mag. farm. Ves eksperimentalni del in meritve sem opravil v laboratorijih Katedre za farmacevtsko tehnologijo, meritve na nanoindenterju pa je izvedla mentorica doc. dr. Biljana Janković, mag. farm. v prostorih naravoslovnotehniške fakultete, Oddelek za metalurgijo in materiale.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelal pod mentorstvom doc. dr. Biljane Janković, mag. farm. in somentorstvom doc. dr. Ilije Ilića, mag. farm.

Klemen Gartner

Sestava diplomske komisije:

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Albin Kristl

Član diplomske komisije: doc. dr. Jožko Cesar

Ljubljana, marec 2015

1 VSEBINA

1	Vsebina	4
2	Povzetek.....	6
3	Abstract	8
1	Uvod	10
1.1.	Tablete	10
1.1.1.	Žvečljive tablete	11
1.2.	Tabletiranje.....	13
1.2.1.	Stopnje pri izdelovanju tablet.....	14
1.2.2.	Načini tabletiranja.....	15
1.3.	Proces deformacije, povezovanja delcev in nastanka tablete	16
1.4.	Kompresibilnost (Heckelova analiza in Walkerjeva analiza)	17
1.5.	Nanoindentacija	20
2.	Namen dela.....	24
3.	Materiali in metode dela	25
3.1.	Materiali in Oprema.....	25
3.1.1.	Materiali	25
3.1.2.	Oprema	25
3.2.	Metode	26
3.2.1.	Pretočni čas.....	26
3.2.2.	Zbita, nasipna in prava gostota	27
3.2.3.	Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje	28
3.2.4.	Sejalna analiza	29
3.2.5.	Tabletiranje in izvedba Heckelove ter Walkerjeve analize	30
3.2.6.	Nanoindentacija	33

4. Rezultati in razprava.....	34
5. Sklep.....	58
6. Literatura	60
Priloga.....	64

2 POVZETEK

Žvečljive tablete so zaradi priročnosti za bolnika zanimiva oblika za dostavo nekaterih učinkovin. Ena od možnih in najbolj zaželenih poti izdelave žvečljivih tablet je direktno stiskanje.

Namen diplomske naloge je bil oceniti in primerjati mehanske lastnosti izbranih kompozitnih gumijastih podlag z direktnim stiskanjem. Pripravili smo binarne zmesi gumijastih podlag in Mg-stearata (drsilo) ter ovrednotili pretočne lastnosti, velikost in porazdelitev velikosti delcev. Ugotovili smo, da imajo podlage po dodatku drsila ustrezne pretočne lastnosti (pretočni čas, Carrov indeks (*CI*) in Hausnerjevo razmerje (*HR*)) za direktno stiskanje. Med parametri pretočnih lastnosti nismo opazili korelacij (*CI* oz. *HR* vs. pretočni čas, *CI* oz. *HR* vs. d_{50} , d_{50} vs. pretočni čas, *CI* oz. *HR* vs. relativna standardna deviacija (*RSD*) mase tablet), z izjemo, da so pretočne lastnosti po dodatku drsila boljše ter z izjemo pozitivne korelacije med *CI* in koeficientom variance (*CV*). Pretočne lastnosti vseh preizkušenih gumijastih podlag so primerne za direktno tabletiranje, razen New Nutra TA in SF COOL, pri katerih bi pričakovali največ težav pri doseganju ponovljivosti procesa tabletiranja. Poleg tega smo opazili, da med podlagami obstajajo velike razlike v velikosti delcev in tudi v porazdelitvi velikosti delcev.

Na razsežnostnem nivoju smo s Heckelovo in Walkerjevo analizo podlagam ovrednotili plastičnost ter z indeksom elastične relaksacije prožnost. Primerljive podatke na nivoju aglomeratov pa smo pridobili z instrumentalno nanoindentacijo, kjer smo plastičnost ocenili z vtisno trdnostjo, prožnost pa z Youngovim modulom. Ugotovili smo, da so gumijaste podlage v primerjavi z drugimi materiali, ki se v farmaciji prav tako uporabljajo za direktno stiskanje, več velikostnih razredov bolj plastične (tako kažeta Heckelov koeficient in vtisna trdnost), zato vse gumijaste podlage izkazujejo ustrezno stisljivost. Obenem smo ugotovili tudi, da Heckelov model in nanomehanski parametri ustrezno opisujejo plastično deformacijo preizkušenih podlag, medtem ko Walkerjev model ni primeren za oceno plastičnosti teh materialov. Po indeksu elastične relaksacije imajo gumijaste podlage primerljivo prožnost s primerjalnimi materiali (Avicel[®] PH 200, Pharmatose[®] DCL-11), če pa prožnost ocenjujemo z Youngovim modulom, pa so gumijaste podlage manj toge oz. bolj prožne od vseh primerjalnih materialov (koruzni škrob, Avicel[®] PH 200, Pharmatose[®] DCL-11, Bekapress[®]).

Opazili smo šibko korelacijo med Heckelovim koeficientom in vtisno trdnostjo. Tako skromno korelacijo lahko pojasnimo z velikimi standardnimi deviacijami vtisne trdnosti zaradi heterogenosti materialov (kompozitni aglomerati).

Ključne besede: žvečljive tablete, gumijaste podlage, direktno stiskanje, kompresibilnost, nanoindentacija (nanovtiskovanje).

3 ABSTRACT

Chewable tablets represent a promising system for delivery of some active substances in respect to positive patient's compliance. One of possible and most desirable methods for manufacturing of chewable tablets is direct compression.

The purpose of this research was to evaluate and compare mechanical properties of selected composite gum bases by direct compression. Binary mixtures of gum bases and Mg-stearate (lubricant) were prepared, flow properties, particle size and distribution of particle size were evaluated. It was found out that after addition of lubricant, gum bases showed appropriate flow properties (flow time, Carr index (*CI*) and Hausner ratio (*HR*)) for direct compression. No correlation was established among flowability parameters (*CI* or *HR* vs. flow time, *CI* or *HR* vs. d_{50} , d_{50} vs. flow time, *CI* or *HR* vs. relative standard deviation (*RSD*) of tablet mass), except that flow properties were improved after addition of lubricant and except the positive correlation between *CI* and coefficient of variance (*CV*). Flow properties of all studied gum bases were appropriate for direct compression, except for New Nutra TA and SF COOL, where difficulties with reproducibility of the compression process can occur. In addition to that, it was noticed that there are substantial differences between gum bases in terms of particle size and also in terms of particle size distribution.

At bulk level, plasticity of gum bases was evaluated with Heckel and Walker analysis and elasticity with index of elastic relaxation. Comparable data was gathered on agglomerate level with the use of instrumented nanoindentation, where plasticity and elasticity were evaluated with indentation hardness and Young modulus, respectively. It was disclosed that gum bases are more than a few fold more plastic compared to other materials, used in pharmaceutical industry for direct compression (as shown with Heckel coefficient and indentation hardness). Therefore all gum bases behave adequately plastically. Results showed that the Heckel model and nanomechanical parameters describe the plasticity of tested gum bases adequately, while the Walker model did not appropriately assign plastic behaviour of investigated materials. Gum bases demonstrated similar elasticity as reference materials (Avicel[®] PH 200, Pharmatose[®] DCL-11) based on index of elastic relaxation. On the other hand, if elasticity was determined with Young modulus, gum bases were less stiff

(more elastic) than all other reference materials (maize starch, Avicel[®] PH 200, Pharmatose[®] DCL-11, Bekapress[®]).

A weak correlation was established between Heckel coefficient and indentation hardness. Such weak correlation can be related to significant standard deviation of indentation hardness due to heterogeneity of materials (composite agglomerates).

Key words: chewable tablets, gum bases, direct compression, compressibility, nanoindentation.

1 UVOD

1.1. TABLETE

Tablete so ena najpogosteje uporabljenih farmacevtskih oblik, namenjene predvsem peroralni uporabi. Poleg njih obstajajo tudi tablete za rektalno, vaginalno, bukalno in sublingvalno uporabo. So trdna enodmerna farmacevtska oblika, ki vsebuje eno zdravilno učinkovino ali pa kombinacijo več zdravilnih učinkovin. Poleg tega v tablete za izboljšanje lastnosti vgrajujemo tudi množico različnih pomožnih snovi, ki izboljšujejo pretočne lastnosti zmesi za tabletiranje, stisljivost, vezavo, razpadnost, itd. Tablete najpogosteje izdelamo s stiskanjem, obstajajo pa še drugi tehnološki postopki priprave, kot so iztiskanje, ulivanje ali sušenje z zamrzovanjem oz. liofilizacija. Na koncu jih lahko še obložimo in s tem vplivamo na sproščanje, jih zaščitimo pred želodčnim sokom ali pa jih le naredimo prijetnejše za požiranje oz. prikrijemo slab okus tablete. Evropska farmakopeja tablete za peroralno uporabo razdeli na več vrst: neobložene tablete, šumeče tablete, tablete za peroralne raztopine, disperzibilne tablete, orodisperzibilne tablete, gastrorezistentne tablete, tablete s prirejenim sproščanjem, tablete za uporabo v ustih in peroralne liofilizate (1). Oblika tablet je odvisna od oblike pečatov. Običajno so cilindrične oblike, lahko pa so tudi ovalne, v obliki kapsule, v obliki diamanta (na primer Viagra) in drugih oblik. Tudi oblika ploskev in robov je odvisna od oblike pečatov, pri čemer sta ploskvi lahko ravni ali izbočeni, robovi pa so lahko zaobljeni. Oblika pečatov prav tako omogoča, da lahko na tablete vtisnemo različne simbole, s katerimi jih je mogoče do neke mere prepoznati in razlikovati. Poleg tega je na tabletah lahko ena ali več razdelilnih zarez, ki omogočajo deljenje tablet na dele, bodisi zaradi lažjega jemanja zdravila bodisi zaradi ustreznega odmerjanja (1, 2).

Skladno s Ph. Eur. morajo tablete ustrezati naslednjim preskusom:

- *Enakomernost odmernih enot (2.9.40)*
- *Enakomernost vsebnosti (2.9.6)*
- *Enakomernost mase (2.9.5)*
- *Raztapljanje (2.9.3)*
- *Razpadnost (2.9.1) (1).*

Poleg naštetih preskusov moramo tablete izdelati tako, da so primerno mehansko odporne proti drobljenju in lomljenju med rokovanjem ali v nadaljnjem obdelovanju. Te lastnosti lahko preverimo s preskušanjem *Krušljivosti neobloženih tablet* (2.9.7) in *Trdnosti tablet* (2.9.8). Izjema so žvečljive tablete, ki so izdelane tako, da jih z žvečenjem zlahka 'zdrobimo' oz. zmečkamo (1).

1.1.1. ŽVEČLJIVE TABLETE

Ena izmed različic tablet so žvečljive tablete. Pripravimo jih iz kombinacije v vodi netopne faze, ki je običajno sestavljena iz elastomera, topila elastomera, mehčalcev in polnil, ter v vodi topne faze, v kateri so mehčala in emulgatorji, antioksidanti, polnila, sladila, barvila, arome ter zdravilna učinkovina. Poznamo na primer žvečljive tablete, ki vsebujejo fluorid (za preprečevanje kariesa), klorheksidin (za lokalno dezinfekcijo), nikotin (za pomoč pri odvajanju od kajenja), aspirin (analgetik) ali kofein (analeptik). Dodana vrednost žvečljivih tablet je v tem, da učinek nastopi hitro, vkolikor pride do bukalne absorpcije zdravilne učinkovine ni presnove prvega prehoda, izboljšano je sprejemanje s strani bolnika, poleg tega pa pride do zmanjšanja tveganja za erozijo želodčne sluznice in zmanjšanja možnosti za prekomerno odmerjanje. Obenem so žvečljive tablete tudi priročne, saj se jih da jemati brez vode, po uporabi, ko se zdravilna učinkovina iz tablete že absorbira, pa jih bolnik enostavno izpljune (3).

Žvečilne gumije uporabljamo za čiščenje ustne votline in svež zadah. Tudi žvečljive tablete kot farmacevtska oblika niso novost, saj so bile prvič registrirane v ZDA že leta 1928. Omenjena žvečljiva tableta je bila registrirana pod imenom Aspergum[®] in je vsebovala acetilsalicilno kislino. Žvečljiva tableta pa je postala uveljavljen dostavni sistem v farmaciji šele leta 1978, ko so se pojavile žvečljive tablete z nikotinom, ki so v osemdesetih letih prejšnjega stoletja doživele velik uspeh kot pomoč pri odvajanju od kajenja; žvečljive tablete so uveljavile to farmacevtsko obliko kot način za dostavo zdravilne učinkovine. Še en primer žvečljive tablete, ki se je takrat pojavila na trgu, so tablete, ki so vsebovale dimenhidrinat (za preprečevanje potovalne slabosti). S tehnološkim napredkom ter z vključitvijo farmacevtske oblike žvečljive tablete v Ph. Eur. leta 1998 je ta način dostave postal še bolj uveljavljen (3).

Dodatno zanimivo lastnost žvečilnih gumijev so odkrili poleti 2002, ko so L. Wilkinson in sodelavci objavili študijo, v kateri so pri 75 zdravih prostovoljcih izvedli preskuse

kognitivnih sposobnosti, prepoznavanja in pomnjenja. Z objavo rezultatov so predstavili dokaze, da žvečenje lahko izboljša tako epizodni spomin kot tudi delovni spomin (4).

Prav tako moramo izpostaviti tudi pomembno pomanjkljivost žvečljivih tablet; to je slaba ponovljivost absorpcije zdravilne učinkovine iz tega dostavnega sistema, saj je le-ta močno odvisna od tega, kako intenzivno in koliko časa bolnik žveči. Poleg tega se žvečljive tablete najpogosteje uporabljajo za takojšnjo dostavo učinkovine, sproščanje iz žvečljive tablete pa traja le omejen čas (3).

Izdelava žvečljivih tablet lahko poteka po treh različnih metodah:

- a.) tradicionalna metoda priprave taline in izlitja v kalupe
- b.) metoda hlajenja, mletja in tabletiranja in
- c.) metoda direktnega stiskanja.

Pri tradicionalni metodi sestavine gumijaste baze (elastomere, emulgatorje in ostalo) stalimo ter talini dodamo pomožne snovi. Nato talino zlijemo v kalupe in pustimo, da se ohladi. Ta postopek zaradi povišane temperature v fazi taljenja ni primeren za termolabilne učinkovine (3).

Nasprotno pri metodi hlajenja, mletja in tabletiranja gumijasto bazo najprej ohladimo do temperature, pri kateri postane krhka in bo ostala taka tudi med mletjem ter se tako ne bo lepila na mlin. Temperatura ohlajanja je odvisna od zmesi, običajno pa znaša približno $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ali manj. Za hlajenje lahko med drugim uporabljamo tekoči dušik ali suhi led. Ohlajeno zmes nato zmeljemo, da dobimo prašek, ki mu dodamo preostale potrebne pomožne snovi in že lahko pričnemo s tabletiranjem. Pri tej metodi poleg opreme za tabletiranje rabimo še drugo opremo, kar zahteva večjo investicijo (3).

Najenostavnejša od zgoraj opisanih metod je metoda direktnega stiskanja, pri kateri uporabimo komercialno podlago za tabletiranje, ki poleg gumijaste baze vsebuje že tudi vse pomožne snovi in ima ustrezne lastnosti za tabletiranje (pretočne lastnosti, stisljivost). Komercialne podlage za tabletiranje pripravijo tako, da najprej elastomer mešajo v hitro vrtečem mešalniku (*ang. high shear mixer*), nato mu dodajo topilo elastomera. Sledi dodatek mehčalcev in preostalih sestavin gumijaste podlage (5). Taki zmesi le še dodamo zeleno zdravilno učinkovino in antiadheziv in že lahko pričnemo s tabletiranjem; tako prihranimo čas oz. naredimo proizvodnjo bolj ekonomično (3).

1.2. TABLETIRANJE

Tabletiranje je proces izdelave tablet. Prvi podroben opis procesa tabletiranja sega v leto 1843, ko so v Veliki Britaniji Williamu Brockedonu odobrili patent št. 9977 za izdelavo tablet tako, da se material v obliki granulata, prahu ali praška stisne s pomočjo tlaka v matrični vdolbini v trdno obliko. Silo stiskanja je zagotavljalo kladivo. Kasneje so kladivo zamenjale mehanske naprave in do leta 1874 so se pojavile tako tabletirke na udarec kot tudi rotacijske tabletirke, ki so po načinu delovanja že bile zelo podobne današnjim tabletirkam (6).

Naslednji pomemben korak je bila posodobitev tabletirke na udarec z merilnim sistemom za študij procesa stiskanja tablete. Prvo instrumentacijo so leta 1954 opravili Higuchi in sodelavci (7, 8). Omenjena instrumentacija je predstavljala velik napredek, saj je omogočila raziskovalcem merjenje sile stiskanja, sile izmeta tablete in odmika pečata. Podobno je tehnologija napredovala tudi pri rotacijskih tabletirkah in leta 1966 so v ZDA podelili patent Knoechlelu in njegovi skupini (9), ki so rotacijsko tabletirko opremili s sistemom za merjenje sile stiskanja. Kljub temu pa so večino zgodnjih študij stisljivosti različnih materialov izvedli na tabletirkah na udarec, saj so te omogočale enostavno namestitev merilnega sistema, poleg tega pa je bilo možno meriti tudi odmik pečata (8).

Najnovejši način za preučevanje tabletiranja je simulacija na t. i. 'replikatorju' oz. 'simulatorju'. To je naprava, ki je zasnovana za simulacijo tabletiranja in v popolnosti posnema dinamiko stiskanja na točno določeni rotacijski tabletirki. Ta bistvena podobnost omogoča, da so vsi faktorji, potrebni za uspešen prenos procesa tabletiranja v proizvodnjo (t. i. 'scale-up'), izpolnjeni; replikator kot povratna zanka torej omogoča vzdrževanje enake sile stiskanja oziroma profila stiskanja kot izbrana rotacijska tabletirka, na kateri kasneje nameravamo izdelovati serije tablet za trg (8).

Za uspešno tabletiranje moramo upoštevati več dejavnikov. Kot prvo mora zmes za tabletiranje imeti ustrezne tri bistvene fizikalne lastnosti. Prva so primerne pretočne lastnosti. Sam izraz 'pretočnost' večinoma povezujemo s preskusom za merjenje pretočnih lastnosti in ne toliko s samim procesom. Pretočne lastnosti merimo zato, ker obstaja povezava med pretočnimi lastnostmi zmesi in obnašanjem zmesi med tabletiranjem – dobre pretočne lastnosti zagotavljajo ustrezno polnjenje matrične vdolbine (10). Merimo jih lahko na več načinov, na primer z merjenjem pretočnega časa in merjenjem statičnega ali dinamičnega nasipnega kota. Lahko jih izrazimo s Carrovim indeksom (*ang. Carr*

Index) ali Hausnerjevim razmerjem (*ang. Hausner Ratio*), kar bomo podrobneje predstavili v nadaljevanju diplomskega dela, podpoglavje št. 3.2.3. Ustrezne pretočne lastnosti zagotavljajo, da bo zmes za tabletiranje stekla iz polnilnega lijaka v polnilni čolniček ter naprej v matrično vdolbino, ki jo bo v celoti zapolnila. Na ta način bo polnjenje matrične vdolbine ponovljivo, kar preprečuje preveliko variacijo v masi tablet in vsebnosti zdravilne učinkovine med posameznimi tabletami (11).

Druga pomembna lastnost zmesi za tabletiranje je stisljivost. To je zmožnost delcev, da se pod vplivom sile stiskanja povežejo med seboj in ostanejo povezani tudi, ko sila stiskanja na delce ne deluje več. Stisljivost opredelimo s parametri kompresibilnosti in kompaktilnosti (12), kar bomo predstavili v nadaljevanju diplomskega dela.

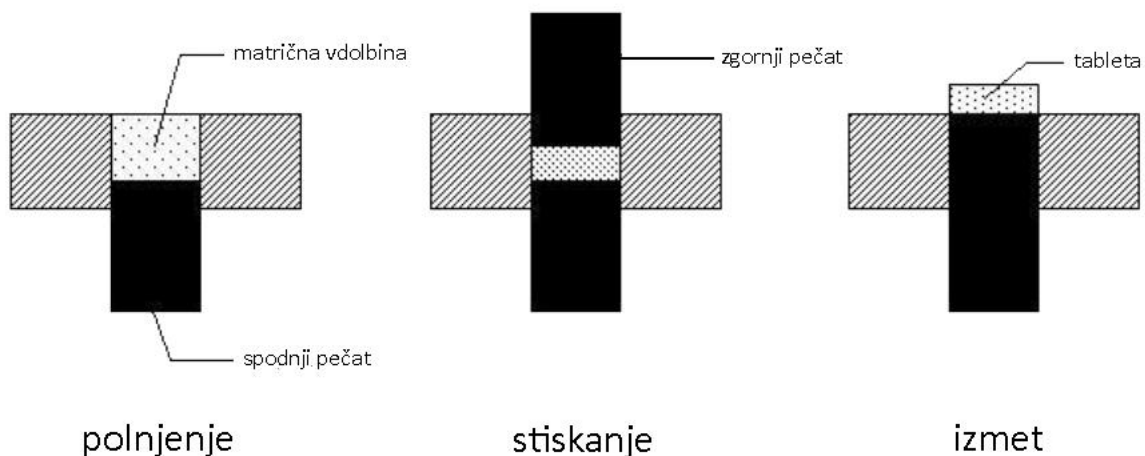
Tretja lastnost pa je zmožnost, da lahko tableto po prenehanju delovanja sile odstranimo iz matrične vdolbine. Ker odstranitev tablete iz matrične vdolbine v največji meri preprečuje trenje med tableto in matrično vdolbino, je ta problem rešljiv z dodatkom drsila v formulacijo. Skoraj vsaka formulacija zato med drugim vsebuje tudi drsilo, ki obenem izboljša tudi pretočne lastnosti. Običajno gre za kovinsko sol maščobne kisline, kot je na primer Mg-stearat (13).

1.2.1. STOPNJE PRI IZDELOVANJU TABLET

Proces tabletiranja opišemo s tremi osnovnimi stopnjami (slika 1) (14):

- *polnjenje matrične vdolbine*: polnjenje lahko poteka pasivno s pomočjo sile težnosti, obstajajo pa tudi aktivni načini polnjenja oz. t.i. prisilno polnjenje; zmes za tabletiranje steče v matrično vdolbino, ki je na spodnji strani omejena z nastavljivo višino spodnjega pečata. S spodnjim pečatom torej nastavljamo maso tablete (14).
- *stiskanje tablete*: zgornji pečat se spusti proti matrični vdolbini in vstopi vanjo, kjer nato s silo deluje na zmes za tabletiranje in jo stisne, da nastane tableta. Med stopnjo stiskanja spodnji pečat miruje (tabletirka na udarec), lahko pa se pomika navzgor in sodeluje pri stiskanju (rotacijska tabletirka). Ko sila stiskanja doseže nastavljeno vrednost, posredno nastavljeno s hodom zgornjega pečata, se zgornji pečat prične odmikati in sledi stopnja dekompresije (14).
- *izmet tablete*: spodnji pečat se premika navzgor do zgornjega roba matrične vdolbine in tako potisne tableto iz matrične vdolbine. Polnilni čolniček s svojim gibanjem

tableto potisne oz. posname z matrične mizice, nato pa matrično vdolbino napolni z zmesjo za tabletiranje za izdelavo naslednje tablete (14).



Slika 1: stopnje pri izdelovanju tablete

1.2.2. NAČINI TABLETIRANJA

Poznamo dva pristopa k tabletiranju. Razlikujeta se glede na potrebo po predhodni obdelavi praškov, kot je na primer granuliranje:

- *direktno stiskanje:* granuliranje ni potrebno, saj ima glavna sestavina praška primerne lastnosti za tabletiranje, tj. zadostno stisljivost in ustrezne pretočne lastnosti. V industriji je direktno stiskanje zaželeno, saj je enostavnejše in zahteva manjše število tehnoloških operacij (manjša poraba časa in energije, večja ekonomičnost proizvodnje). Pri direktnem stiskanju prav tako ni težav s stabilnostjo termolabilnih (na primer sušenje po granuliranju) in na vlago občutljivih učinkovin (na primer tekočina za granuliranje). Slabosti direktnega stiskanja so težave zaradi razslojevanja in omejenost deleža zdravilne učinkovine v zmesi na približno 30 %. Med mešanjem prahov obstaja tudi možnost nastanka statičnega naboja na delcih, kar lahko vodi do aglomeracije in posledično slabega mešanja (15).
- *tabletiranje s predhodnim granuliranjem:* ta metoda zahteva predhodno obdelavo praškov, običajno je metoda izbora granuliranje. S tem dosežemo, da se fini praški oblikujejo v večje aglomerate oz. zrnca, s čimer izboljšamo pretočnost in stisljivost zmesi za tabletiranje. Večinoma uporabljamo vlažno granuliranje, kjer prašku najprej dodamo tekoče vezivo, nato pa dobljene aglomerate posušimo. Druga možnost za

pridobivanje aglomeratov je suho granuliranje, pri katerem najprej prašek na različne načine stisnemo (npr. briketiranje in kompaktiranje), nato sledi mletje (13).

1.3. PROCES DEFORMACIJE, POVEZOVANJA DELCEV IN NASTANKA TABLETE

Med stopnjo stiskanja ob povečanju tlaka najprej pride do elastične deformacije, ki je linearna in reverzibilna; po prenehanju delovanja sile nastopi elastična relaksacija, ki se kaže kot povrnitev v prvotno stanje. Pri večjih tlakih stiskanja linearni odnos preneha, ko dosežemo točko, imenovano meja elastične deformacije (meja, ko material steče). Od tu naprej sila stiskanja povzroči ireverzibilno plastično deformacijo. Če silo stiskanja še bolj povečamo pridemo v območje fragmentacije, ki je prav tako ireverzibilna deformacija (6). Ker so lahko ob dani sili posamezni delci znotraj matrične vdolbine sočasno na različnih točkah stiskanja (različni mikropogoji znotraj tablete), je včasih težko ločevati med deformacijami, še posebej med ireverzibilnima procesoma plastične deformacije in fragmentacije (6).

Lastnosti končnega izdelka so v veliki meri odvisne od mehanizmov tvorbe vezi, ki nastajajo med delci. Mehanizme določa narava snovi, lastnosti stičnih površin, prisotnost različnih snovi in razdalja med delci. Prevladujoči so naslednji mehanizmi (16, 17, 18):

- delci so povezani s privlačnimi intermolekularnimi silami, kot npr. van der Waalsovimi silami, ki povezujejo molekule preko na novo nastalih mejnih površin delcev. Poleg tega lahko pri nekaterih materialih povezave med delci prispevajo tudi vodikove vezi.
- tanka plast tekočine na površini delcev lahko pripomore k vezavi delcev s pomočjo kapilarnih sil. Med stiskanjem se lahko material tali, temu pa po prenehanju delovanja sile sledi strjevanje ali kristalizacija, kar povzroči nastanek povezav (trdni mostički).
- med delovanjem sile na delce se lahko površine delcev zagozdijo, kar povzroči, da se delci 'zataknejo'; tako pride do nastanka mehanskih povezav (npr. vlakna mikrokristalne celuloze ali natrijeve karboksimetil celuloze).

Če med stiskanjem pride le do elastične deformacije, se po prenehanju delovanja sile delci povrnejo v prvotno obliko. Stik med delci zaradi sile stiskanja se izgubi in zato v tem primeru ne pride do nastanka tablete. Če pa presežemo mejo elastične deformacije, je

verjetno, da po prenehanju delovanja sile ne bomo izgubili vseh povezav med delci; na ta način pride do nastanka tablete. Iz tega sledi, da so za tabletiranje primernejše snovi z majhno prožnostjo (majhna meja elastične deformacije), ki so hitreje (pri manjših silah stiskanja) podvržene plastični deformaciji ali fragmentaciji (6).

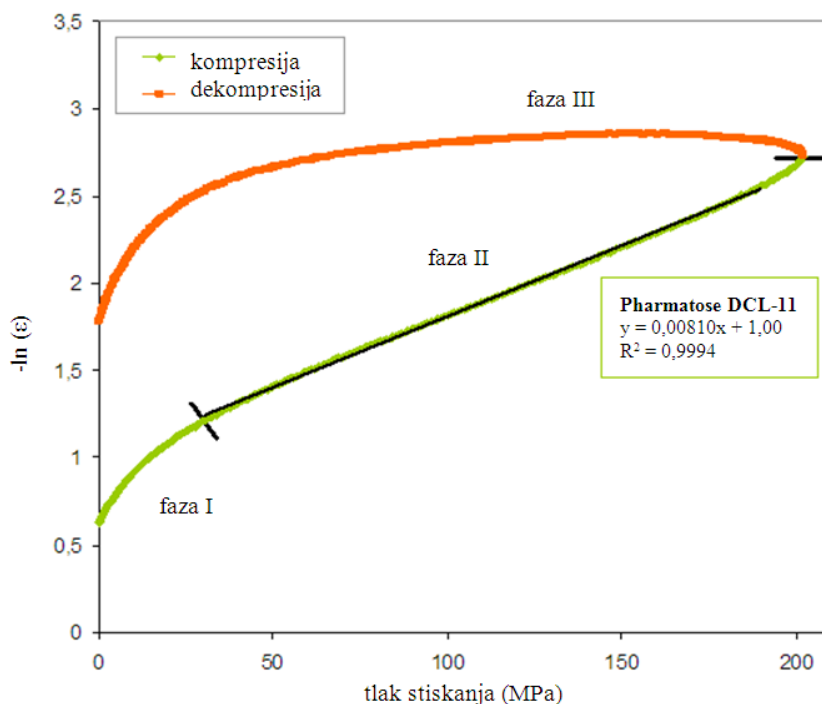
Kompaktibilnost je definirana kot zmožnost praška, da tvori tableto z določeno mehansko trdnostjo (13). Najboljše si jo lahko predstavljamo s trdnostjo tablete, ki jo narekujejo lastnosti površinskih vezi. Kompaktibilnost je v farmacevtski industriji zelo pomembna, saj zagotavlja, da se tablete ne krušijo ali celo prelomijo med različnimi operacijami (pakiranje, transport, itd).

1.4. KOMPRESIBILNOST (HECKELOVA IN WALKERJEVA ANALIZA)

Kompresibilnost je definirana kot lastnost praška, da se mu pod vplivom sile tlaka zmanjša poroznost ali volumen (13). Preučevati jo je možno na več načinov, eden najpogostejših pa je Heckelova analiza (19). Le-ta temelji na predpostavki, da proces zmanjševanja poroznosti tablete med stiskanjem temelji na kinetiki prvega reda. Proces opisuje enačba I (Heckelova enačba). Heckelov koeficient K , ki ga iz enačbe izrazimo, je naklon linearnega dela krivulje logaritma poroznosti v odvisnosti od tlaka stiskanja (slika 2; linearni del je v diagramu označen kot območje II), ki ga ocenimo z linearno regresijo:

$$-\ln \varepsilon = \ln \left(\frac{1}{1-D} \right) = K * P + A \quad \text{Enačba I}$$

kjer D predstavlja relativno gostoto materiala (razmerje med navidezno in pravo gostoto), P predstavlja tlak stiskanja, ε predstavlja poroznost, K , koeficient linearnega dela grafa ocenjen s pomočjo linearne regresije, predstavlja naklon (Heckelov koeficient), A pa predstavlja presečišče z osjo y .



Slika 2: primer Heckelovega diagrama za laktozo monohidrat (Pharmatose DCL-11) (12)

Heckelov koeficient K je torej določen empirično in opisuje sposobnost delcev za plastično deformacijo med stiskanjem. Običajno rezultat podamo kot recipročno vrednost K ($1/K$), ki je znana kot mejni tlak plastične deformacije (P_y). P_y je najmanjši tlak, s katerim dosežemo plastično deformacijo med stiskanjem tablete (enačba 2):

$$P_y = \frac{1}{K} \quad \text{Enačba 2}$$

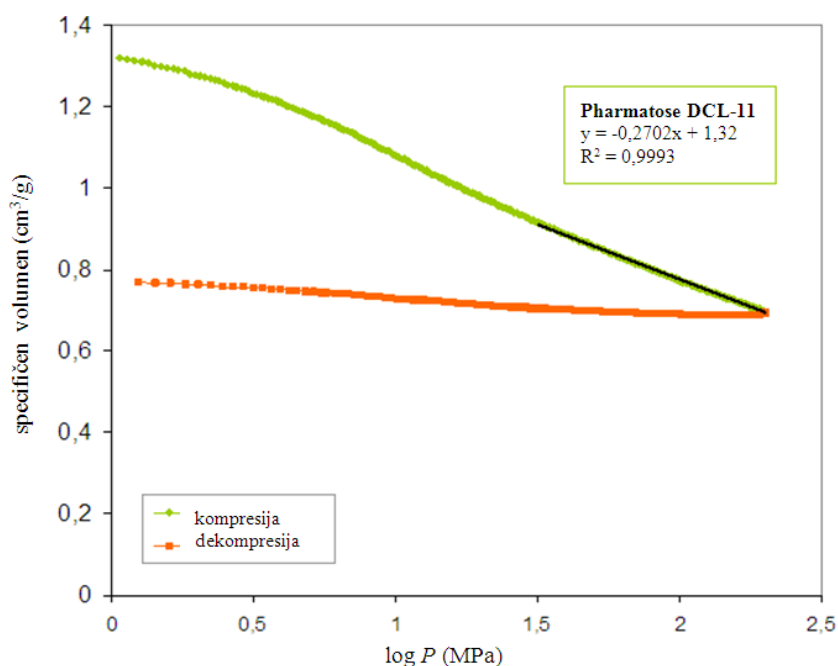
Za bolj plastične snovi, pri katerih že pri majhnih tlakih stiskanja pride do plastične deformacije, sta značilna majhna vrednost tlaka P_y in velika vrednost K . Praktično izvedbo Heckelove analize bomo podrobno predstavili v nadaljevanju.

Še ena možnost za preučevanje kompresibilnosti je modificirana Walkerjeva analiza, ki se v zadnjem času vedno bolj uveljavlja (20, 21). Ta model se osredotoča na zvezo med specifičnim volumnom tablete in logaritmom aksialnega tlaka stiskanja (enačba 3):

$$V' = w' * \log P + V_{sp'} \quad \text{Enačba 3}$$

kjer V' predstavlja specifični volumen tablete, w' predstavlja Walkerjev koeficient, ki izraža zmanjšanje volumna tablete pri 10-kratnem zvečanju tlaka P (koeficient dobimo s pomočjo linearne regresije), P predstavlja tlak stiskanja, $V_{sp'}$ pa predstavlja specifičen volumen pri tlaku 1.

S pomočjo linearne regresije iz naklona premice dobimo vrednost koeficienta w' , katerega pogosto pomnožimo s 100, da dobimo odstotno (%) zmanjšanje volumna tablete pri 10-kratnem zvečanju tlaka stiskanja, to pa je merilo kompresibilnosti določene snovi. Snovi z večjo vrednostjo koeficienta w' so bolj kompresibilne oz. plastične od tistih, ki imajo manjšo vrednost w' , saj se njihov volumen z večanjem tlaka stiskanja hitreje zmanjšuje. Slika 3 prikazuje primer Walkerjevega profila.



Slika 3: primer Walkerjevega profila za laktozo monohidrat (Pharmatose DCL-11) (12)

Oba predstavljeni modela se v veliki meri uporabljata v študijah kompresibilnosti različnih snovi. Poleg teh dveh modelov obstajajo še druge možnosti za preučevanje kompresibilnosti, ki pa se veliko redkeje uporabljajo (12).

Iz zgornjega opisa modelov ugotovimo, da moramo za njihovo uporabo izmeriti maso in volumen tablete. Maso tablete določimo z laboratorijsko tehtnico, volumen pa izračunamo iz dimenzij tablete (premer, višina), ki jih določimo z mikrometrskim merilom ali kljunastim merilom. To običajno naredimo 24 ur po izdelavi, saj v tem času navadno v celoti poteče elastična relaksacija oz. raztezanje tablete. Iz mase in volumna nato izračunamo poroznost in specifični volumen tablete, torej podatka, ki ju uporabimo za prikaz Heckelovega ali Walkerjevega profila. V primeru meritve mase in volumna tablete, ko je le-ta že izven pečata, gre za zunajmatrično metodo uporabe Heckelovega in Walkerjevega modela (t.i. out-die), poznamo pa tudi znotrajmatrično metodo (t.i. in-die), s katero se v okviru diplome nismo ukvarjali. Slabost zunajmatrične metode je, da je zelo

zamudna, saj je treba stisniti mnogo (več deset) tablet pri različnih tlakih stiskanja za pridobitev podatkov za izdelavo kompresibilnostnega profila. Glavna prednost pa je, da izključimo elastično deformacijo ter tako bolj pravilno kvantificiramo kompresibilnost oz. plastičnost (22, 23).

Tako Walkerjeva kot tudi Heckelova analiza sta metodi za oceno plastičnosti snovi. Ker smo želeli pridobiti podatke tudi o prožnosti, smo se odločili, da bomo izmerili še indeks elastične relaksacije (*ER*). Le-ta nam služi kot ocena elastične deformacije tablete, izračunamo pa ga kot relativno povečanje debeline tablete po koncu stiskanja (24, 25, 26). To storimo po enačbi 4, kjer je *ER* indeks elastične relaksacije (%), h_0 debelina tablete v matrični vdolbini pri največjem tlaku stiskanja (mm), h pa debelina tablete po določenem času po izmetu iz matrične vdolbine (mm). Pri tem sicer zanemarimo povečanje radija tablete, saj upoštevamo samo povečanje tablete v aksialni smeri.

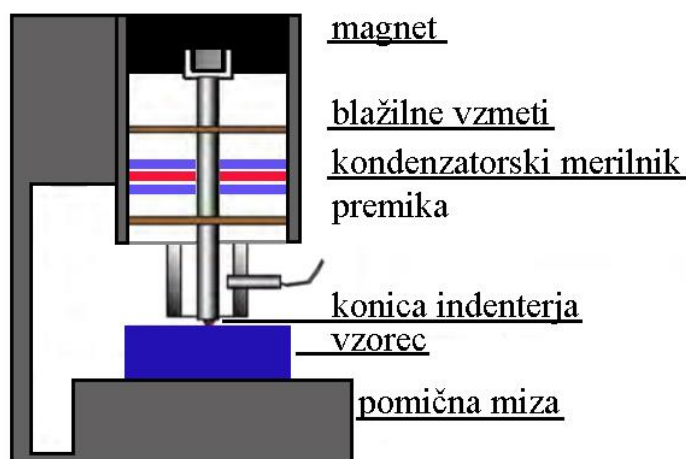
$$ER = \frac{h-h_0}{h_0} * 100$$

Enačba 4

1.5. NANOINDENTACIJA

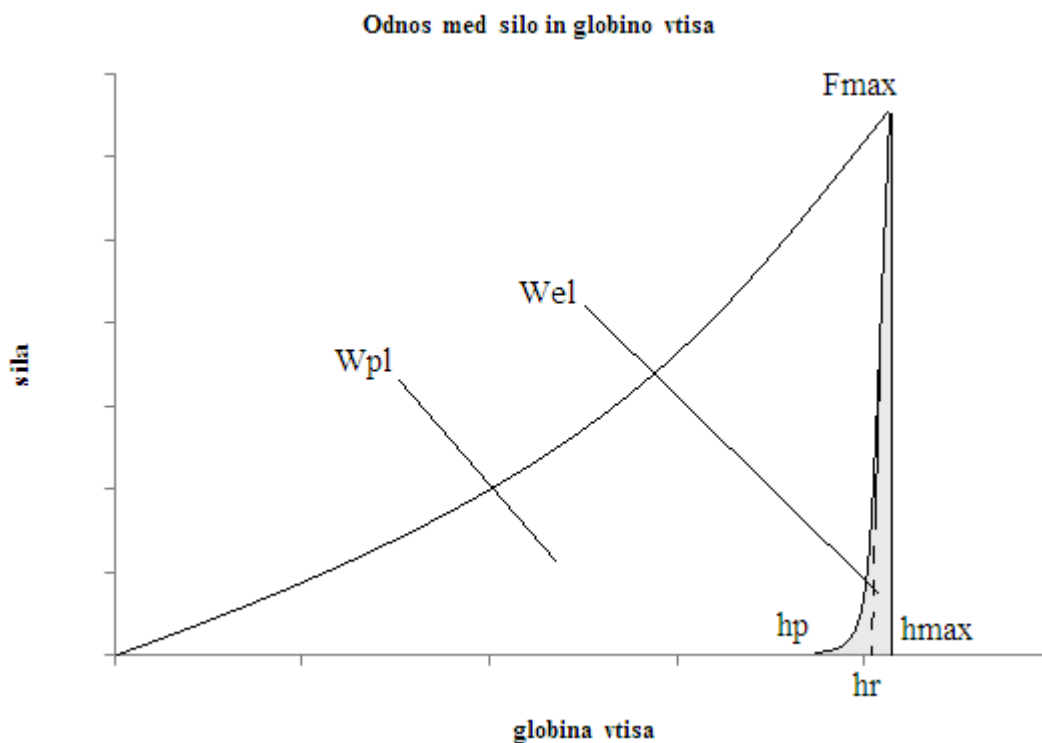
Novejša metoda, ki se uporablja za študij mehanskih lastnosti snovi, se imenuje nanoindentacija oziroma nanovtiskovanje. Le-ta za preučevanje lastnosti materialov izkorišča dognanja nanomehanike, ki je veda o preučevanju materialov s pomočjo sil v območju nN velikosti in deformacij. Za preučevanje lastnosti uporabljamo napravo, ki se imenuje nanoindenter in omogoča merjenje globine vtisa v material pri dani sili (27).

Najpomembnejši del nanoindenterja so senzorji in mehanika naprave, torej magnet in navitje za uravnavanje obremenitve vzorca s konico, ter kondenzatorski merilnik premika za merjenje globine vtisa. Nadzor obremenitve in merjenje sile sta mogoča v merilnem območju od 10 nN do 50 N. Prav tako je zelo pomembna konica, ki je običajno iz diamanta in je lahko različnih oblik. Shema instrumenta je prikazana na sliki 4.



Slika 4: shematski prikaz nanoindenterja

Cikel meritve je sledeč: začne se kontrolirana kompresija vzorca s konico, potem, ko doseže največjo silo, stoji nekaj sekund (10-15 s) v materialu. Na ta način izničimo vpliv časovno odvisne plastične deformacije na relaksacijo vzorca v razbremenitveni fazi. Konica se z enako hitrostjo premikanja postavi v začetno lego, kar predstavlja kontrolirano dekompresijo vzorca. Kot rezultat dobimo graf odvisnosti globine vtisa od obremenitve (slika 5) (28). Obtežitveni del krivulje opisuje odpornost vzorca proti prodiranju konice v material in posledično izraža elastične in plastične lastnosti preizkušane materiala. Razbremenitveni del krivulje pa vsebuje podatke o elastični relaksaciji vtisa (slika 5) (28).



Slika 5: primer krivulje sila-globina vtisa z označenima W_{el} in W_{pl} pridobljenima z nanoindentacijo

Na sliki 5 F_{max} predstavlja največjo doseženo silo stiskanja, h_{max} predstavlja globino vtisa pri največji doseženi sili (F_{max}), h_p predstavlja globino vtisa po razbremenitvi, h_r predstavlja globino vtisa, ki odgovarja tangenti strmine razbremenitvene krivulje, W_{el} predstavlja energijo elastične deformacije, W_{pl} pa predstavlja energijo plastične deformacije.

Analiza dobljene krivulje temelji na predpostavki, da se površina pod konico deformira delno elastično in delno plastično. Na podlagi krivulje in z upoštevanjem geometrije konice lahko na osnovi Oliver-Pharrove teorije izračunamo vtisno trdnost (H) in Youngov modul (E) vzorca. Deformacijsko delo (W) kot vsoto elastičnega (W_{el}) in plastičnega (W_{pl}) prispevka dobimo z integriranjem krivulje globine vtisa v odvisnosti od sile. Površina med obremenitveno in razbremenitveno krivuljo predstavlja W_{pl} , W_{el} pa odgovarja površini pod razbremenitveno krivuljo (slika 5) (29).

Osnovo modela Oliver-Pharr (28, 30) je postavil Sneddon, ki je prvi izračunal zvezo med silo (F), globino (h) in površino vtisa ob stiku polneskončno elastične površine ter toge konice različnih geometrij (31):

$$F = \alpha * (h - h_p)^m \quad \text{Enačba 5}$$

kjer α predstavlja konstanto, odvisno od vrste materiala, m predstavlja konstanto, odvisno od geometrije konice (vrednosti 1-2), h_p pa predstavlja globino vtisa po razbremenitvi.

Za določitev Youngovega modula (E) in vtisne trdnosti (H) potrebujemo togost (S) in projekcijo površine stika med konico in vzorcem (A_p). Togost (S) predstavlja začetek strmine razbremenitvene krivulje (slika 5), ki jo lahko predstavimo z enačbo 6. Stik med konico in vzorcem lahko v tem primeru modeliramo kot stik med popolnoma togo konico in izotropno snovjo z reduciranim elastičnim modulom E_r , pri čemer je A_p projekcija površine stika pri največji sili in je v funkciji oblike konice.

$$S = \frac{2}{\sqrt{\pi}} E_r \sqrt{A_p} \quad \text{Enačba 6}$$

Globino stika konice in vzorca (h_c) dobimo kot:

$$h_c = h_{max} - \varepsilon_k (h_{max} - h_r) \quad \text{Enačba 7}$$

Sedaj lahko Youngov modul preiskovanega materiala (E) izračunamo tako, da upoštevamo Youngov modul (E_i) in Poissonovo razmerje diamantne konice (ν_i) (enačba 8):

$$\frac{1}{E_r} = \frac{1-\nu_i^2}{E_i} + \frac{1-\nu^2}{E} \quad \text{Enačba 8}$$

Vtisna trdnost (H) je kvocient F_{\max} in A_p in izraža odpornost materiala proti plastični deformaciji oz. odpornost materiala proti vdoru bolj togega telesa.

$$H = \frac{F_{\max}}{A_p}$$

Enačba 9

Določanje mehanskih lastnosti na nivoju delcev ima v primerjavi s klasičnim določanjem nekatere prednosti in tudi slabosti. Na nivoju delcev je treba za pridobitev zanesljivih podatkov izvesti veliko število meritev, zaželeno so primerno gladke površine, saj mehanske lastnosti merimo s konicami nanometrskih dimenzij. Poleg tega je za rezultate meritev na nivoju delcev značilno veliko sipanje podatkov, ki izhaja iz heterogenosti materialov na nivoju delcev. Rezultat je torej odvisen od tega, na katerem delu površine heterogenega vzorca izvajamo posamezno meritev. Prednost analize na nivoju delcev pa je, da lahko opazujemo različne faze odziva snovi na zunanjo obremenitev (od elastične deformacije preko plastične deformacije do končne fragmentacije) (27).

2. NAMEN DELA

Namen diplomske naloge bo oceniti in primerjati mehanske lastnosti izbranih gumijastih podlag za izdelavo žvečljivih tablet z direktnim stiskanjem. Za oceno plastičnosti bomo uporabili Heckelov in Walkerjev model ter vtisno trdnost, medtem ko bomo prožnost ocenjevali z indeksom elastične relaksacije in Youngovim modulom.

Najprej bomo med seboj primerjali sestavine, ki sestavljajo izbrane podlage, in ugotovili morebitne razlike v sestavi. Nato bomo opravili sejnalno analizo podlag, da ugotovimo, ali obstajajo razlike v parametrih, ki opisujejo velikosti delcev. Podlagam bomo na več načinov ovrednotili pretočne lastnosti, ena od teh bo pretočni čas, izmerili jim bomo tudi zbiti in nasipni volumen, ki sta pomembna za izračun CI in HR , ki ravno tako ocenjujeta pretočne lastnosti. Podlagam bomo določili tudi pravo gostoto, saj bomo s pomočjo tega podatka kasneje lahko izračunali poroznost tablet.

Iz pripravljenih zmesi za tabletiranje bomo izdelali tablete pri konstantni hitrosti stiskanja 30 tablet na minuto. Tablete bomo stiskali pri različnih tlakih (predvidoma od 4 MPa do 220 MPa), jih označili in posamezni tableti določili maso, po relaksaciji tablete (ko se elastična deformacija povsem povrne, tj. najmanj en dan kasneje) pa še premer, debelino in trdnost. S tem bomo imeli na voljo podatke za Heckelovo analizo in analizo s pomočjo modificirane metode po Walkerju.

Za zmanjšanje zunanjih vplivov okolja bomo zmesi za tabletiranje pred vrednotenjem in tabletiranjem ter tudi izdelane tablete hranili pri nadzorovani vlažnosti v eksikatorju, saj atmosferska vlaga lahko pomembno vpliva na lastnosti praškov in tablet.

Nato bomo od tablet odrezali vzorec, ki ga bomo uporabili za meritev plastičnosti in prožnosti na nivoju delcev z nanoindentacijo (vtisna trdnost in Youngov modul).

S pomočjo dobljenih rezultatov bomo podlage primerjali med seboj. Primerjali bomo rezultate določanja plastičnosti, dobljene s tremi metodami (Heckel, modificirana metoda po Walkerju, vtisna trdnost) in rezultate prožnosti, dobljene z dvema metodama (indeks elastične relaksacije in Youngov modul), saj ne vemo vnaprej, kateri model bo bolje opisal plastičnost in prožnost podlag (ti modeli nam bodo služili tudi kot kontrola).

3. MATERIALI IN METODE DE LA

3.1. MATERIALI IN OPREMA

3.1.1. MATERIALI

- **Preiskovane podlage:**
 - HIG PWD 01, HIG PWD 02, HIG PWD 03, ALL IN GUM SF COOL in ALL IN GUM SF EXTRA (Cafosa Gum, S.A. Barcelona, Španija)
 - PharmagumTM S (SPI Pharma Inc., Wilmington, Delaware, ZDA)
 - Gumbase PG New Nutra TA (Gum Base Company S.p.A., Nerviano, Italija)
- **Drugi materiali:**
 - Mg-stearat
 - dvokomponentno lepilo UHU plus sofortfest, Baden, Nemčija

Magnezijev stearat smo uporabljali kot drsilo (antiadheziv). Dodali smo ga podlagam s ciljem izboljšave pretočnih lastnosti ter si tako zagotovili manj težav pri tabletiranju (polnjenju matrične vdolbine). Poleg tega je služil tudi za preprečavanje lepljenja zmesi za tabletiranje na pečate.

Dvokomponentno lepilo smo uporabili pri nanoindentaciji za pritrditev vzorca na nosilec.

3.1.2. OPREMA

- precizna tehtnica Sartorius BP1200, Nemčija
- kronometer
- stekleni lij za merjenje nasipnega kota (kot je opisan v Ph. Eur.)
- kompresor za dobavo stisnjenega zraka
- valj s prostornino 100 ml
- mehanski stresalnik Tap Density Tester, VanKel, ZDA
- helijev piknometar AccuPyc1330, Micromeritics, ZDA

- naprava za sejhalno analizo AS200 Basic, Retsch, Nemčija
- mešalnik Inversina Tumbler Mixer 2L, Bioengineering, Švica
- instrumentirana tabletirka na udarec IMA Killian SP300, Killian, Nemčija
- naprava za zajem signalov s tabletirke NI USB-6221, National Instruments, ZDA
- PC s programom za zajem/obdelavo signala LabView, National Instruments, ZDA
- kombiniran termohigrometer Technoline WS9120, Nemčija
- eksikator z $Mg(NO_3)_2$
- kljunasto merilo
- mikrometrsko merilo Mitutoyo, Japonska
- analitska tehtnica Sartorius AX623 M-pact, Nemčija
- merilnik trdnosti tablet VK200, Vanderkamp, ZDA
- nanoindenter G200, Agilent, ZDA

3.2. METODE

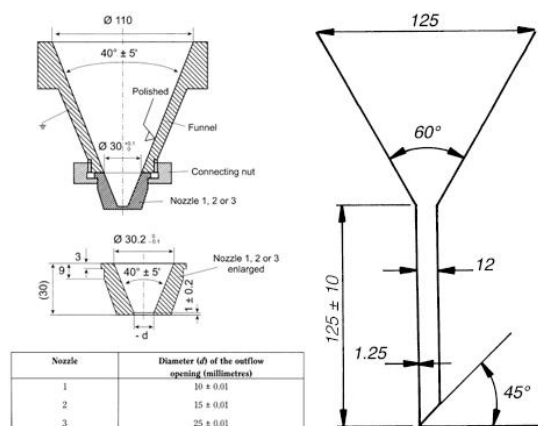
Najprej smo določili osnovne lastnosti podlag, kot so pretočni čas, prava, zbita in nasipna gostota ter določili velikost in porazdelitev velikosti delcev s pomočjo sejhalne analize.

3.2.1. PRETOČNI ČAS

Pretočni čas smo določili skladno s Ph. Eur. 8.0, 2.9.16. Flowability (32) (določanje pretočnega časa). Uporabljali smo stekleni lij, kot je opisan v farmakopeji (slika 6). Po vsaki uporabi lija smo ga spihali s stisnjenim zrakom, da je bila površina lija ob vsakemu merjenju enako očiščena in spremembe na površini lija niso vplivale na izmerjeni pretočni čas. Najprej smo s plastično kartico zaprli iztočno cev lija. Nato smo odprtino istočasno s pričetkom merjenja časa odprli in s kronometrom merili čas, da se lij v celoti izprazni. Meritve smo izvajali s 100 g vzorca, rezultat pa podali v sekundah in desetinkah sekunde, oz. kot neskončno, če prašek ni v celoti stekel skozi lij.

Zmesi za direktno stiskanje smo izdelali tako, da smo vsem gumijastim podlagam pred tabletiranjem dodali 2 % Mg-stearata, saj smo na ta način dosegli ustrežnejše pretočne

lastnosti, ki so zagotavljale zanesljivejše polnjenje matrične vdolbine ter zmanjšanje lepljenja na pečat.



Slika 6: specifikacije lija za merjenje pretočnega časa

3.2.2. ZBITA, NASIPNA IN PRAVA GOSTOTA

Nasipno in zbito gostoto smo merili v valju s prostornino 100 ± 1 ml. Valj smo najprej stehali. Medtem, ko smo ga držali pod kotom 45° glede na podlago, smo vanj previdno, počasi in vedno na enak in ponovljiv način ročno vsuli pripravljeno praškasto zmes do približno $2/3$ valja. Odčitali smo nasipni volumen (V_n) in valj ponovno stehali. Iz razlike mas polnega in praznega valja smo dobili maso praška. Iz nasipnega volumna in mase praška smo nato izračunali nasipno gostoto (enačba 10).

Nato smo valj pričvrstili še na mehanski stresalnik Tap Density Tester, VanKel, ZDA (slika 7) in po 1250 udarcih odčitali zbiti volumen (V_z), s pomočjo katerega smo lahko izračunali zbito gostoto (enačba 11). Rezultate smo uporabili za izračun parametrov CI in HR , kar je opisano v naslednjem podpoglavju. Valj smo med meritvami očistili s stisnjenim zrakom in obrisali s suho papirnato brisačo.

$$\rho_n = \frac{m}{V_n} \quad \text{Enačba 10}$$

$$\rho_z = \frac{m}{V_z} \quad \text{Enačba 11}$$

Nasipno in zbito gostoto smo najprej določili na samih gumijastih podlagah, ker pa nismo vedeli, kako dodatek 2 % Mg-stearata ti dve gostoti spremeni, smo ju določili še na zmeseh za tabletiranje.



Slika 7: mehanski stresalnik VanKel

Pravo gostoto gumijastih podlag in zmesi za tabletiranje smo izmerili s pomočjo helijevega piknometra (slika 8). Le-ta z uporabo plinske enačbe določi volumen vzorca po spremembi tlaka helija v celici z določenim volumnom. S pomočjo mase, ki smo jo določili s tehtanjem na analitski tehtnici in jo vnesli v piknometar, naprava nato izračuna pravo gostoto merjenega vzorca. Helij se uporablja, ker majhna velikost atoma (Van der Waalsov radij = 1,40 Å) omogoča, da prodre tudi v najmanjše pore. Poleg tega je helij inerten in tako je izključena adsorpcija na trdne površine (33, 34). Pravo gostoto smo med obdelavo rezultatov uporabili za izračun poroznosti tablet.



Slika 8: helijev piknometar

3.2.3. CARROV INDEKS IN HAUSNERJEVO RAZMERJE

Metoda je opisana v Ph. Eur. 8.0 v poglavju 2.9.36. Powder Flow – Compressibility Index and Hausner Ratio (35) (določanje Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja). *CI* in *HR* smo izračunali s pomočjo izmerjenih podatkov nasipne in zbite gostote. Metodi sta

hitri in enostavni ter se v zadnjih letih vedno bolj uporabljata za napoved pretočnih lastnosti (Preglednica I) (35).

Preglednica I - razredi pretočnih lastnosti glede na *CI* in *HR*

<i>CI</i> (%)	Pretočne lastnosti	<i>HR</i>
1-10	odlične	1,00-1,11
11-15	dobre	1,12-1,18
16-20	zmerne	1,19-1,25
21-25	sprejemljive	1,26-1,34
26-31	slabe	1,35-1,45
32-37	zelo slabe	1,46-1,59
> 38	zelo, zelo slabe	> 1,60

CI in *HR* izračunamo iz nasipne in zbite gostote (enačba 12 in enačba 13):

$$CI = 100 * \frac{\rho_{zbita} - \rho_{nasipna}}{\rho_{zbita}} \quad \text{Enačba 12}$$

$$HR = \frac{\rho_{zbita}}{\rho_{nasipna}} \quad \text{Enačba 13}$$

3.2.4. SEJALNA ANALIZA

Velikost delcev in porazdelitev velikosti delcev smo določali s pomočjo sejalne analize. Metoda je opisana v Ph. Eur. 8.0 v poglavju 2.9.38. Particle-size distribution estimation by analytical sieving (36). Za analizo smo uporabili sita z odprtinami različnih velikosti. Ker je porazdelitev velikosti delcev log normalna, so odprtine sit izbrane tako, da so koraki med logaritamskimi vrednostmi velikosti odprtin enaki. Sita smo zložili eno na drugo, nato smo na zgornje sito stresli 100 g praška, nastavili amplitudo na 40 in čas sejanja na 10 min. Pred analizo smo prazna sita stehali, po analizi pa smo jih ponovno stehali (skupaj s praškom, ki se je na njih zadržal). Iz razlike v masi smo dobili maso praška na situ, ki smo jo izrazili kot odstotek od skupne mase praška za vsako sito posebej. Iz dobljenih podatkov smo za vsako gumijasto podlago skonstruirali krivuljo kumulativne porazdelitve velikosti delcev ter izračunali oz. iz grafa razbrali še parametre d_{16} , d_{50} , d_{84} in koeficient variance (CV), ki nam omogočajo medsebojno primerjavo rezultatov (37). Parametra d_{16} in d_{84} smo uporabili zato, ker je v primeru normalne distribucije razlika med d_{16} in d_{84} enaka dvakratni vrednosti standardne deviacije. Parameter d_{50} podaja mediano velikost delcev, za katero je značilno, da ima polovica delcev (merjeno v skupni masi delcev) večjo velikost,

polovica pa manjšo. Če te tri parametre uporabimo v enačbi, lahko izračunamo koeficient variance in ga izrazimo kot odstotek (enačba 14):

$$CV = \frac{d_{84} - d_{16}}{2 * d_{50}} * 100$$

Enačba 14

3.2.5. TABLETIRANJE IN IZVEDBA HECKELOVE TER WALKERJEVE ANALIZE

Pred tabletiranjem smo gumijasto podlago presejali skozi sito velikosti 2,00 mm in ji dodali 2 % Mg-stearata. Zmes smo nato premešali v mešalniku Inversina Tumbler Mixer 2L (slika 9), pri čemer smo za vse snovi uporabili iste parametre mešanja: 80 obratov na minuto, 2 minuti.



Slika 9: mešalnik Inversina Tumbler Mixer 2L

Zatem smo zmes za en dan shranili v odprti plastični posodici v eksikatorju pri nadzorovani vlažnosti in temperaturi (sobna temperatura). Vlago v eksikatorju smo nadzirali s pomočjo kombiniranega termohigrometra, ki združuje funkciji higrometra in termometra. Relativna vlaga v eksikatorju je ves čas hranjenja znašala 51-52 % in smo jo zagotavljali s pomočjo nasičene raztopine $Mg(NO_3)_2$.

Tabletirka Kilian SP300, ki smo jo uporabljali pri delu, ima vgrajene senzorje, ki omogočajo natančnejše zbiranje podatkov o sili na zgornjem in spodnjem pečatu in odmiku zgornjega pečata. Za zajem in uporabo teh podatkov smo morali pred tabletiranjem na tabletirko prek posebnih izhodov za signale (iz senzorjev) priklopiti napravo za zajem signalov NI USB-6221. Ta naprava je signala zajela kot električno napetost (izraženo v mV) in ju preko povezave USB prenesla na prenosni računalnik s programsko opremo za zajem oz. obdelavo signalov LabView. Programska oprema nam je prikazovala jakost signalov v mV in omogočila beleženje podatkov s senzorjev med stiskanjem tablet. Ker vrednosti v mV same po sebi ne dajo konkretnih vrednosti sile na zgornjem pečatu ali

odmika zgornjega pečata, smo za uporabo takega načina beleženja podatkov morali najprej skonstruirati ustrezni umeritveni krivulji (uporabili smo material HIG PWD 01) in iz njih pridobiti koeficiente enačb premic, s katerima smo lahko pretvorili signala v silo na zgornjem pečatu (kN) (enačba 15) ali odmik zgornjega pečata (mm) (enačba 16).

$$y \text{ mV} = 99,848 * x \text{ kN} + 1,0339; R^2 = 1 \quad \text{Enačba 15}$$

$$y \text{ mV} = 100,83 * x \text{ mm} + 8,6206; R^2 = 1 \quad \text{Enačba 16}$$

Sedaj smo bili pripravljeni, da pričnemo s tabletiranjem in ustreznim zajemom podatkov. Najprej smo nastavili lego spodnjega pečata, ki omejuje volumen matrične vdolbine in tako definira maso tablete. Za vodilo smo si postavili, da bomo stiskali tablete z maso blizu 1.000 mg (serijo pa smo želeli stisniti pri tlakih od približno 4 MPa do 220 MPa). Nato smo uravnali silo stiskanja na zgornjem pečatu, ki smo jo med tabletiranjem serije fino regulirali z nastavljanjem odmika zgornjega pečata. Izbrana hitrost tabletiranja je v našem primeru znašala 30 tablet na minuto, pečati, ki smo jih za tabletiranje uporabili, pa so imeli premer 12 mm in so bili oblikovani tako, da dajejo tablete cilindrične oblike brez zaobljenega roba. Med samim tabletiranjem pri nobeni od zmesi za tabletiranje ni prišlo do izrazitega lepljenja zmesi na pečate. Če se nam je med tabletiranjem pričela masa tablet konstantno zmanjševati, je bil to znak, da prihaja do težav pri polnjenju matrične vdolbine, zato smo polnilni čolniček izpraznili, zmes premešali in čolniček ponovno napolnili. Če pa se je masa tablet konstantno večala smo menili, da je prišlo do segregacije delcev. V tem primeru smo postopali enako, kot je napisano zgoraj.

S podatki, ki smo jih pridobili pri tabletiranju in meritvah tablet, smo za vsako od zmesi za tabletiranje določili povprečno maso tablet in standardno deviacijo (*SD*) mase tablet. To smo storili tako, da smo za posamezno zmes za tabletiranje izračunali povprečno maso in *SD* za tablete, ki so bile stisnjene pri enaki nastavitvi spodnjega pečata. Če je bilo uporabljenih več nastavitvev spodnjega pečata (na primer dve ali tri), smo izračunali *SD* za vsako nastavitvev posebej in potem rezultat podali kot uteženo povprečje (utežili smo s številom tablet, stisnjenih pri vsaki nastavitvi spodnjega pečata). Poleg tega smo določili še relativno standardno deviacijo (*RSD*) mase tablet, ki smo jo dobili s pomočjo enačbe 17. Če je bilo uporabljenih več nastavitvev spodnjega pečata (na primer dve ali tri), smo izračunali *RSD* za vsako nastavitvev posebej in potem rezultat podali kot uteženo povprečje (utežili smo s številom tablet, stisnjenih pri vsaki nastavitvi spodnjega pečata). S pomočjo *RSD* in *SD* ter variiranja mase tablet lahko namreč sklepamo na pretočne lastnosti zmesi za

tabletiranje; slabše kot so pretočne lastnosti zmesi, slabša bo ponovljivost procesa tabletiranja in večje bo variiranje v masi tablet ter posledično bosta večja SD in RSD mase tablet.

$$RSD = \frac{SD}{m_{povp.}} * 100 \quad \text{Enačba 17}$$

Nato smo iz podatka o sili stiskanja na zgornjem pečatu in iz površine pečata s pomočjo enačbe 18 izračunali tlak stiskanja (P) za vsako tableto (v MPa).

$$P = \frac{F}{S} \quad \text{Enačba 18}$$

Pri čemer smo silo F izračunali z enačbo 15, površina S pa je bila enaka za vse tablete in je pri pečatih s premerom 12 mm znašala $1,1310 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2$. Dobljeni tlak (P) smo nato še logaritmirali ($\log P$). Istočasno smo iz dimenzij tablete izračunali volumen tablete in ga delili z maso tablete; tako smo dobili specifični volumen tablete, ki predstavlja volumen na enoto mase. Z izračunanimi vrednostmi, ki so predstavljene v preglednici VII v poglavju Priloga, smo imeli na voljo vse za izdelavo grafa specifičnega volumna tablete v odvisnosti od $\log P$, kar predstavlja Walkerjevo analizo. S pomočjo linearne regresije in meritve v tem zožanem linearnem območju (glejte sliko 15) smo pridobili enačbo premice in prek nje razbrali vrednost Walkerjevega koeficienta (w'), ki predstavlja merilo plastičnosti zmesi za tabletiranje oz. gumijaste podlage, ki je glavna sestavina zmesi (98 % mase zmesi).

Sledila je še izvedba Heckelove analize. Zanj smo potrebovali tlak stiskanja (že izračunan) in naravni logaritem (\ln) poroznosti tablete. Najprej smo z enačbo 19 izračunali poroznost tablete, ki smo jo nato pretvorili v naravni logaritem poroznosti. Izračunane vrednosti so predstavljene v preglednici IX v poglavju Priloga. Z izračunanimi vrednostmi smo imeli na voljo vse za izdelavo grafa naravnega logaritma poroznosti tablete v odvisnosti od tlaka stiskanja, kar predstavlja Heckelovo analizo. S pomočjo linearne regresije in meritve v tem zožanem linearnem območju (glejte sliko 17) smo pridobili enačbo premice in prek nje razbrali vrednost Heckelovega koeficienta, ki predstavlja merilo plastičnosti zmesi za tabletiranje oz. gumijaste podlage, ki je glavna sestavina zmesi (98 % mase zmesi).

$$\text{poroznost} = 1 - \frac{\rho_{tablete}}{\rho_{prava}} \quad \text{Enačba 19}$$

Nato smo z enačbo 20 določili še indeks ER , kjer je ER indeks elastične relaksacije (%), h_0 debelina tablete v matrični vdolbini pri največjem tlaku stiskanja (mm), h pa debelina tablete po določenem času po izmetu iz matrične vdolbine (mm).

$$ER = \frac{h-h_0}{h_0} * 100$$

Enačba 20

Debelino tablete v matrični vdolbini pri največjem tlaku stiskanja smo določili s pomočjo enačbe 21 kjer x_{sp} opisuje odmik spodnjega pečata (mm), F_{sp} največjo silo na spodnjem pečatu (kN), def_{sp} deformacijo spodnjega pečata (0,00566 mm/kN), x_{zg} odmik zgornjega pečata (mm), F_{zg} največjo silo (kN) in def_{zg} njegovo deformacijo (0,00460 mm/kN).

$$h_0 = x_{sp} + (F_{sp} * def_{sp}) - x_{zg} - (F_{zg} * def_{zg})$$

Enačba 21

Tablete smo označili z grafitnim svinčnikom in jih nato za najmanj en dan (relaksacija tablete) shranili v odprti posodici, katero smo postavili v eksikator (rel. vlaga 51-52 %). Zatem smo s kljunastim merilom in z mikrometrskim merilom določili še debelino in premer tablet (v mm) ter jim s pomočjo merilnika trdnosti tablet določili trdnost.

3.2.6. NANOINDENTACIJA

Del tablete smo pred testiranjem pritrdili na kovinski nosilec s hitro sušečim epoksi lepilom (UHU plus sofortfest, Baden, Nemčija). Za testiranje mehanskih lastnosti smo uporabili nanoindenter Agilent G200 na Naravoslovnotehniški fakulteti Univerze v Ljubljani. Za določanje mehanskih lastnosti smo uporabili Berkovichevo konico, ki ima obliko tristrane piramide. Preizkuse smo izvajali pri sobni temperaturi. Kot kriterij za izvajanje analize oz. cikel obremenjevanja (približevanje konice površini vzorca z nastavljenom hitrostjo) smo postavili vrednost termičnega lezenja (*ang.*: thermal drift) manjšo kot 0,05 nm/s.

Vsi preizkusi so bili izvedeni v cikličnem načinu obremenjevanja (5 ciklov), pri čemer smo Youngov modul (E) in vtisno trdnost (H) določili pri maksimalni nastavljeni sili 10 mN. Hitrost obremenitve in razbremenitve je bila 0,05 nm/s. Čas, pri katerem je vzorec izpostavljen maksimalni sili, je bil 15 s (rezidualni čas). Na ta način smo zmanjšali vpliv časovno odvisne plastične deformacije (lezenje, *ang.*: creep) na elastično relaksacijo v razbremenitveni fazi. Variabilnost mehanskih lastnosti smo ovrednotili na vsaj treh tabletah. Pri tem smo izvedli najmanj 20 vtisov. Za obdelavo podatkov smo uporabili Oliver-Pharrov model (30).

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

V spodnji preglednici II je najprej predstavljena sestava vsake od gumijastih podlag.

Preglednica II – sestava gumijastih podlag

	HIG PWD 01	HIG PWD 02	HIG PWD 03	SF COOL	SF EXTRA	Pharmagum S	New Nutra TA
gumijasta baza (%)	<i>NP</i>	28-32	33-37%	22-26	28-33	<i>NP</i>	<i>NP</i>
ksilitol (%)	<i>NP</i>	8-12	/	7-12	7-12	<i>NP</i>	<i>NP</i>
mehčalec (%)	<i>NP</i>	< 1,5	/	< 2	< 2	<i>NP</i>	<i>NP</i>
sredstvo proti skepanju (%)	<i>NP</i>	< 2	< 2	< 2*	< 2*	<i>NP</i>	<i>NP</i>
antioksidant (%)	<i>NP</i> [#]	0,032 [#]	0,037 [#]	0,030	0,033 [#]	<i>NP</i>	<i>NP</i>
sorbitol (%)	<i>NP</i>	ad 100	4-8	ad 100	ad 100	<i>NP</i>	<i>NP</i>
izomalt (%)	<i>NP</i>	/	ad 100	/	/	<i>NP</i>	<i>NP</i>

Legenda: *NP* – ni podatka; * - silicijev dioksid; # - butilhidroksitoluen (BHT) - 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilfenol

Med izdelavo diplomske naloge smo mnogokrat kontaktirali proizvajalce, da bi pridobili podatke o sestavi gumijastih podlag. Prav tako smo te podatke iskali v internetnih bazah znanstvene literature in bazah patentov, vendar smo bili pri tem le delno uspešni. Pridobili smo podatke o sestavi za štiri podlage, za tri podlage pa nam to kljub trudu na žalost ni uspelo. Iz tega razloga preglednica II upošteva le podatke, ki smo jih uspeli pridobiti.

Razvidno je, da vse podlage v približno enakem odstotnem deležu vsebujejo gumijasto bazo, ki jo je približno 30 %. Gumijasta baza je neprebavljiv in v vodi netopen del formulacije, odgovoren za osnovne strukturne lastnosti in žvečljivost. Podlage (razen ene) poleg tega vsebujejo ksilitol, ki se uporablja kot diabetično sladilo, hkrati pa ne povzroča kariesa. Poleg tega se ksilitol uporablja predvsem zato, ker ima negativno entalpijo raztapljanja, zato daje ob uporabi občutek hladu in svežine (kot npr. mentol). Podlage (razen ene) vsebujejo še mehčalec (proizvajalec ni navedel, za katero snov gre). Prav vse pa vsebujejo še sredstvo proti skepanju (proizvajalec ni navedel, za katero snov gre, izjemi sta SF COOL in SF EXTRA, kjer je to silicijev dioksid); to poskrbi, da ne pride do sprijemanja delcev in tvorbe aglomeratov med shranjevanjem/skladiščenjem materiala ter tako preprečuje težave, ki bi lahko nastopile ob uporabi materiala (npr. med tabletiranjem). Vse podlage vsebujejo tudi antioksidant (proizvajalec ni navedel, za katero snov gre, razen v primeru HIG PWD 01, 02 in 03, kjer gre v vseh primerih za butilhidroksitoluen), ki tekom roka uporabe preprečuje oksidacijo polimerov v gumijasti podlagi.

Pri primerjavi sestavin, ki sestavljajo podlage, smo opazili še, da je pri vseh podlagah kot sestavina prevladoval sorbitol, razen pri HIG PWD 03, kjer prevladuje izomalt. Ta podlaga tudi ne vsebuje mehčalca.

Sorbitol in izomalt sta v formulaciji prisotna kot polnilo in sladilo. Sorbitol pripravijo iz glukoze in obstaja v več kristaliničnih polimerfnih modifikacijah (α -, β -, γ - in δ -sorbitol) ter v amorfni obliki; za direktno stiskanje je zaradi ustrezne kompaktilnosti najbolj primeren γ -sorbitol. Po drugi strani je izomalt edini poliol iz saharoze, ki se uporablja za direktno stiskanje. Kemijsko je sestavljen iz ekvimolarne zmesi dveh disaharidov, in sicer glukoze in manitola (α -D-glukopiranozil-1,6-manitol) ter glukoze in sorbitola (α -D-glukopiranozil-1,6-sorbitol). Tako sorbitol kot izomalt izkazujeta ustrezno kompaktilnost za direktno stiskanje ter nizko občutljivost na dodatek drsila, pri čemer ima izomalt boljšo kompaktilnost. Opazili so tudi, da pri izomaltu prihaja do manjšega prijemanja na pečate (38).

Na splošno naj bi gumijasta podlaga za direktno stiskanje vsebovala naslednje sestavine:

- V vodi netopna gumijasta baza, ki jo sestavljajo:
 - elastomer, ki daje prožnost in gumijasto strukturo, lahko je naravnega (npr. čikl iz *Manilkara chicle* in jelutong iz *Dyera costulata*) ali sinteznega izvora (npr. butadien, kopolimeri stirena, zmesi polietilena, vinil acetatni)
 - topilo elastomera, ki elastomer zmehta, npr. terpentinovne smole (polimeri α -pinena ali β -pinena) ali modificirane smole ali gumiji (hidrogenirane, dimerizirane ali polimerizirane smole)
 - mehčalci za doseganje ustrezne teksture in konsistence (npr. palmitinska, oleinska ali stearinska kislina, glicerol, naravni in sintezni voski, hidrogenirana rastlinska olja, propilen glikol)
 - polnila ali mineralni adjuvansi za izboljšanje žvečljivosti in doseganje zadostne velikosti (mase) žvečljive tablete (npr. Ca- ali Mg-karbonat, Al-hidroksid, smukey)
- Vodotopne sestavine:
 - mehčala in emulgatorji za izboljšanje žvečljivosti in občutka med žvečenjem (npr. glicerol, lecitin, mono-/di-/tri-gliceridi)
 - antioksidanti za preprečevanje oksidacije (npr. butilhidroksitoluen)
 - polnila za doseganje nizke kaloričnosti (npr. polidekstroza, inulin, dekstrin)
 - barvila in belila za izboljšanje videza (npr. titanov dioksid), sladila za izboljšanje sladkosti izdelka (npr. glukoza, saharoza, sorbitol, izomalt) in izboljševalci okusov (npr. esencialna olja citrusov, poprove mete) (39)

PRETOČNE LASTNOSTI

V spodnji preglednici III so predstavljeni pretočni časi in izračunane vrednosti *CI* in *HR* za posamezne gumijaste podlage ter zmesi za tabletiranje (gumijasta podlaga z dodanim Mg-stearatom). Pretočni časi so podani na 100 g snovi. Krajši kot je izmerjeni pretočni čas, boljše pretočne lastnosti ima snov.

Preglednica III – pretočni čas in vrednosti *CI* in *HR* za vse gumijaste podlage in zmesi za tabletiranje

podlaga	PČ _p (s)	CI _p	HR _p	PČ _z (s)	CI _z	HR _z
HIG PWD 01	∞	11,5	1,13	8,3	14,8	1,17
HIG PWD 02	∞	12,3	1,14	3,5	17,2	1,21
HIG PWD 03	∞	10,5	1,12	3,3	18,1	1,22
SF COOL	∞	10,7	1,12	9,6	14,8	1,17
SF EXTRA	4,7	15,7	1,19	3,6	NP	NP
Pharmagum S	5,5	13,9	1,16	2,8	14,2	1,16
New Nutra TA	∞	15,3	1,18	11,9	20,3	1,26

Legenda: PČ – pretočni čas; p – gumijasta podlaga; z – zmes za tabletiranje; NP – ni podatka (zmanjkalo materiala)

Iz preglednice III je razvidno, da najboljše pretočne lastnosti čistih podlag nudita podlagi SF Extra in Pharmagum S, ki imata pretočni čas med 4,7 in 5,5 sekund/100 g snovi. Vse ostale gumijaste podlage niso tekle (razen, če smo ob meritvah udarjali po liju) zato imajo neskončni pretočni čas. Analiza rezultatov na zmesih, kjer smo gumijastim podlagam dodali 2 % Mg-stearata, kaže, da se pretočni časi bistveno izboljšajo. To pomeni, da je bila odločitev za njegov dodatek pravilna. Z dodatkom Mg-stearata smo lahko vsem snovem izmerili pretočni čas, ki se je v primeru SF EXTRA in Pharmagum S močno skrajšal. Med najbolj pretočne zmesi uvrščamo Pharmagum S, HIG PWD 03, HIG PWD 02 in SF EXTRA, medtem ko so imele ostale tri zmesi precej daljše pretočne čase, kar kaže na slabše pretočne lastnosti.

Pretočni časi večine gumijastih podlag so bili slabi (podlage niso tekle, razen dveh izjem), kar pa se ne odraža v *CI* in *HR*. Povprečni *CI* in *HR* za vse podlage znašata 12,8 in 1,15, kar skladno s Ph. Eur. pomeni, da so pretočne lastnosti določene kot 'dobre'. Iz preglednice III lahko ugotovimo, da *CI* in *HR* ne opisujeta dobro dejanskega stanja pretočnih lastnosti gumijastih podlag, saj oba parametra za vse snovi napovedujeta dobre pretočne lastnosti, v praksi pa se je izkazalo drugače - izmerjeni pretočni časi so bili pri petih snoveh od sedmih določeni kot neskončno.

Po dodatku Mg-stearata je presenetljiva sprememba *CI* in *HR*, saj se proti pričakovanjem (glede na ugotovljeno skrajšanje pretočnega časa) oba parametra spremenita v nasprotno smer, torej se povečata, kar pomeni poslabšanje pretočnih lastnosti. To trditev izkazuje tudi vrednost povprečnih *CI* in *HR* za 6 podlag, ki sta se povečali na 16,6 in 1,20, kar skladno s Ph. Eur. pomeni, da so pretočne lastnosti določene kot 'zmerne'. Na osnovi spremembe *CI* in *HR* bi se pretočne lastnosti morale poslabšati, v praksi pa so se pomembno izboljšale.

Pri gumijastih podlagah se izkaže, da je pretočni čas v večini primerov (razen dveh) nemerljiv in neskončen, kar nakazuje zelo, zelo slabe pretočne lastnosti podlag. V nasprotju s tem pa *CI* in *HR* napovedujeta dobre pretočne lastnosti. Po dodatku drsila se pretočni časi zmesi za tabletiranje bistveno izboljšajo in so merljivi, *CI* in *HR* pa se malenkost poslabšata in napovedujeta nekoliko slabše, a še vedno zmerne pretočne lastnosti. Iz rezultatov je razvidno, da je splošno ujemanje med *CI* in *HR* ter pretočnim časom boljše ob dodatku drsila gumijastim podlagam.

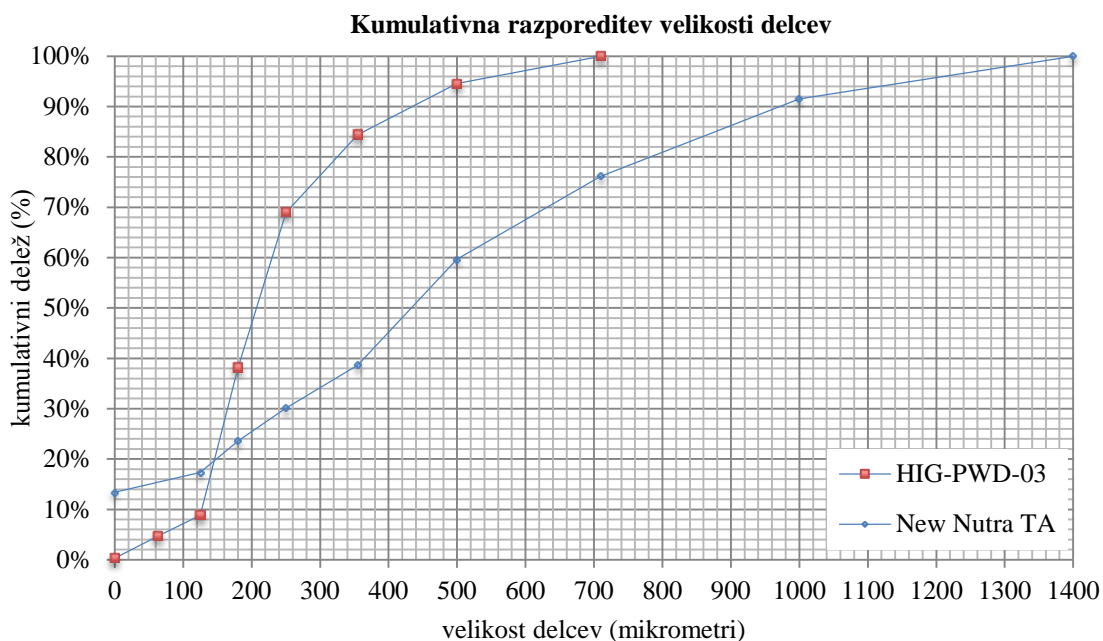
V nadaljevanju so v preglednici IV predstavljeni rezultati sejalne analize.

Preglednica IV– parametri d_{84} - d_{16} in d_{50} za vse zmesi za tabletiranje

podlaga	HIG PWD 01	HIG PWD 02	HIG PWD 03	SF COOL	SF EXTRA	PHARMAGUM S	New Nutra TA
d_{84} - d_{16} (µm)	260	225	210	465	480	325	775
d_{50} (µm)	280	170	205	420	175	215	430
CV (%)	46,4	66,2	51,2	55,4	137,1	75,6	90,1

Iz preglednice IV je razvidno, da je mediana velikost delcev (d_{50}) za vse zmesi v intervalu od 170 µm do 430 µm. Za pet zmesi od sedmih je mediana velikost delcev blizu 200 µm (od 170 do 280 µm), medtem ko je za zmesi SF COOL in New Nutra TA mediana velikost delcev približno dvakrat večja, se pravi blizu 420 µm. Mediana velikost delcev je najmanjša za zmes HIG PWD 02, največja pa za zmes New Nutra TA. Iz koeficienta variance (CV) lahko razberemo, katere zmesi sestavljajo delci z bolj homogeno distribucijo velikost delcev. Razbrati je mogoče, da je velikost med delci najbolj podobna pri zmesi HIG PWD 01, kateri sledi HIG PWD 03. Kot najbolj heterogeni glede na velikost delcev, ki ju sestavljajo, sta se izkazali zmesi New Nutra TA in SF EXTRA.

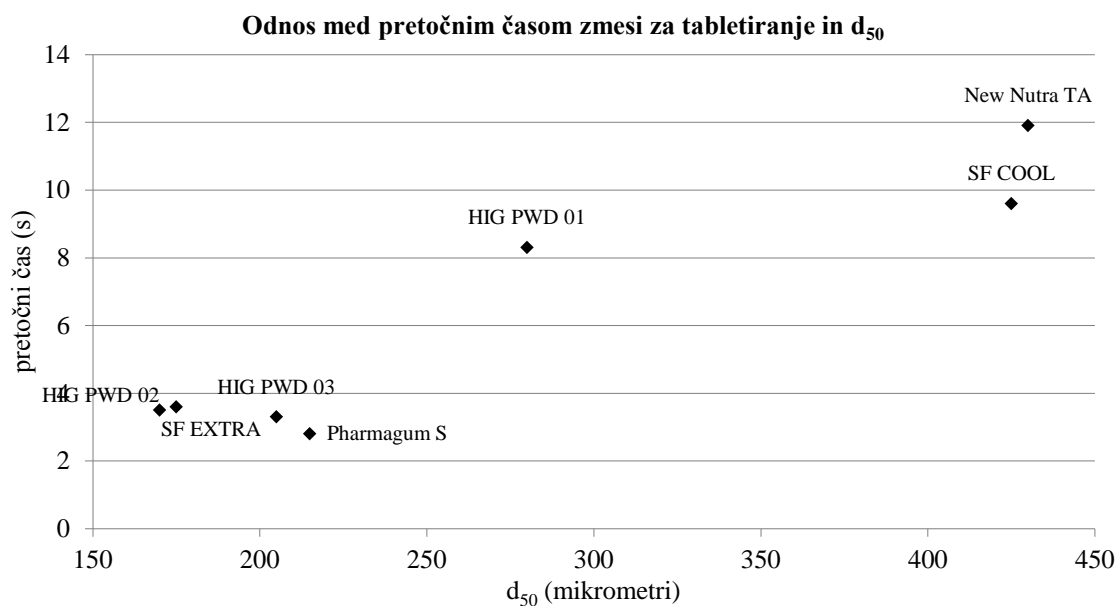
Slika 10 prikazuje vzorčna primera porazdelitve velikosti gumijastih podlag z najožjim ter najširšim intervalom porazdelitve velikosti delcev, tj. interval d_{84} - d_{16} , ki zajema 68 % vseh delcev, izraženih v masi in je uporabno merilo za oceno širine distribucije delcev.



Slika 10: primer ozkega (HIG PWD 03) in širokega (New Nutra TA) intervala d_{84} - d_{16}

Konkretnije omenjeni interval pri HIG PWD 03 znaša 210 μm , pri New Nutra TA pa 3,7-krat več, se pravi 775 μm , kar pomeni, da je podlaga HIG PWD 03 bolj homogena glede na velikost delcev od podlage New Nutra TA. Morda v veliki nehomogenosti delcev v podlagi New Nutra TA lahko iščemo razloge za to, da ima ta podlaga najslabše pretočne lastnosti. V poglavju Priloga je vključena še grafična predstavitev velikosti delcev vseh podlag (kumulativna porazdelitev velikosti delcev za vse podlage, slika 25), iz katere je vizualno razvidna velika razlika v velikosti delcev in distribuciji velikosti delcev, ki sestavljajo posamezne podlage. Poleg tega je v Prilogi vključena še frekvenčna porazdelitev velikosti delcev za vse podlage (slika 26).

Nato smo preverili, ali obstajajo zveze med velikostjo delcev in ostalimi lastnostmi materialov. Za opis velikosti delcev smo izbrali parameter d_{50} , ki smo ga razbrali iz krivulje kumulativne porazdelitve velikosti delcev. Preverili smo odnos med d_{50} in pretočnim časom.

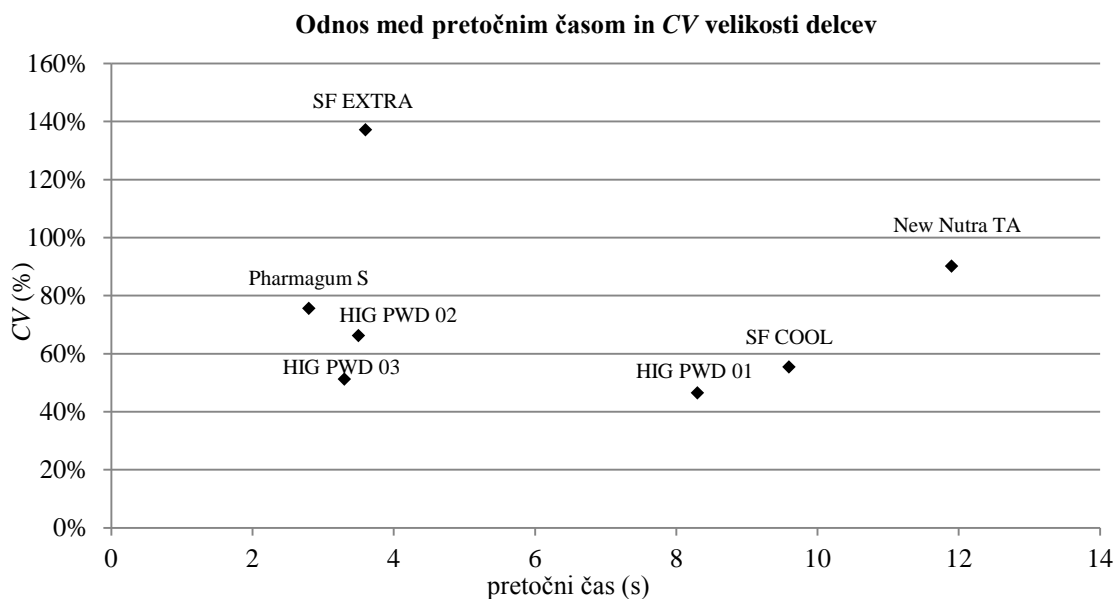


Slika 11: pretočni čas zmesi za tabletiranje v odvisnosti od d_{50}

Iz grafa pretočnega časa v odvisnosti od d_{50} je vidna pozitivna korelacija med omenjenima parametroma. Z naraščanjem parametra d_{50} pride tudi do podaljšanja pretočnega časa, kar je še posebej izrazito, ko velikost delcev preseže nekaj več kot 250 μm (slika 11). Glede na d_{50} imajo najboljše pretočni čas podlage PHARMAGUM S, HIG PWD 03, HIG PWD 02 in SF EXTRA, najslabšega pa ima podlaga New Nutra TA. Naše opažanje je presenetljivo, saj velja, da imajo večji delci načeloma boljši pretočni čas. Možna razlaga bi bila pojav eksperimentalne napake, ki se kaže kot slabši pretok večjih delcev skozi lij, ker smo za merjenje pretočnih časov uporabili lij s premajhno odprtino, saj velja, da mora biti razmerje med odprtino in velikostjo delcev za pravilne rezultate najmanj 1:20, kar pri odprtini 10 mm (tj. 10.000 μm) pomeni največjo velikost delcev 500 μm . Vrednosti d_{50} za New Nutra TA in SF COOL se torej tej velikosti delcev močno približata. Še ena možna razlaga pa bi bilo tudi dejstvo, da pretočni čas ni odvisen samo od d_{50} , ampak tudi od drugih neopredeljenih lastnosti delcev, npr. oblike (bolj okrogli tečejo hitreje) in morfologije delcev (bolj gladki tečejo hitreje).

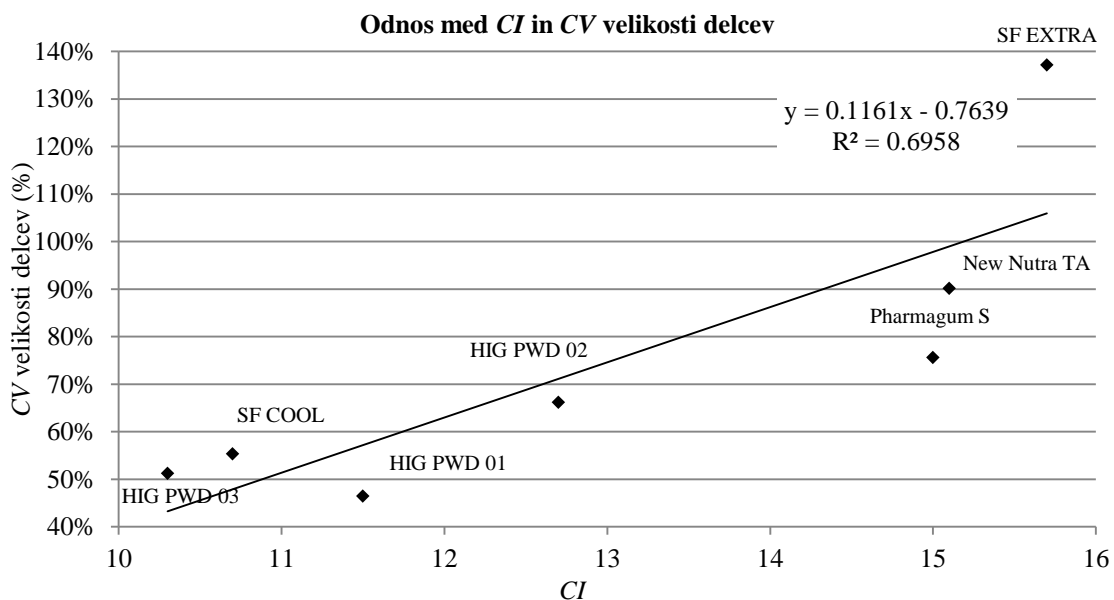
Nato smo d_{50} primerjali še z ostalima parametroma za opis pretočnih lastnosti: *HR* in *CI*, pri čemer nismo opazili korelacije.

Poleg tega smo preverili še, če obstajaja zveza s parametrom velikosti delcev *CV*, ki za razliko od parametra d_{50} ne opisuje velikosti delcev, ampak oceno širine distribucije 68 % mase praška. Preverili smo torej odnos med *CV* in pretočnim časom.



Slika 12: pretočni čas zmesi za tabletiranje v odvisnosti od CV

Iz grafa pretočnega časa in CV (slika 12) ni razvidno, da bi bila parametra kakorkoli povezana. To pomeni, da v našem primeru zveza med pretočnim časom in stopnjo homogenosti velikosti delcev v prašku ne obstaja. Nato smo CV primerjali še s CI, pri čemer smo opazili pozitivno zvezo iz katere je razvidno, da večja nehomogenost v velikosti delcev v preučevanem materialu pomeni večji CI oz. slabšo pretočnost (slika 13).



Slika 13: CI v odvisnosti od CV

V preglednici V na naslednji strani so predstavljeni rezultati meritev gostot gumijastih podlag in zmesi za tabletiranje.

Preglednica V – nasipna, zbita in prava gostota za gumijaste podlage in zmesi za tabletiranje (v g/cm³)

	HIG PWD 01	HIG PWD 02	HIG PWD 03	SF COOL	SF EXTRA	PHARMAGUM S	New Nutra TA
<i>nasipna z</i>	0,560	0,507	0,619	0,539	NP	0,713	0,507
<i>zbita z</i>	0,657	0,612	0,756	0,632	NP	0,831	0,636
<i>prava z</i>	1,345	1,346	1,351	1,341	NP	1,360	1,331
<i>nasipna p</i>	0,587	0,534	0,663	0,594	0,583	0,692	0,593
<i>zbita p</i>	0,663	0,609	0,741	0,665	0,692	0,805	0,700
<i>prava p</i>	1,349	1,347	1,355	1,344	1,343	1,370	1,322

Legenda: z – zmes, p – podlaga, NP – ni podatka

Iz preglednice V je razvidno, da so razlike med nasipnimi gostotami pri zmesih večje (največja je razlika med HIG PWD 02 in PHARMAGUM S, kjer HIG PWD 02 dosega 71 % gostote PHARMAGUM S) kot pa med pravimi gostotami zmesi (največja je razlika med New Nutra TA in PHARMAGUM S, kjer New Nutra TA dosega 98 % gostote PHARMAGUM S). Morebiten razlog za velike razlike v nasipni gostoti bi lahko bil v različni velikosti delcev in širini intervala porazdelitve velikosti delcev, saj to vpliva na razporeditev delcev pri polnjenju valja za merjenje nasipne gostote. Drugi razlog za večje razlike pri nasipni gostoti pa bi lahko bila večja možnost za napake v meritvah nasipne gostote in tudi večja velikost teh napak (pazljivost pri sipanju zmesi v valj, morebiten nehoten tresljaj ali udarec z valjem, ki se kaže v posedanju zmesi in manjši izmerjeni nasipni gostoti), kot pa je pri meritvi prave gostote (tu meritev za nas opravi naprava – helijev piknometar; pri tehtanju mase zmesi, ki jo damo v helijev piknometar pa je napaka tehtnice prav tako več velikostnih razredov manjša, kot pa je velikost napake, ki jo lahko vnesemo pri nepazljivem merjenju nasipne gostote). Zanimivo je tudi opažanje, da je v večini primerov dodatek Mg-stearata zmanjšal izmerjeno gostoto zmesi za tabletiranje v primerjavi z gostoto same gumijaste podlage.

S podatki, ki smo jih pridobili pri tabletiranju in meritvah tablet, smo najprej za vsako od zmesi za tabletiranje določili standardno deviacijo (*SD*) in relativno standardno deviacijo (*RSD*) mase tablet.

Preglednica VI – standardna deviacija in relativna standardna deviacija mase tablet

	HIG PWD 01	HIG PWD 02	HIG PWD 03	SF COOL	SF EXTRA	PHARMAGUM S	New Nutra TA
<i>SD (mg)</i>	5,79	7,13	13,54	18,00	6,57	6,95	9,00
<i>RSD (%)</i>	0,58	0,71	1,34	1,81	0,66	0,69	0,89

Legenda: *SD* – standardna deviacija, *RSD* – relativna standardna deviacija

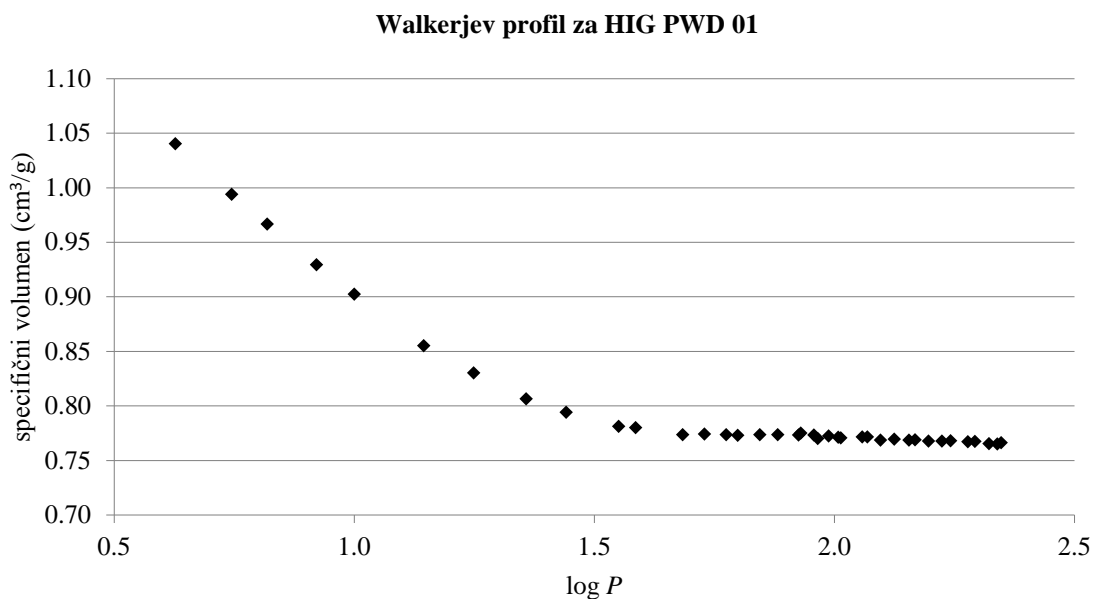
Iz preglednice VI je razvidno, da je do najmanjše variacije mase tablet prišlo pri zmeseh HIG PWD 01 in SF EXTRA. Do velike, in sicer približno dvakrat večje variacije v masi tablet pa je prišlo pri zmeseh HIG PWD 03 in SF COOL. Z obema parametroma smo želeli opisati variacijo mase tablet pri procesu tabletiranja; le-ta je namreč odvisna od pretočnih lastnosti zmesi. To torej pomeni, da smo največ težav pri doseganju ponovljivosti procesa tabletiranja dosegali pri zmeseh HIG PWD 03 in SF COOL, medtem ko je proces tabletiranja najbolj nemoteno potekal pri HIG PWD 01 in SF EXTRA.

Nato smo *SD* in *RSD* mase tablet primerjali z ostalimi parametri za opis pretočnih lastnosti: pretočnim časom in *CI*, pri čemer nismo opazili korelacije. Prav tako smo *SD* in *RSD* primerjali s parametri sejalne analize (*CV* in d_{50}), vendar tudi tu nismo opazili korelacije. *SD* in *RSD* variacije mase sta parametra, ki sta v proizvodnji najpomembnejša kot posredno merilo pretočnih lastnosti. Glede na to, da slabo korelirata z rezultati ostalih metod za določanje pretočnih lastnosti lahko zaključimo, da nobena od uporabljenih metod ne opisuje realnih pretočnih lastnosti popolnoma ustrezno.

KOMPRESIBILNOST

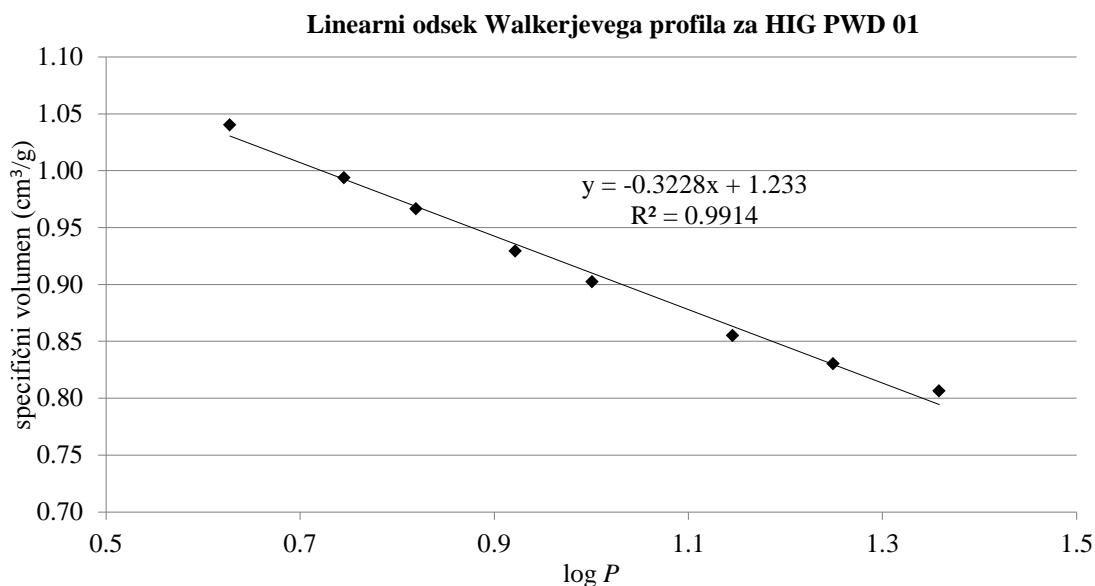
V preglednici VII (priloga) so predstavljene izračunane vrednosti logaritma tlaka stiskanja ($\log P$) in specifičnega volumna tablete (SVT), ki smo jih uporabili za izdelavo Walkerjevega profila (slika 14 in 15).

Sliki 14 in 15 prikazujeta primer krivulje specifičnega volumna tablete v odvisnosti od $\log P$ (Walkerjev profil) ter linearni odsek iste krivulje, iz katerega smo lahko s pomočjo linearne regresije pridobili enačbo premice ter iz koeficientov enačbe premice razbrali Walkerjev koeficient.



Slika 14: primer grafa specifičnega volumna tablete v odvisnosti od log P za HIG PWD 01

Iz slike 14 je razvidno, da je profil od začetka pa do vrednosti log P približno 1,5 (tj. tlak blizu vrednosti 30 MPa) linearen, nato se spremeni koeficient naklona te premice, temu pa spet sledi linearen profil, ki je skoraj vzporeden z abscisno osjo. To kaže, da se v tem delu poroznost skoraj ne spreminja več in je konstantna, kar kaže na to, da smo dosegli ničelno poroznost. Pri vrednostih tlaka nad 30 MPa ne prihaja več do deformacije, zato nas meritve v tem območju ne zanimajo. Meritve so smiselne v prvem delu profila, tj. do tlaka blizu vrednosti 30 MPa, zato bomo obravnavano interesno območje tlakov pri analizi Walkerjevega profila zožali na območje do vrednosti tlaka 30 MPa.



Slika 15: del linearnega odseka iz slike 14, s katerim smo lahko izračunali Walkerjev koeficient za HIG PWD 01

Pri zožanem interesnem območju smo z metodo linearne regresije dobili dobro vrednost linearne korelacije ($R^2 = 0,9914$).

V preglednici VIII so navedeni rezultati Walkerjeve analize za vse zmesi oz. podlage in primerjalne vrednosti w' za nekaj izbranih materialov, ki se uporabljajo pri direktnemu stiskanju (12).

Preglednica VIII – rezultati Walkerjeve analize in literaturne vrednosti nekaterih materialov (12)

	w' (%)	R^2
HIG PWD 01	32,3	0,9914
HIG PWD 02	40,7	0,9757
HIG PWD 03	33,8	0,9907
SF COOL	26,1	0,9882
SF EXTRA	35,0	0,9872
Pharmagum S	26,1	0,9911
New Nutra TA	18,2	0,9744
Avicel[®] PH 200	38,9	0,9832
koruzni škrob	44,7	0,9903
Pharmatose[®] DCL-11	23,2	0,9978
Bekapress[®]	19,8	0,9992

Legenda: w' – Walkerjev koeficient; R^2 – ocena korelacije

Iz vrednosti Walkerjevega koeficienta v preglednici VIII je razvidno, da je najbolj stisljiva zmes HIG PWD 02 z največjo vrednostjo koeficienta w' 40,7 %, tej sledi zmes SF EXTRA

z vrednostjo 35,0 %, še manj so stisljive zmesi **HIG PWD 01**, **HIG PWD 03**, **Pharmagum S** in **SF COOL** (zadnji imata obe vrednosti 26,1 %), najslabše pa je stisljiva zmes **New Nutra TA** z vrednostjo w' 18,2 %, kar je več kot polovico manj od najbolj stisljive zmesi 40,7 %. Če vzamemo kot primer obe skrajni vrednosti w' , to pomeni, da se pri 10-kratnem povečanju tlaka stiskanja zmesi **HIG PWD 02** volumen zmanjša za 40,7 %, medtem ko se zmesi **New Nutra TA** volumen zmanjša le za 18,2 %. V prilogi so v sliki 27 grafično predstavljeni Walkerjevi profili za vse podlage.

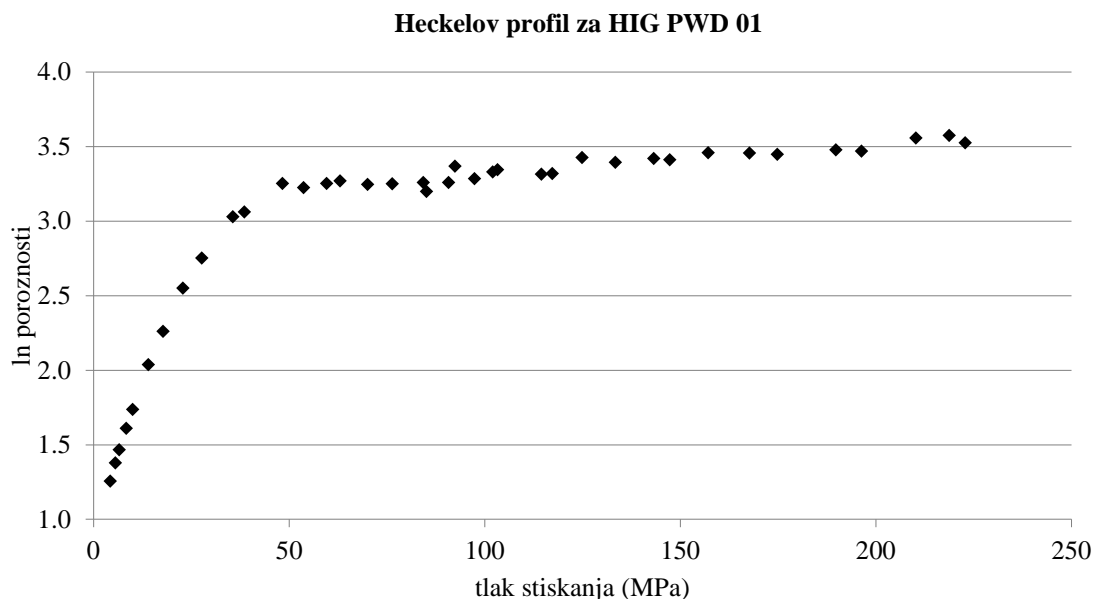
Če vrednosti w' postavimo v kontekst in jih primerjamo z znanimi literaturnimi vrednostmi za druge snovi (preglednica VIII), ugotovimo, da vrednosti w' variirajo od 44,7 % za koruzni škrob (eno izmed najbolj plastičnih farmacevtskih polnil) do 19,8 % za **Bekapress®**, ki je anorganska sol kalcijevega hidrogenfosfata (eno izmed najmanj plastičnih farmacevtski polnil). Glede na literaturne vrednosti lahko opazimo, da je plastičnost obravnavanih gumijastih podlag zelo heterogena. Po eni strani se določene gumijaste podlage obnašajo zelo plastično (npr. **HIG PWD 01**, **02**, **03**, **SF EXTRA**), druge srednje plastično (npr. **SF COOL**, **Pharmagum S**), ena pa izredno neplastično (**New Nutra TA**). Po drugi strani je treba poudariti, da je tlak (cca 30 MPa), pri katerem skoraj vse gumijaste podlage dosežejo ničelno poroznost, zelo majhen, kar po drugi strani nakazuje na njihovo na splošno veliko deformabilnost oz. plastičnost.

Iz rezultatov smo poskušali oceniti, kako na w' vpliva menjava sorbitola z izomaltom (teh dveh snovi je v zmesih procentualno največ), vendar smo natančne podatke za vsebnost teh dveh snovi imeli le za štiri podlage od sedmih. Iz vrednosti w' za te štiri podlage (**HIG PWD 02**, **HIG PWD 03**, **SF COOL** in **SF EXTRA**) pa ne moremo zaključiti, da bi zamenjava sorbitola z izomaltom imela kakršenkoli vpliv na vrednost koeficienta w' . Seveda pa bi za preučitev dejanskega vpliva take zamenjave morali preskus izvesti tako, da bi v vsaki od komercialnih zmesi sorbitol zamenjali z izomaltom (in obratno) in primerjali dobljene Walkerjeve koeficiente.

V preglednici IX (priloga) so predstavljene izračunane vrednosti tlaka stiskanja (TS) in naravnega logaritma poroznosti tablete (\ln por.), ki smo jih uporabili za izdelavo Heckelovega profila (slika 16 in 17).

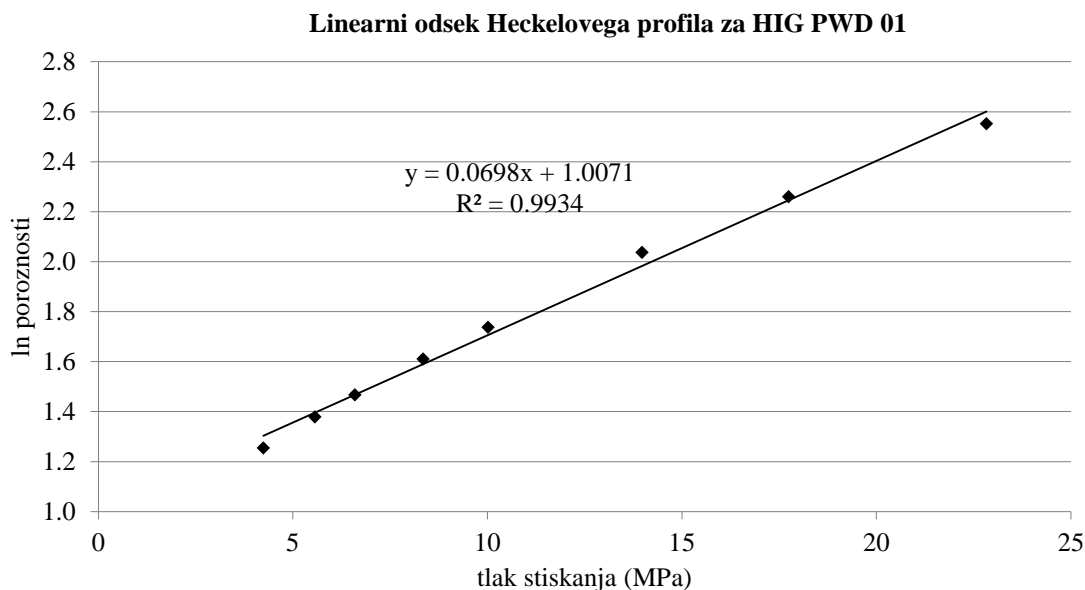
Sliki 16 in 17 prikazujeta primer krivulje naravnega logaritma poroznosti tablete v odvisnosti od tlaka stiskanja ter linearni odsek iste krivulje, iz katerega smo lahko s

pomočjo linearne regresije pridobili enačbo premice ter iz koeficientov enačbe premice razbrali Heckelov koeficient.



Slika 16: primer grafa ln poroznosti v odvisnosti od tlaka stiskanja za zmes HIG PWD 01

Iz slike 16 je razvidno, da je profil od začetka pa do velikosti tlaka stiskanja približno 35 MPa linearen, nato se spremeni koeficient naklona te premice, temu pa spet sledi linearen profil, ki ima majhen naklon oz. je skoraj vzporeden z abscisno osjo. To kaže, da se v tem delu naravni logaritem poroznosti skoraj ne spreminja več in je konstanten, kar kaže na to, da smo dosegli ničelno poroznost, kar je skladno tudi z opažanji na Walkerjevih profilih. Pri vrednostih tlaka nad 35 MPa ne prihaja več do deformacije, zato nas meritve v tem območju ne zanimajo. Meritve so smiselne v prvem delu profila, tj. do tlaka blizu vrednosti 35 MPa, zato bomo obravnavano interesno območje tlakov pri analizi Heckelovega profila zožali na območje do vrednosti tlaka 35 MPa.



Slika 17: del linearnega odseka iz slike 16, s katerim smo lahko izračunali Heckelov koeficient za HIG PWD 01

Pri zožanem interesnem območju smo z metodo linearne regresije dobili dobro vrednost linearne korelacije ($R^2 = 0,9934$).

V preglednici X so navedeni rezultati Heckelove analize za vse zmesi oz. podlage in primerjalne literaturne vrednosti mejnega tlaka plastične deformacije za nekaj izbranih materialov, ki se uporabljajo pri direktnemu stiskanju (12).

Preglednica X – rezultati Heckelove analize in literaturne vrednosti nekaterih materialov (12)

	K (MPa ⁻¹)	R^2	P_y (MPa)
HIG PWD 01	0,0698	0,9934	14,3
HIG PWD 02	0,0837	0,9819	11,9
HIG PWD 03	0,0759	0,9892	13,2
SF COOL	0,0880	0,9911	11,4
SF EXTRA	0,0774	0,9911	12,9
Pharmagum S	0,0439	0,9946	22,8
New Nutra TA	0,0600	0,9523	16,7
Avicel® PH 200	0,0104	0,9832	96,6
koruzni škrob	0,0071	0,9853	141,2
Pharmatose® DCL-11	0,0054	0,9861	185,2
Bekapress®	0,0014	0,9923	714,1

Legenda: K – Heckelov koeficient; R^2 – ocena korelacije; P_y – mejni tlak plastične deformacije

Iz vrednosti Heckelovih koeficientov v preglednici X je razvidno, da je najbolj stisljiva zmes SF COOL z največjo vrednostjo koeficienta K 0,0880 in najmanjšo vrednostjo mejnega tlaka plastične deformacije (P_y) 11,4 MPa. Podobno nizke vrednosti P_y imajo še

HIG PWD 02, SF EXTRA, HIG PWD 03 in HIGPWD 01 z vrednostjo 14,3 MPa. Vse omenjene podlage imajo P_y med 11,4 in 14,3 MPa, zato jih lahko obravnavamo kot podobno dobro stisljive. Tej skupini sledi New Nutra TA s P_y 16,7 MPa, daleč najslabše pa je stisljiva zmes Pharmagum S z vrednostjo P_y 22,8 MPa, kar je enkrat večji tlak od najbolj stisljive zmesi s P_y 11,4 MPa. Če vzamemo kot primer obe skrajni vrednosti P_y , to pomeni, da pri najbolj stisljivi snovi SF COOL do plastične deformacije pride pri 2-krat manjšem tlaku kot pri najmanj stisljivi snovi Pharmagum S. V prilogi so v sliki 28 grafično predstavljeni Heckelovi profili za vse podlage.

Če vrednosti P_y postavimo v kontekst in jih primerjamo z znanimi vrednostmi za druge snovi (preglednica X), ugotovimo, da gre pri vseh zmesih za izjemno dobro stisljive materiale, pri katerih pri najbolj stisljivi od njih pride do plastične deformacije pri približno 8-krat manjšem tlaku, kot pa npr. pri primerjalnemu materialu Avicel[®] PH 200, ki ima med izbranimi primerjalnimi materiali najmanjši mejni tlak plastične deformacije. Tudi Pharmagum S, ki ima med obravnavanimi materiali največji mejni tlak plastične deformacije, je še vedno več kot 4-krat bolj stisljiv od najbolj stisljivega primerjalnega materiala Avicel[®] PH 200. Če pa obravnavane zmesi primerjamo z najmanj stisljivim od primerjalnih materialov, ugotovimo, da je Bekapress približno 30-krat do 60-krat manj stisljiv od obravnavanih zmesi. Zaključimo lahko, da rezultati Heckelove analize nakazujejo na to, da so preiskovane gumijaste podlage izjemno dobro stisljive oz. plastične v primerjavi z drugimi pogosto uporabljanimi farmacevtskimi polnili. Opazili smo tudi, da je pri Heckelovi analizi linearnost slabša kot pri Walkerjevi analizi, še posebej pa izstopa vrednost linearnosti pri zmesi New Nutra TA, zato je treba to upoštevati pri oceni zanesljivosti prikazanih rezultatov.

Poskušali smo oceniti, kako na P_y vpliva menjava sorbitola z izomaltom (teh dveh snovi je v zmesih procentualno največ). Iz vrednosti P_y za 4 podlage s podatki o vsebnosti sorbitola ali izomalta (HIG PWD 02, 03, SF COOL in SF EXTRA) ni razvidno, da bi zamenjava sorbitola z izomaltom imela kakršenkoli vpliv na velikost P_y .

Na zgoraj opisani način smo torej dobili rezultate Walkerjeve in Heckelove analize za vse podlage. Sledila je še nanoindentacija, rezultati so zbrani v preglednici XI poleg dodanih primerjalnih vrednosti za nekaj izbranih farmacevtskih materialov (27, 40).

Preglednica XI – rezultati nanoindentacije in literaturne vrednosti nekaterih materialov (27, 40)

	$E \pm SD$ (GPa)	$H \pm SD$ (MPa)
HIG PWD 01	1,69 ± 0,79	13,1 ± 7,6
HIG PWD 02	1,14 ± 0,58	14,5 ± 6,9
HIG PWD 03	2,22 ± 0,36	17,0 ± 6,4
SF COOL	1,14 ± 0,46	18,9 ± 5,4
SF EXTRA	1,82 ± 1,3	17,0 ± 8,8
Pharmagum S	3,58 ± 1,9	36 ± 16
New Nutra TA	1,13 ± 0,36	12,0 ± 2,5
HPMC 4KM	0,6 ± 0	130 ± 10
PEO N60K	1,9 ± 0,5	90 ± 50
koruzni škrob	2,9 ± 0,3	225 ± 13
Avicel® PH 200	6,3 ± 0,8	399 ± 58
nifedipin α	12,3 ± 5,0	560 ± 410
Pharmatose® DCL-11	17,5 ± 1,4	912 ± 149
famotidin A	19,5 ± 0,4	1340 ± 230
Bekapress®	30,8 ± 2,5	917 ± 257

Legenda: E – Youngov modul; H – vtisna trdnost; NP – ni podatka

Iz rezultatov nanoindentacije lahko dobimo vpogled v prožnost in plastičnost preučevanih snovi. Youngov modul oz. E je merilo togosti, kjer nižja vrednost nakazuje večjo prožnost in obratno. Vtisna trdnost oz. H je merilo plastičnosti, njene majhne vrednosti nakazujejo veliko plastičnost in obratno. Iz vrednosti vtisne trdnosti (H) v preglednici XI je razvidno, da v skupino z največjimi vrednostmi oz. najmanjšo plastičnostjo sodijo Pharmagum S z največjo vrednostjo H 36 MPa, sledi SF COOL z največjo vrednostjo H 18,9 MPa, pa tudi zmesi HIG PWD 03 in SF EXTRA. Nekoliko manjšo trdnost in večjo plastičnost izkazujeta HIG PWD 02, in HIG PWD 01 z vrednostma H od 13,1 do 14,5 MPa. Najbolj plastična je bila New Nutra TA, ki ima vrednosti H 12,0 MPa. Če dobljene vrednosti obravnavanih materialov primerjamo z literaturnimi podatki za nekatere druge snovi, ugotovimo, da so obravnavani materiali manj trdni in bistveno bolj deformabilni. V primerjavi z zdravilnimi učinkovinami in pomožnimi snovmi, ki se uporabljajo pri direktnemu stiskanju, so materiali približno 5 do 70-krat manj trdni.

Iz vrednosti Youngovega modula v preglednici XI je razvidno, da je najbolj toga (najmanj prožna) zmes Pharmagum S z največjo vrednostjo koeficienta E 3,58 GPa, tej sledita zmesi HIG PWD 03 in SF EXTRA z vrednostma 2,22 GPa in 1,82 GPa, še manj je toga zmes HIG PWD 01, medtem ko so najmanj toge (in po tem parametru tudi podobne) zmesi HIG

PWD 02, SF COOL in New Nutra TA, ki imajo vrednosti med 1,13 in 1,14 GPa. Če dobljene vrednosti obravnavanih materialov primerjamo z literaturnimi podatki za nekatere druge snovi, lahko ugotovimo, da so materiali vse prej kot togi. V primerjavi z zdravilnimi učinkovinami in pomožnimi snovmi, ki se uporabljajo pri direktnemu stiskanju, so materiali približno 10 do 30-krat manj togi oz. bolj prožni (deformacijske lastnosti primerljive PEO (polietilenoksid)).

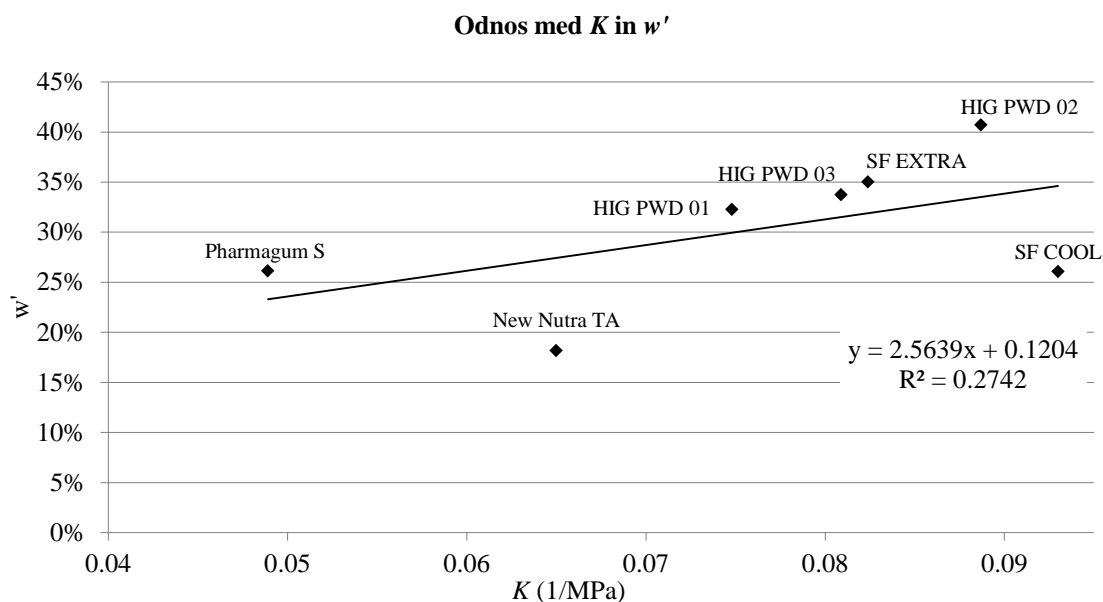
Sledil je pregled in primerjava rezultatov, ki smo jih dobili z omenjenimi tremi metodami (Heckel, Walker in nanoindentacija). Rezultati so predstavljeni v preglednici XII.

Preglednica XII – rezultati Heckelove analize, Walkerjeve analize in nanoindentacije

	K (MPa ⁻¹)	P_y (MPa)	w' (%)	$E \pm SD$ (GPa)	$H \pm SD$ (MPa)
HIG PWD 01	0,0698	14,3	32,3	1,69 ± 0,79	13,1 ± 7,6
HIG PWD 02	0,0837	11,9	40,7	1,14 ± 0,58	14,5 ± 6,9
HIG PWD 03	0,0759	13,2	33,8	2,22 ± 0,36	17,0 ± 6,4
SF EXTRA	0,0774	12,9	35,0	1,82 ± 1,30	17,0 ± 8,8
SF COOL	0,0880	11,4	26,1	1,14 ± 0,46	18,9 ± 5,4
New Nutra TA	0,0600	16,7	18,7	1,13 ± 0,36	12,0 ± 2,5
Pharmagum S	0,0439	22,8	26,1	3,58 ± 1,9	36 ± 16

Legenda: K – Heckelov k ; P_y – mejni tlak plastične deformacije; w' – Walkerjev k ; E – Youngov modul; H – vtisna trdnost

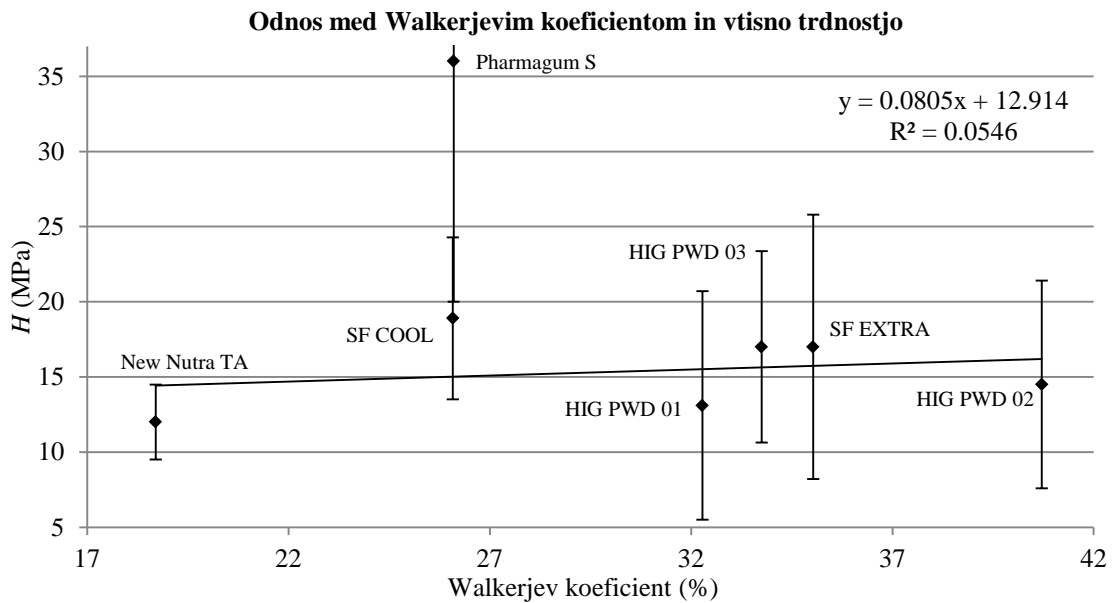
Najprej smo primerjali rezultate Heckelove in Walkerjeve analize, in sicer w' in Heckelov koeficient K , saj oba opisujeta plastičnost snovi. Poleg tega obstajajo literaturni viri, ki potrjujejo, da ta dva parametra lahko korelirata med seboj (12). Iz slike 18 vidimo, da zelo jasne korelacije med parametroma ni, lahko pa bi rekli, da je v našem primeru pozitiven trend med preučevanima parametroma.



Slika 18: primerjava med K in w'

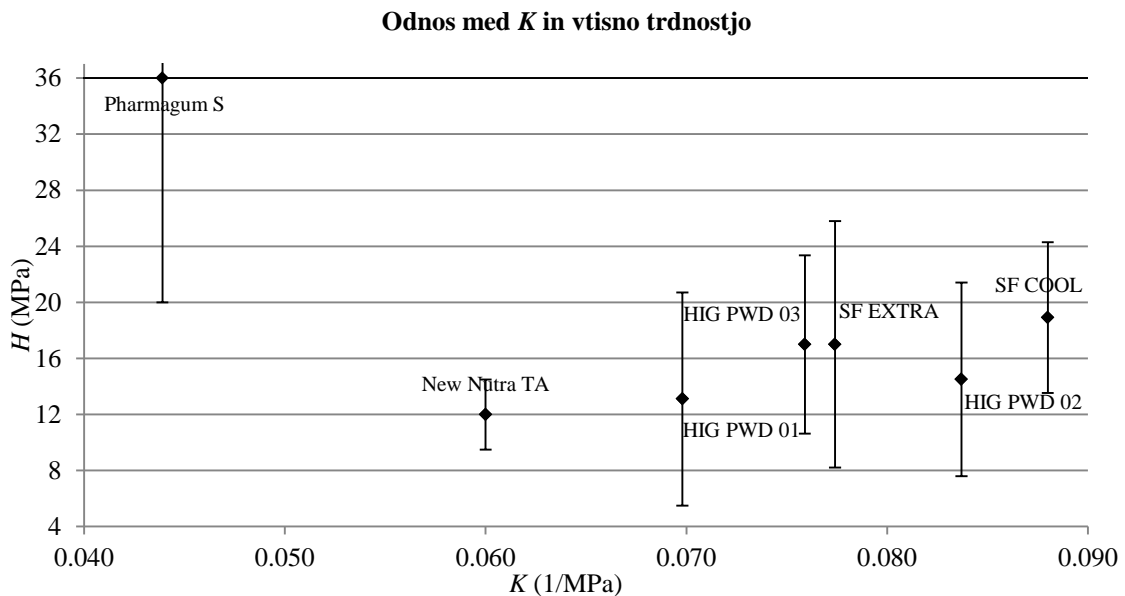
Parameter w' smo nato primerjali še z drugim parametrom Heckelove analize (P_y), pri čemer smo pričakovano dobili podobno zvezo.

Sledila je primerjava rezultatov mehanskih lastnosti na razsežnostnem nivoju z rezultati nanoindentacije, ki nam podajajo mehanske lastnosti na nm nivoju. Najprej smo primerjali rezultate Walkerjeve analize z rezultati nanoindentacije, in sicer w' in vtisno trdnost H , saj oba opisujeta plastičnost snovi in obstaja literatura, ki potrjuje, da ta dva parametra lahko korelirata med seboj (27). Iz slike 19 vidimo, da med temi rezultati v našem primeru ni jasne korelacije (pri izračunu R^2 smo izločili Pharmagum S, ki se obnaša drugače od ostalih 6 materialov iz skupine). Pravzaprav se zdi, kot da Walkerjev model dobro loči med različno plastičnostjo preizkušanih snovi, medtem ko rezultati vtisne trdnosti nakazujejo na zelo podobno plastičnost vseh preizkušanih gumijastih podlag.



Slika 19: primerjava Walkerjevega koeficienta in vtisne trdnosti

Sledila je primerjava rezultatov Heckelove analize z rezultati nanoindentacije, in sicer smo primerjali K in vtisno trdnost H , saj oba opisujeta plastičnost snovi in obstaja literatura, ki potrjuje, da ta dva parametra korelirata med seboj (27). Iz slike 20 vidimo, da med temi rezultati v našem primeru ni zelo jasne korelacije.

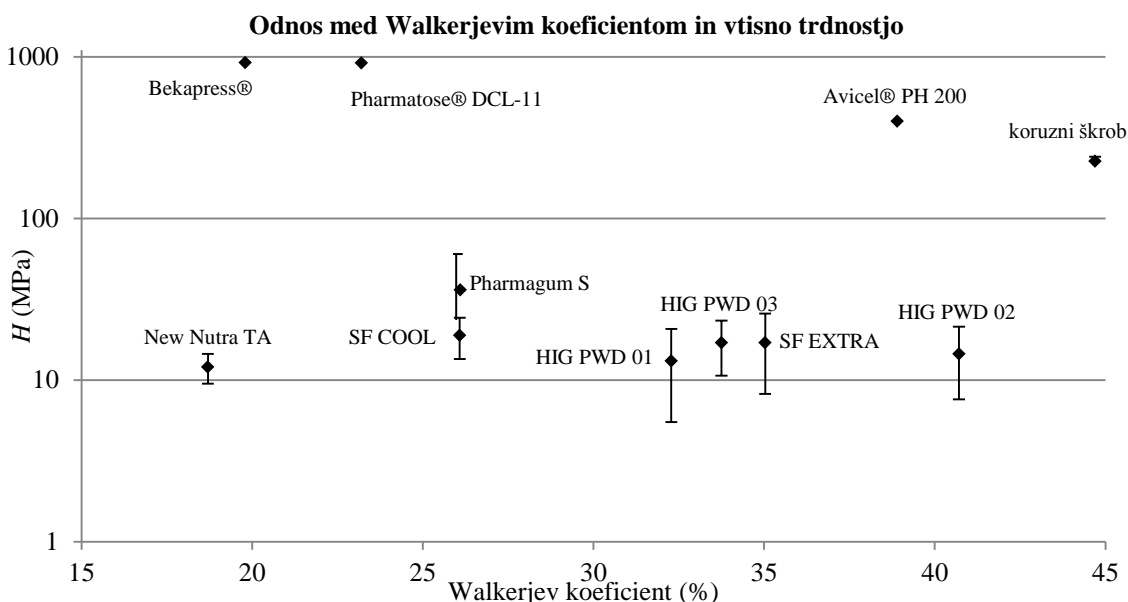


Slika 20: primerjava Heckelovega koeficienta in vtisne trdnosti

Ob primerjavi zgornjih rezultatov smo ugotovili, da imamo za korelacije med različnimi parametri za merjenje plastičnosti na voljo le 7 točk, hkrati pa nam rezultati nanoindentacije kažejo veliko sipanje, saj gre pri gumijastih podlagah za heterogene

večkomponentne sisteme. Za pridobitev mehanskih lastnosti na nivoju delca namreč konico vtisnemo v mali del delca, pri čemer na končni rezultat bistveno vpliva to, ali smo vtis naredili na gumijasto osnovo ali na kakšno drugo komponento v gumijasti podlagi. Tudi primerjava med rezultati Heckelovega in Walkerjevega modela ni dala uporabnih zaključkov. Po eni strani rezultati Heckelovega modela in nanoindentacije nakazujejo zelo veliko splošno plastičnost preizkušanih gumijastih podlag, nasprotno pa rezultati Walkerjevega modela govorijo, da gre za izrazito heterogeno skupino snovi, od katerih se nekatere obnašajo zelo plastično, druge zelo neplastično. Zato smo se odločili še za prikaz rezultatov skupaj z literaturno znanimi vrednostmi pogosto uporabljenih farmacevtskih polnil.

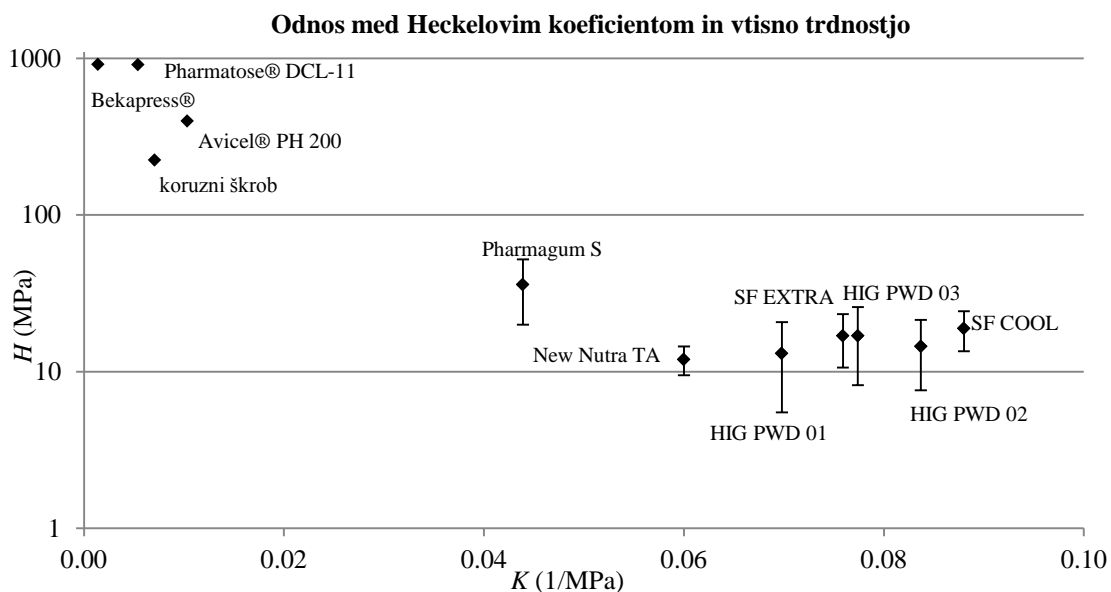
Spodnja slika 21 prikazuje rezultat primerjave vrednosti Walkerjevega koeficienta in vtisne trdnosti tako za preučevane gumijaste podlage kot za nekatere druge pogosto uporabljane farmacevtske pomožne snovi. Walkerjev koeficient za gumijaste podlage variira od 18,7 % do 40,7 %. To območje sovpada z intervalom plastičnosti od najbolj plastičnih farmacevtskih polnil (npr. Avicel® PH 200 in koruzni škrob) do najmanj plastičnih polnil kot je npr. Bekapress®. Po drugi strani vtisna trdnost nakazuje, da je plastičnost preučevanih gumijastih podlag več velikostnih razredov večja od vseh drugih polnil.



Slika 21: primerjava Walkerjevega koeficienta in vtisne trdnosti

Podobno primerjavo smo naredili tudi za Heckelov koeficient in vtisno trdnost, kar je prikazano na sliki 22. Rezultati Heckelovega koeficienta (K) kažejo, da sicer obstajajo

razlike med plastičnostjo preučevanih podlag, vendar so vse podlage več velikostnih razredov bolj plastične od drugih pogosto uporabljenih farmacevtskih polnil. Podobno so gumijaste podlage grupirane glede na vtisno trdnost.



Slika 22: primerjava Heckelovega koeficienta in vtisne trdnosti

Iz zgoraj zapisanega vidimo, da vtisna trdnost in Heckelov koeficient podajata podobno sporočilo o izraziti plastičnosti preučevanih materialov. To dejstvo dodatno potrjuje zelo majhen tlak (do cca 40 MPa), pri katerem dosežemo skoraj ničelno poroznost pri Heckelovem profilu. Walkerjev koeficient kaže drugačne rezultate, zato ugotavljamo, da Walkerjev model ni primeren za opis mehanskih lastnosti izrazito gumijastih materialov, saj nezanesljivo opisuje deformacijski mehanizem preučevanih gumijastih podlag.

Kot je razvidno iz preglednice XII na prejšnjih straneh, smo z analizo na nivoju delcev poleg vtisne trdnosti pridobili še druge podatke, med drugim Youngov modul, ki opisuje prožnost snovi. Primerjali smo podatke, ki opisujejo elastično deformacijo materialov med obremenitvjo, kot sta indeks elastične relaksacije in Youngov modul. Preglednica XIII spodaj podaja vrednosti Youngovega modula in indeksa elastične relaksacije za obravnavane materiale in izbrane referenčne materiale (12).

Preglednica XIII – rezultati indeksa ER in Youngovega modula (merili prožnosti) ter literaturne vrednosti nekaterih materialov (12)

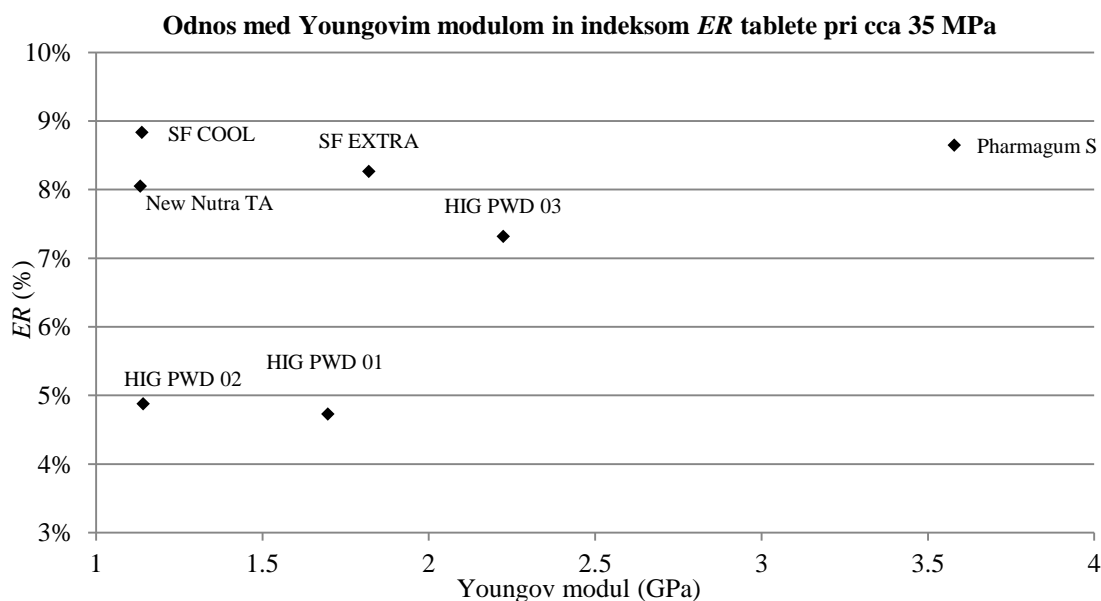
	ER^1 (%)	ER^2 (%)	ER^3 (%)	E (GPa)
HIG PWD 01	3,58	4,73	NP	1,69
HIG PWD 02	4,38	4,88	NP	1,14
HIG PWD 03	6,01	7,32	NP	2,22
SF EXTRA	7,45	8,27	NP	1,82
SF COOL	7,18	8,83	NP	1,13
New Nutra TA	6,66	8,05	NP	1,13
Pharmagum S	7,20	8,65	NP	3,58
koruzni škrob	NP	NP	15,7	2,9
Avicel[®] PH 200	NP	NP	8,0	6,3
Pharmatose[®] DCL-11	NP	NP	4,2	17,5
Bekapress[®]	NP	NP	3,5	30,8

Legenda: ER^1 – indeks ER pri 10 MPa; ER^2 - indeks ER pri 35 MPa; ER^3 - indeks ER pri 50 MPa; E – Youngov modul; NP – ni podatka

Iz preglednice XIII je razvidno, da je po vrednosti indeksa elastične relaksacije najbolj prožen od obravnavanih materialov SF COOL, ki ima vrednost ER^2 8,83 %, sledijo pa mu Pharmagum S z vrednostjo 8,65 %, SF EXTRA z vrednostjo 8,27 % in New Nutra TA z vrednostjo 8,05 %. Vse te štiri podlage lahko obravnavamo kot približno enake in najbolj prožne od preučevanih. Nekoliko nižjo prožnost izkazuje HIG PWD 03, bistveno nižjo in hkrati med seboj podobno prožnost imata podlagi HIG PWD 02 in HIG PWD 01, ki imata vrednost ER^2 skoraj pol manjšo (4,88 % in 4,73 %). Skoraj enak trend razporeditve prožnosti je viden pri merjenju indeksa elastične relaksacije pri tlaku stiskanja 10 MPa (ER^1). Vrednost indeksa ER smo določali pri dveh tlakih stiskanja, saj je vrednost ER lahko odvisna od največjega tlaka, pri katerem stisnemo tableto. Čeprav smo v našem primeru merili indeks ER pri 10 MPa in 35 MPa (se pravi pri nekem tlaku in pri približno 4-krat večjem tlaku), se je vrednost indeksa ER povečala v povprečju le za 20 % in ne npr. za 4-krat. Iz tega razloga menimo, da je primerjava z vrednostmi indeksa ER za referenčne izbrane materiale vseeno smiselna, čeprav so bile vrednosti ER v tem primeru merjene še pri približno 1,5-krat večjem tlaku (cca 50 MPa). Primerjava z indeksom ER pogosto uporabljenih farmacevtskih polnil kaže, da imajo preučevane gumijaste podlage srednjo do veliko prožnost v območju od npr. laktoze (Pharmatose[®] DCL-11; ER 4,2 %) do mikrokristalne celuloze (Avicel[®] PH 200; ER 8,0 %).

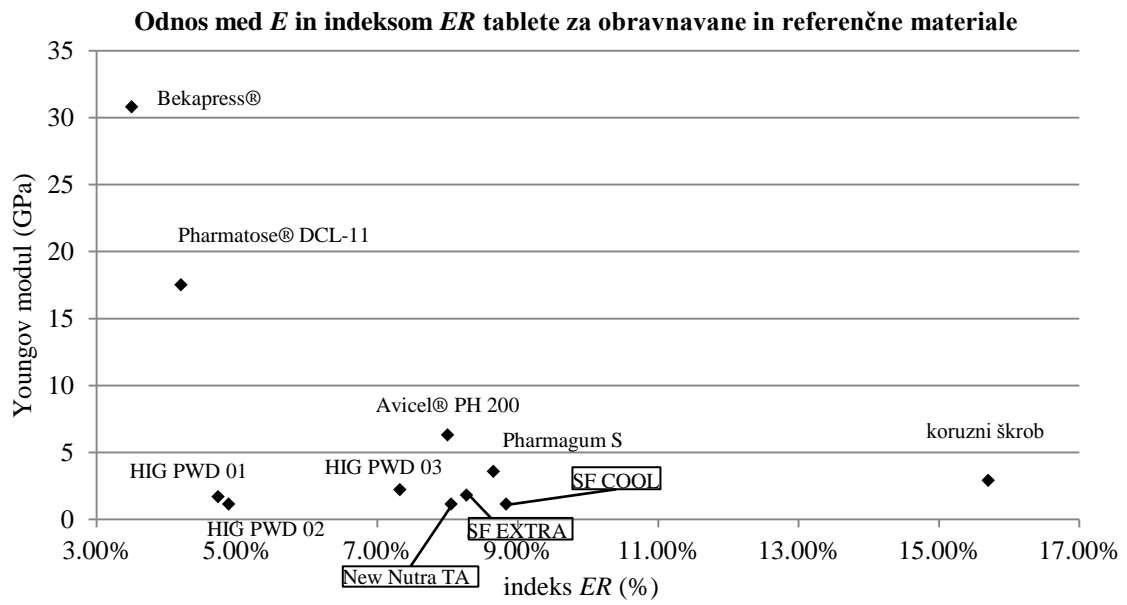
Če pa materiale ocenjujemo po vrednosti Youngovega modula, pa so rezultati drugačni. Skupino najbolj prožnih podlag predstavljajo snovi New Nutra TA, SF COOL in HIG

PWD 02, precej manj prožni so HIG PWD 01, SF EXTRA in HIG PWD 03, večkrat manj prožen pa je Pharmagum S. Slika 23 prikazuje primerjavo obeh parametrov prožnosti, torej Youngovega modula in indeksa elastične relaksacije pri tlaku stiskanja 35 MPa. Kot je razvidno iz slike, pričakovana korelacija, da bo Youngov modul manjši za bolj prožne snovi (manjši ER^2), ni razvidna. Želeli smo ugotoviti, kateri od obeh parametrov prožnosti bolje opisuje preučevane gumijaste podlage, zato smo parametra primerjali še z znanimi literaturnimi referenčnimi vrednostmi (12).



Slika 23: primerjava Youngovega modula in indeksa elastične relaksacije pri 35 MPa (ER^2)

Slika 24 prikazuje primerjavo vrednosti Youngovega modula in indeksa elastične relaksacije obravnavanih materialov pri 35 MPa in izbranih referenčnih materialov pri 50 MPa. Gledano na Youngov modul so vse obravnavane gumijaste podlage bolj prožne od vseh ostalih farmacevtskih polnil, le koruzni škrob ima primerljivo veliko prožnost. Glede na indeks elastične relaksacije pa se preučevane podlage obnašajo podobno prožno kot večina ostalih farmacevtskih polnil in hkrati bistveno manj prožno od koruznega škroba. Iz vrednosti $\ln \varepsilon$ iz prilog lahko izračunamo poroznost pri zelo velikih tlakih stiskanja, kjer lahko predvidevamo, da je med obremenitvijo poroznost znašala približno nič. Pri elastični relaksaciji se poroznost poveča premo sorazmerno z indeksom elastične relaksacije, zato lahko velikostne razrede teh dveh vrednosti primerjamo. Poroznost preučevanih podlag pri velikih tlakih stiskanja je znašala od 1,5 do 6,0 %, kar je okvirno primerljivo z velikostnim razredom indeksa ER , zato se zdi, da le-ta bolje opisuje prožnost preučevanih gumijastih podlag.



Slika 24: primerjava Youngovega modula in indeksa ER za obravnavane in izbrane referenčne materiale

5. SKLEP

V sklopu izdelave diplomske naloge smo med preučevanjem mehanskih lastnosti gumijastih podlag prišli do naslednjih ugotovitev:

SPLOŠNO

- parametri pretočnih lastnosti: na osnovi pretočnih časov podlag smo sklepali na slabo pretočnost preučevanih materialov, čeprav sta *CI* in *HR* napovedovala dobre pretočne lastnosti. Po dodatku drsila se je splošno ujemanje med pretočnim časom ter *CI* in *HR* izboljšalo. Na osnovi vrednosti *CI* in *HR* so pretočne lastnosti binarnih zmesi gumijastih podlag in drsila (Mg-sterat) opredeljene kot zmerne;
- med d_{50} in pretočnim časom smo določili presenetljivo zvezo, saj na splošno velja, da imajo večji delci boljši pretočni čas, mi pa smo ugotovili obratno. To pripisujemo temu, da pretočne lastnosti niso odvisne samo od velikosti delcev, ampak tudi od morfologije delcev;
- opazili smo pozitivno zvezo med *CI* in *CV* pri čemer je razvidno, da večja nehomogenost v velikosti delcev v preučevanem materialu pomeni večji *CI* oz. slabšo pretočnost;

PLASTIČNOST

- po Walkerjevem modelu je plastičnost preučevanih gumijastih podlag izredno široka, od zelo plastičnih podlag (npr. HIG PWD 02) do zelo neplastičnih podlag (npr. New Nutra TA). Interval izmerjene plastičnosti pokriva širok spekter polnil, ki jih uporabljamo pri izdelavi zdravil;
- po Heckelovem modelu se vse preizkušene gumijaste podlage obnašajo bistveno bolj plastično v primerjavi z drugimi farmacevtskimi polnili. Rezultat je skladen z majhnim tlakom za doseganje ničelne poroznosti pri izdelavi tablet;
- rezultati vtisne trdnosti, izmerjeni z nanoindentacijo kažejo, da je plastičnost gumijastih podlag zelo velika in več velikostnih razredov večja kot pri ostalih pogosto uporabljenih polnilih;

- primerjava parametrov plastičnosti ni pokazala dobrega ujemanja med rezultati Heckelove in Walkerjeve analize na razsežnostnem nivoju. Najboljše, a še vedno šibko ujemanje smo opazili med Heckelovim modelom in vtisno trdnostjo, saj oba parametra uvrščata preučevane gumijaste podlage med zelo plastične snovi. Zaključimo lahko, da Walkerjev model nezanesljivo opisuje plastično deformacijo preučevanih podlag;

PROŽNOST:

- po indeksu elastične relaksacije so razlike v prožnosti med podlagami pomembne, pri čemer je indeks najbolj prožnega materiala SF COOL enak skoraj dvakratni vrednosti prožnosti najmanj prožnega materiala HIG PWD 01. Interval izmerjenega indeksa elastične relaksacije pokriva širok spekter polnil, ki jih uporabljamo pri izdelavi zdravil (z izjemo koruznega škroba);
- po Youngovemu modulu so rezultati drugačni, saj sta najbolj prožna SF COOL in New Nutra TA. Poleg tega je po Youngovem modulu najmanj prožna od obravnavanih gumijastih podlag HIG PWD 03 še vedno bolj prožna od najbolj prožnega od izbranih polnil koruznega škroba (2,22 GPa v primerjavi z 2,9 GPa), pri čemer so drugi materiali 3 do 15-krat manj prožni od najmanj prožne podlage HIG PWD 03;
- med navedenima parametroma prožnosti nismo ugotovili korelacije. Pri primerjavi smo opazili, da imajo vsi primerjalni materiali pomembno večjo vrednost Youngovega modula, medtem ko iz vrednosti indeksa elastične relaksacije ni mogoče izluščiti takih enoznačnih opažanj;
- pri nanoindentaciji je veliko težavo predstavljala nehomogenost materiala, ki lahko na vzorcu iz ene tablete da popolnoma drugačne rezultate (odvisno ali merimo na delčku gume, polnila, mehčalca itd). Zato imajo rezultati ogromno standardno deviacijo in lahko podvomimo v njihovo uporabno vrednost. Iz tega razloga menimo, da ta metoda ni primerna za preučevanje zelo heterogenih (kompozitnih) vzorcev.

6. LITERATURA

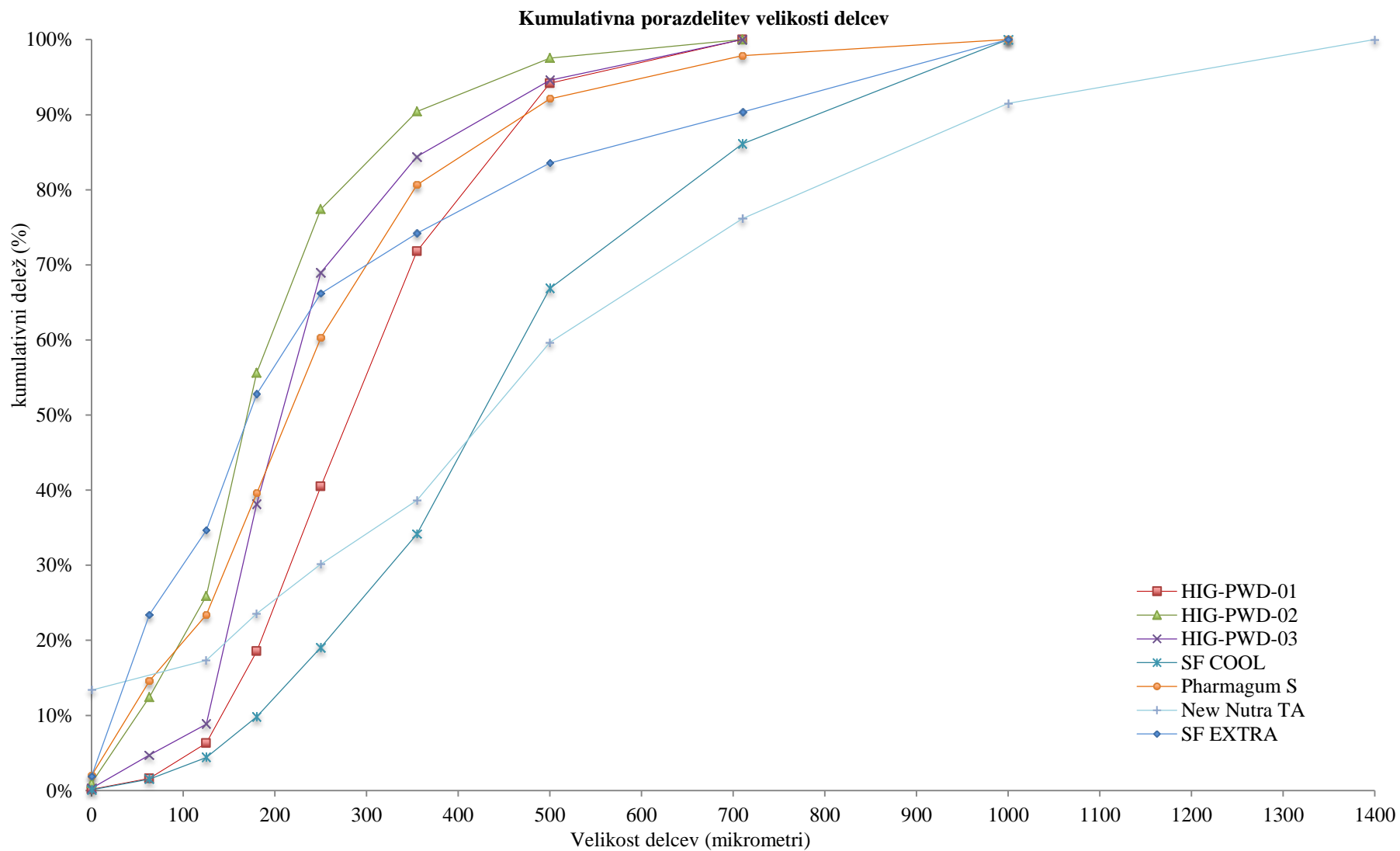
1. *Tablets (Compressi) (01/2014:0478)* v European Pharmacopoeia 8.0 Edition. EDQM. Council of Europe. Strassbourg. 2013. p. 810-812
2. Bauer-Brandl A. *Tooling for Tableting* v Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd ed. Informa Healthcare. New York. 2007. Vol. 6, p. 3782-3796
3. Makwana A, Sameja K, Raval V in ostali. Chewing gum: a modern approach to oral mucosal drug delivery. IJPRD. 2012. Vol 4(03), p.001-016
4. Wilkinson L, Scholey A, Wesnes K. Chewing gum selectively improves aspects of memory in healthy volunteers. Appetite. 2002. Vol 38, p. 235-36
5. Glass M, Koch E R, Corsello V. Natural polyisoprene rubber. US Patent 4,415,593. 1983
6. Armstrong NA. *Tablet Manufacture* v Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd ed. Informa Healthcare. New York. 2007. Vol. 6, p. 3653-3672
7. Higuchi T, Nelson E, Busse LW. The physics of tablet compaction 3: design and construction of an instrumented tableting machine. J Am Pharm Assoc. 1954. Vol 43(6), p. 344-348
8. Levin M. *Tablet Press Instrumentation*. v Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd ed. Informa Healthcare. New York. 2007. Vol. 6, p. 3684-3706
9. Knoechel EL, Ross HE, Sperry CC. Measurement of Force within a Tableting Machine. US Patent 3,255,716. 1966
10. Prescott JK, Barnum RA. On powder flowability. Pharmaceutical technology. October 2000. Vol. 24, No.10, p. 60-84
11. Mahato, Ram I. *16.3.4.1 Importance of Flowability of Powders* v Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery 2nd ed. CRC Press. Boca Raton. 2012. p. 297
12. Ilić I. Študij kompresibilnosti in kompaktilnosti izbranih farmacevtskih ekscipientov. Doktorska disertacija. 2011
13. Armstrong NA. *Tablet Manufacture by Direct Compression* v Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd ed. Informa Healthcare. New York. 2007. Vol. 6, p. 3673-3683

14. Alderborn G. *Tablets and Compaction v Pharmaceuticals: The Science of Dosage Form Design*, 2nd ed. Churchill Livingstone. Edinburgh. 2002. p. 397-440
15. Jivraj M, Martini LG, Thomson CM. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm Sci Technol To*. 2000. Vol.3, No. 2, p. 58-63
16. Bogda MJ. *Tablet Compression: Machine Theory, Design and Process Troubleshooting v Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 3rd ed. Informa Healthcare. New York. 2007. Vol. 6, p. 3611-3629
17. Hiestand EN. Tablet bond. I. a theoretical model. *Int J Pharm*. 1991. Vol. 67, p. 217-229
18. Nyström C, Alderborn G, Duberg M, Karehill P-G. Bonding surface area and bonding mechanism – two important factors for the understanding of powder compactibility. *Drug Dev Ind Pharm*. 1993. Vol. 19, p. 2143-2196
19. Heckel RW. Density-pressure relationships in powder compaction. *T Metall Soc AIME*. 1961. Vol. 221, p. 671-675
20. Walker EE. The properties of powders VI: The compressibility of powders. *T Faraday Soc*. 1923. Vol. 19, p. 73-82
21. Sonnergaard J. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *Eur J Phar Biopharm*. 2006. Vol. 63, No. 3, p. 270-277
22. Adams MJ, Mullier MA, Seville JPK. Agglomerate strength measurement using a uniaxial confined compression test. *Powder Technol*. 1994. Vol. 78, p. 5-13
23. Bunjevac M et al, Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje. *Farmacevtski vestnik*. 2009. Vol. 60, p. 327-335
24. Bolhuis GK, Chowhan ZT. *Materials for direct compaction v Pharmaceutical powder compaction technology*. Marcel Dekker. New York. 1996. p. 419-483
25. Duberg M, Nyström C. Studies on direct compression of tablets XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. *Powder Technol*. 1986. Vol. 46, p. 67-75
26. Fell JT, Newton JM. Determination of tablet strength by the diametral compression test. *J Pharm Sci*. 1970. Vol. 59, p. 688-691

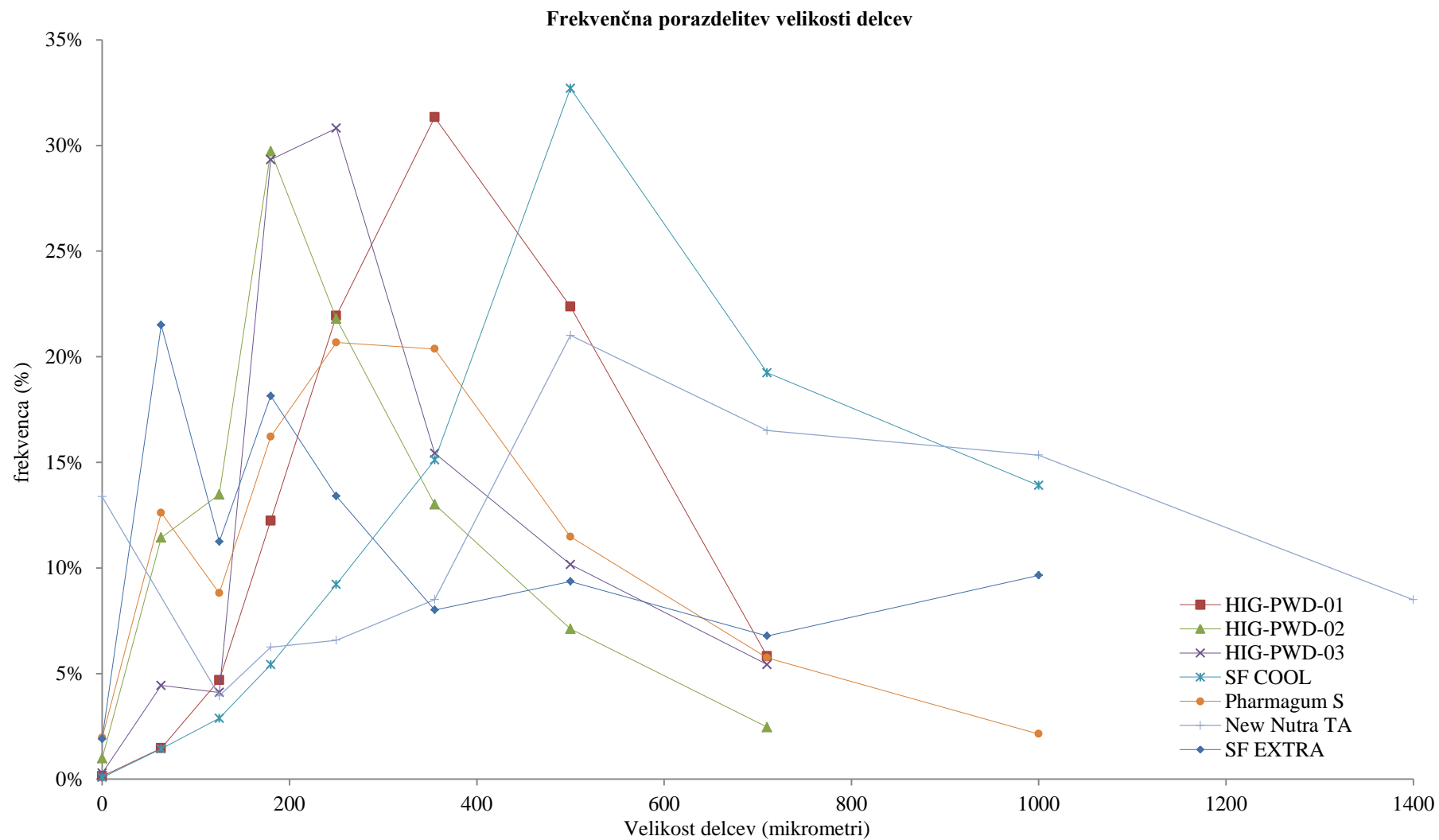
27. Govedarica B, Ilić I, Šibanc R, Dreu R, Srčić S. The use of single particle mechanical properties for predicting the compression behaviour of pharmaceutical materials. *Powder technol.* 2012. Vol. 225, p. 43-51
28. Pharr GM. Measurement of mechanical properties by ultra-low load indentation. *Mater Sci Eng.* 1998. Vol. 253, p. 151-159
29. Oliver WC, Pharr GM. Measurement of hardness and elastic modulus by instrumented indentation: Advances in understanding and refinements to methodology. *J Mater Res.* 2004. Vol. 19, p. 3-20
30. Oliver WC, Pharr GM. An improved technique for determining hardness and elastic-modulus using load and displacement sensing indentation experiments. *J Mater Res.* 1992. Vol. 7, p. 1564-1583
31. Sneddon IN. The relation between load and penetration in the axisymmetric boussines problem for a punch of arbitrary profile. *Int J Eng Sci.* 1965. Vol. 3, p. 47-57
32. 2.9.16. *Flowability 01/2008:20916* v European Pharmacopeia 8.0 Edition. EDQM. Council of Europe. Strassbourg. 2013. p. 307-308
33. 2.9.23. *Gas pycnometric density of solids 07/2008:20923* v European Pharmacopeia 8.0 Edition. EDQM. Council of Europe. Strassbourg. 2013. p. 324-325
34. Planinšek O, Srčić S, Rebolj N. Navodila za vaje pri predmetu fizikalna farmacija. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo. Ljubljana. 1998/1999. p. 8-10
35. 2.9.36. *Powder Flow – Compressibility Index and Hausner Ratio 01/2010:20936* v European Pharmacopeia 8.0 Edition. EDQM. Council of Europe. Strassbourg. 2013. p. 347-348
36. 2.9.38. *Particle-size distribution estimation by analytical sieving 01/2010:20938* v European Pharmacopoeia 8.0 Edition. EDQM. Council of Europe. Strassbourg. 2013. p. 351-353
37. Ranganna, S. *Handbook of Analysis and Quality Control for Fruit and Vegetable Products.* 2nd ed. Tata McGraw-Hill. New Delhi. 1986. p. 196-198
38. Bolhuis GK. Polyols as filler-binders for disintegrating tablets prepared by direct compression. *Drug Dev Ind Pharm.* 2009. Vol. 35, p. 671-677

39. Khatun S, Bishwajit Sutradhar K. Medicated chewing gum: An unconventional drug delivery system. *International Current Pharmaceutical Journal*. 2012. Vol 1, p. 86-91
40. Egart M, Ilić I, Janković B, Lah N, Srčić S. Compaction properties of crystalline pharmaceutical ingredients according to the Walker model and nanomechanical attributes. *Int J Pharm*. 2014. Vol. 472, p. 347-355

PRILOGA



Slika 25: kumulativna porazdelitev velikosti delcev gumijastih podlag

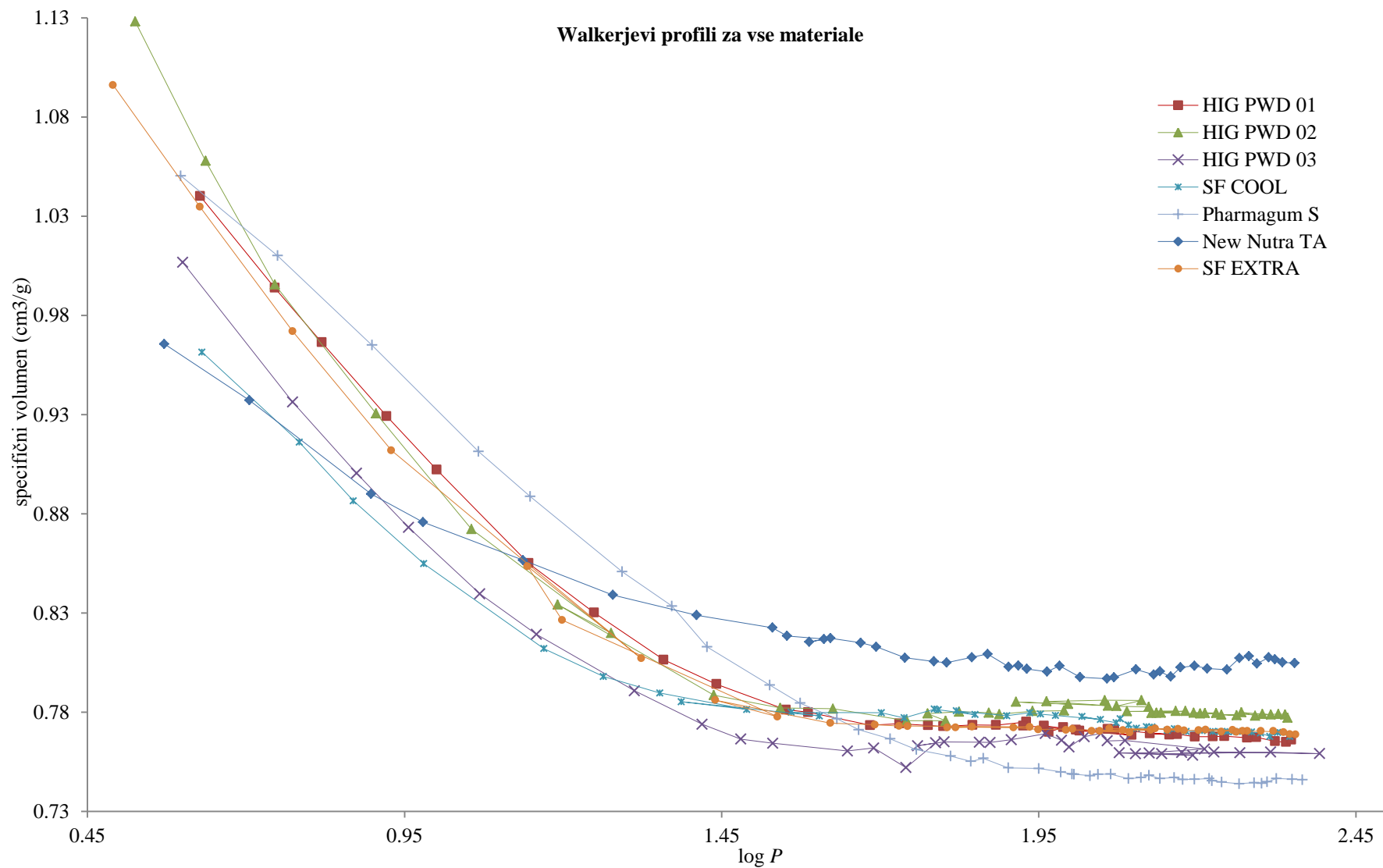


Slika 26: frekvenčna porazdelitev velikosti delcev gumijastih podlag

Preglednica VII – izračunane vrednosti logaritma tlaka stiskanja (log P) in specifičnega volumna tablete (SVT) [cm³/g]

HIG PWD 01		HIG PWD 02		HIG PWD 03		SF COOL		SF EXTRA		Pharmagum S		New Nutra TA	
log P	SVT	log P	SVT	log P	SVT	log P	SVT	log P	SVT	log P	SVT	log P	SVT
0.63	1.0402	0.53	1.1282	0.60	1.0068	0.63	0.9615	0.49	1.0961	0.60	1.0504	0.57	0.9656
0.75	0.9939	0.64	1.0579	0.77	0.9364	0.78	0.9161	0.63	1.0347	0.75	1.0102	0.71	0.9372
0.82	0.9665	0.75	0.9956	0.87	0.9005	0.87	0.8866	0.77	0.9720	0.90	0.9650	0.90	0.8901
0.92	0.9292	0.90	0.9306	0.96	0.8732	0.98	0.8548	0.93	0.9120	1.07	0.9115	0.98	0.8758
1.00	0.9023	1.06	0.8722	1.07	0.8397	1.17	0.8120	1.32	0.8071	1.15	0.8888	1.14	0.8567
1.15	0.8551	1.28	0.8199	1.16	0.8193	1.26	0.7980	1.14	0.8536	1.29	0.8508	1.28	0.8391
1.25	0.8302	1.19	0.8343	1.31	0.7908	1.35	0.7897	1.20	0.8265	1.37	0.8335	1.41	0.8289
1.36	0.8064	1.44	0.7887	1.42	0.7739	1.49	0.7814	1.54	0.7777	1.43	0.8129	1.53	0.8226
1.44	0.7942	1.54	0.7821	1.48	0.7665	1.39	0.7853	1.44	0.7861	1.53	0.7937	1.55	0.8185
1.55	0.7813	1.63	0.7817	1.53	0.7644	1.60	0.7781	1.62	0.7745	1.57	0.7846	1.61	0.8169
1.59	0.7800	1.74	0.7758	1.65	0.7605	1.56	0.7799	1.69	0.7737	1.63	0.7767	1.59	0.8154
1.68	0.7734	1.80	0.7757	1.69	0.7620	1.70	0.7797	1.74	0.7729	1.67	0.7712	1.62	0.8173
1.73	0.7743	1.77	0.7793	1.74	0.7521	1.74	0.7772	1.73	0.7731	1.72	0.7666	1.67	0.8150
1.78	0.7734	1.82	0.7803	1.79	0.7645	1.79	0.7815	1.94	0.7725	1.76	0.7612	1.69	0.8130
1.80	0.7729	1.87	0.7797	1.76	0.7631	1.79	0.7813	1.82	0.7723	1.81	0.7579	1.74	0.8074
1.85	0.7736	1.89	0.7790	1.80	0.7651	1.85	0.7788	1.81	0.7723	1.84	0.7552	1.78	0.8056
1.88	0.7735	1.94	0.7806	1.86	0.7649	1.82	0.7807	1.84	0.7726	1.86	0.7567	1.80	0.8050
1.93	0.7751	1.99	0.7808	1.87	0.7648	1.90	0.7782	1.91	0.7722	1.90	0.7520	1.84	0.8077
1.93	0.7732	2.00	0.7841	1.91	0.7661	1.94	0.7797	1.95	0.7713	1.95	0.7516	1.87	0.8094
2.01	0.7711	1.91	0.7852	1.96	0.7692	1.95	0.7790	2.00	0.7716	1.98	0.7499	1.90	0.8029
1.96	0.7732	2.06	0.7833	1.99	0.7659	1.98	0.7783	1.99	0.7710	2.00	0.7489	1.92	0.8035
1.97	0.7700	1.96	0.7855	2.00	0.7624	2.05	0.7763	2.08	0.7709	2.01	0.7488	1.93	0.8018
1.99	0.7724	2.05	0.7860	2.02	0.7676	2.02	0.7778	2.03	0.7706	2.03	0.7480	1.96	0.8004
2.10	0.7685	2.11	0.7860	2.05	0.7693	2.07	0.7747	2.09	0.7698	2.04	0.7488	1.98	0.8034
2.01	0.7707	2.07	0.7831	2.06	0.7655	2.08	0.7767	2.05	0.7705	2.06	0.7488	2.02	0.7977
2.07	0.7714	2.12	0.7827	2.09	0.7657	2.09	0.7736	2.13	0.7711	2.09	0.7466	2.06	0.7970
2.06	0.7715	2.13	0.7796	2.21	0.7615	2.10	0.7719	2.06	0.7717	2.11	0.7471	2.07	0.7975
2.16	0.7686	2.14	0.7797	2.10	0.7591	2.12	0.7727	2.17	0.7716	2.12	0.7482	2.10	0.8016
2.13	0.7693	2.18	0.7806	2.19	0.7583	2.13	0.7726	2.13	0.7717	2.14	0.7466	2.13	0.7989
2.17	0.7689	2.09	0.7804	2.12	0.7594	2.15	0.7708	2.18	0.7708	2.16	0.7471	2.14	0.8006
2.20	0.7677	2.17	0.7806	2.08	0.7595	2.16	0.7716	2.15	0.7711	2.18	0.7461	2.16	0.7979
2.22	0.7677	2.14	0.7797	2.14	0.7590	2.18	0.7702	2.20	0.7708	2.20	0.7462	2.17	0.8026
2.24	0.7679	2.20	0.7793	2.32	0.7599	2.21	0.7707	2.24	0.7701	2.22	0.7466	2.20	0.8034
2.28	0.7672	2.21	0.7796	2.39	0.7591	2.22	0.7702	2.26	0.7710	2.22	0.7455	2.22	0.8020
2.29	0.7674	2.23	0.7796	2.23	0.7600	2.24	0.7702	2.21	0.7712	2.24	0.7448	2.25	0.8015
2.32	0.7653	2.19	0.7798	2.27	0.7596	2.25	0.7703	2.28	0.7705	2.27	0.7440	2.27	0.8073
2.34	0.7649	2.26	0.7784	2.18	0.7597	2.26	0.7702	2.26	0.7701	2.29	0.7445	2.28	0.8082
2.35	0.7661	2.24	0.7787	/	/	2.26	0.7703	2.27	0.7705	2.30	0.7442	2.29	0.8045
/	/	2.30	0.7790	/	/	2.29	0.7700	2.30	0.7705	2.31	0.7449	2.31	0.8076
/	/	2.32	0.7788	/	/	2.30	0.7696	2.34	0.7699	2.32	0.7466	2.32	0.8066
/	/	2.27	0.7799	/	/	2.31	0.7677	2.35	0.7687	2.35	0.7463	2.33	0.8051
/	/	2.29	0.7782	/	/	2.33	0.7698	2.35	0.7689	2.37	0.7460	2.35	0.8048
/	/	2.33	0.7791	/	/	2.35	0.7678	2.32	0.7705	/	/	/	/
/	/	2.34	0.7789	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Legenda: SVT – specifičen volumen tablete (cm³/g)

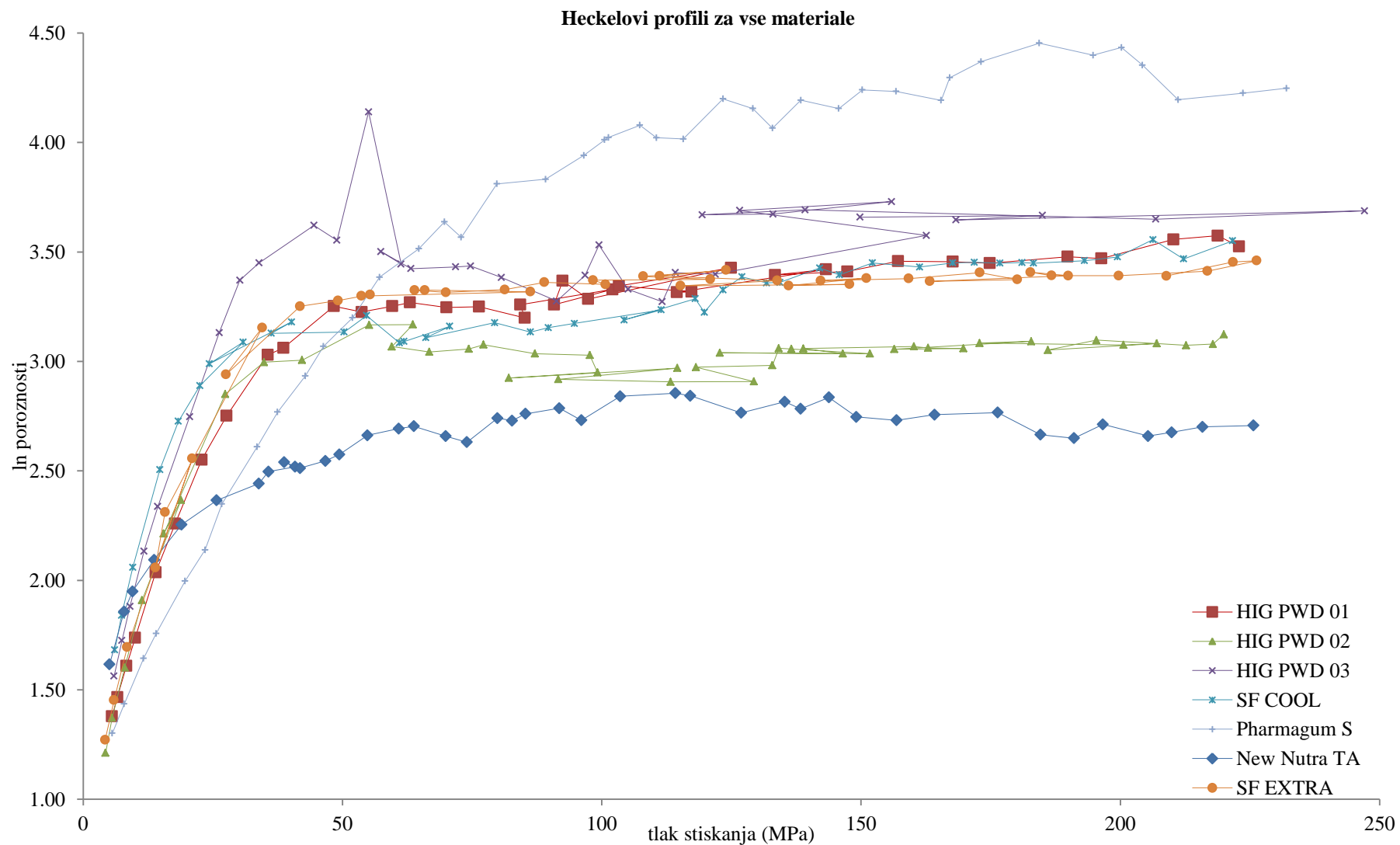


Slika 27: Walkerjevi profili za vse materiale

Preglednica IX – izračunane vrednosti tlaka stiskanja (TS) [MPa] in naravnim logaritmom poroznosti tablete (ln por.)

HIG PWD 01		HIG PWD 02		HIG PWD 03		SF COOL		SF EXTRA		Pharmagum S		New Nutra TA	
TS	ln por.	TS	ln por.	TS	ln por.	TS	ln por.	TS	ln por.	TS	ln por.	TS	ln por.
4.24	1.2544	3.35	1.0747	3.98	1.3286	4.27	1.4946	3.09	1.1372	3.96	1.2042	3.73	1.5043
5.56	1.3785	4.33	1.2119	5.94	1.5627	6.08	1.6822	4.24	1.2715	5.62	1.3017	5.08	1.6164
6.60	1.4666	5.56	1.3717	7.49	1.7256	7.40	1.8401	5.94	1.4525	7.92	1.4354	7.89	1.8568
8.35	1.6100	8.03	1.6017	9.04	1.8814	9.56	2.0589	8.49	1.6951	11.66	1.6439	9.53	1.9491
10.02	1.7373	11.37	1.9099	11.71	2.1325	14.79	2.5059	21.05	2.5570	14.07	1.7567	13.69	2.0935
13.98	2.0361	18.87	2.3668	14.38	2.3372	18.35	2.7266	13.92	2.0579	19.64	1.9970	18.98	2.2547
17.75	2.2593	15.53	2.2132	20.53	2.7475	22.52	2.8890	15.79	2.3116	23.52	2.1390	25.73	2.3654
22.83	2.5507	27.40	2.8505	26.25	3.1312	30.88	3.0881	34.52	3.1538	26.74	2.3492	33.89	2.4420
27.66	2.7516	34.87	2.9961	30.22	3.3709	24.35	2.9895	27.54	2.9398	33.55	2.6103	35.73	2.4967
35.59	3.0297	42.22	3.0058	33.92	3.4500	40.18	3.1804	41.85	3.2518	37.48	2.7686	40.87	2.5189
38.60	3.0617	55.15	3.1664	44.49	3.6212	36.28	3.1287	49.18	3.2781	42.83	2.9332	38.75	2.5396
48.34	3.2521	63.57	3.1680	48.95	3.5531	50.33	3.1341	55.35	3.3053	46.36	3.0688	41.82	2.5125
53.72	3.2255	59.52	3.0680	55.04	4.1394	54.66	3.2091	53.69	3.2990	51.96	3.1996	46.71	2.5457
59.63	3.2524	66.73	3.0433	61.30	3.4446	61.00	3.0840	86.24	3.3180	57.16	3.3843	49.41	2.5747
63.03	3.2691	74.37	3.0567	57.42	3.5015	61.88	3.0913	65.87	3.3254	64.72	3.5147	54.84	2.6625
70.06	3.2466	77.22	3.0762	63.23	3.4238	70.70	3.1602	63.94	3.3251	69.66	3.6370	60.87	2.6932
76.36	3.2498	87.13	3.0354	71.85	3.4315	66.07	3.1079	69.95	3.3152	72.91	3.5666	63.77	2.7041
85.18	3.1988	97.70	3.0288	74.69	3.4356	79.34	3.1768	81.33	3.3278	79.77	3.8110	69.92	2.6584
84.29	3.2590	99.20	2.9498	80.64	3.3834	86.24	3.1343	88.97	3.3612	89.16	3.8319	74.00	2.6312
102.07	3.3290	82.07	2.9241	91.30	3.2758	89.72	3.1539	100.75	3.3516	96.55	3.9411	79.89	2.7407
90.81	3.2592	114.57	2.9695	96.78	3.3930	94.74	3.1735	98.36	3.3708	100.55	4.0118	82.71	2.7291
92.44	3.3681	91.64	2.9186	99.48	3.5316	111.46	3.2352	120.97	3.3748	101.29	4.0227	85.32	2.7604
97.39	3.2853	113.27	2.9067	105.09	3.3296	104.31	3.1893	108.02	3.3884	107.36	4.0792	91.84	2.7862
124.94	3.4269	129.33	2.9080	111.67	3.2727	118.01	3.2865	123.99	3.4169	110.54	4.0218	96.06	2.7309
103.30	3.3448	118.16	2.9735	114.22	3.4056	119.80	3.2242	111.18	3.3901	115.72	4.0157	103.56	2.8406
117.30	3.3180	132.90	2.9821	121.92	3.3981	123.39	3.3264	133.85	3.3693	123.39	4.1993	114.19	2.8550
114.49	3.3157	134.16	3.0595	162.60	3.5755	127.04	3.3863	115.23	3.3457	129.13	4.1553	117.10	2.8432
143.27	3.4203	136.57	3.0571	126.63	3.6893	131.80	3.3582	147.78	3.3523	132.93	4.0651	126.89	2.7650
133.41	3.3948	151.74	3.0351	155.88	3.7299	134.36	3.3607	136.06	3.3461	138.38	4.1929	135.31	2.8156
147.35	3.4107	122.78	3.0393	133.04	3.6730	142.03	3.4263	151.05	3.3799	145.71	4.1549	138.36	2.7832
157.15	3.4578	146.51	3.0351	119.39	3.6694	145.83	3.3951	142.23	3.3689	150.25	4.2404	143.81	2.8355
167.69	3.4556	138.90	3.0586	139.22	3.6923	152.20	3.4496	159.21	3.3781	156.77	4.2336	149.10	2.7463
174.84	3.4486	160.19	3.0682	206.85	3.6495	161.31	3.4314	172.92	3.4057	165.45	4.1925	156.86	2.7310
189.84	3.4782	162.95	3.0613	247.13	3.6875	167.69	3.4499	180.16	3.3736	167.11	4.2957	164.18	2.7568
196.36	3.4701	169.75	3.0593	168.29	3.6461	171.88	3.4525	163.29	3.3661	173.15	4.3693	176.37	2.7663
210.27	3.5572	156.43	3.0558	184.98	3.6667	176.80	3.4487	189.98	3.3915	184.38	4.4538	184.61	2.6654
218.80	3.5740	182.83	3.0916	149.79	3.6590	181.05	3.4516	182.69	3.4074	194.75	4.3988	191.08	2.6491
222.88	3.5246	172.89	3.0836	/	/	183.29	3.4486	186.77	3.3919	200.21	4.4340	196.65	2.7123
/	/	200.61	3.0749	/	/	193.09	3.4603	199.69	3.3912	204.26	4.3532	205.38	2.6592
/	/	207.05	3.0817	/	/	199.46	3.4768	216.82	3.4124	211.16	4.1951	209.92	2.6759
/	/	186.05	3.0519	/	/	206.30	3.5561	226.33	3.4599	223.66	4.2253	215.87	2.7011
/	/	195.41	3.0971	/	/	212.19	3.4681	221.73	3.4537	232.05	4.2477	225.67	2.7072
/	/	212.68	3.0733	/	/	221.67	3.5508	208.89	3.3900	/	/	/	/
/	/	217.88	3.0789	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Legenda: TS – tlak stiskanja (MPa); ln por. – ln poroznosti



Slika 28: Heckelovi profili za vse materiale