

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANDREJA JUNC

**VPLIV PREMERA MATRICE NA PROCES  
STISKANJA IN LASTNOSTI TABLET**

MAGISTRSKA NALOGA  
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANDREJA JUNC

**VPLIV PREMERA MATRICE NA PROCES  
STISKANJA IN LASTNOSTI TABLET**

**INFLUENCE OF DIAMETER DIE ON  
TABLETTING PROCESS AND ON TABLET  
PROPERTIES**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2014

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo pod mentorstvom doc. dr. Rokom Dreuum in somentorstvom doc. dr. Biljane Janković. Meritve nanoindentacije smo opravili na Naravoslovnotehniški fakulteti Univerze v Ljubljani.

## ZAHVALA

*Najlepše se zahvaljujem mentorju doc. dr. Roku Dreuu, za posredovanje strokovnega znanja, usmerjanje pri eksperimentalnem delu ter pomoč pri pisanju magistrske naloge. Zahvaljujem se tudi somentorici doc. dr. Biljani Janković za pomoč pri eksperimentalnem delu in usmerjanje pri nastanku magistrske naloge. Zahvaljujem se vsem ostalim zaposlenim na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, še posebej asist. Roku Šibancu in Aleksandru Aleksovskemu, mag. farm. za nasvete in pomoč v laboratoriju.*

*Zahvala gre moji družini za podporo, razumevanje in spodbudo tekom študija. Posebna zahvala gre Klemnu za vso podporo, pomoč in vse lepe trenutke. Hvala kolegom in kolegicam za prijetne skupne trenutke tekom študentskih let.*

## Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua in somentorstvom doc. dr. Biljane Janković.

Andreja Junc

Ljubljana, 2014

Predsednik magistrske komisije: prof. dr. Samo Kreft

Član magistrske komisije: doc. dr. Janez Ilaš

# VSEBINA

POVZETEK .....	III
ABSTRACT .....	IV
SEZNAM OKRAJŠAV – urejeno po abecednem redu.....	V
1 UVOD.....	1
1.1 TABLETE.....	1
1.1.1 Mini tablete .....	1
1.2 TABLETIRANJE .....	2
1.2.1 Proces stiskanja tablet .....	3
1.2.2 Mehanske lastnosti prahov .....	4
1.2.1.2 Tvorba vezi v tabletah .....	6
1.4 VREDNOTENJE PROCESA STISKANJA TABLET IN MATERIALOV .....	7
1.4.1 Heckelova analiza .....	7
1.4.2 Kompaktibilnostni diagram.....	8
1.4.3 Analiza transmisije tlaka .....	9
1.4.4 Nanoindentacija.....	12
2 NAMEN DELA.....	16
3 EKSPERIMENTALNO DELO .....	17
3.1 MATERIALI .....	17
3.2 NAPRAVE.....	18
3.3 METODE DELA .....	19
3.3.1 Priprava zmesi za tabletiranje .....	19
3.3.2 Predpriprava na eksperimentalno delo .....	19
3.3.3 Izdelava tablet .....	23
3.3.4 Vrednotenje izdelanih tablet.....	23
3.3.5 Vrednotenje procesa stiskanja tablet in materialov .....	25
4 REZULTATI IN RAZPRAVA .....	33
4.1 VREDNOTENJE IZDELANIH TABLET .....	33

4.1.1 Enakomernost mase.....	33
4.1.2 Natezna trdnost.....	34
4.1.3 Razpadnost tablet .....	36
4.1.4 Krušljivost tablet .....	37
4.2 VREDNOTENJE PROCESA STISKANJA TABLET IN LASTNOSTI POLNILA	39
4.2.1 Heckelova analiza .....	39
4.2.2 Kompaktibilnostni profil .....	41
4.2.3 Transmisija tlaka .....	43
4.2.4 Instrumentalna nanoindentacija.....	48
4.2.5 Razlaga rezultatov tablet in mini tablet.....	53
5 SKLEP.....	55
6 LITERATURA .....	57
7 PRILOGE .....	59

## POVZETEK

Tablete so najpogosteje uporabljena in najširše sprejeta farmacevtska oblika zaradi številnih prednosti za pacienta in proizvajalca. Kakovost tablet je odvisna od lastnosti uporabljenih snovi in samega procesa stiskanja, pri katerem so pomembni številni dejavniki, med drugimi tudi premer matrične vdolbine.

V magistrski nalogi smo preučevali, kako premer matrice vpliva na proces stiskanja in s tem na lastnosti izdelanih tablet, ob izbrani zmesi za tabletiranje. Uporabili smo matrice s pripadajočimi ravnimi pečati naslednjih premerov: 12, 10, 7 in 5,5 mm ter za nekatere preiskovane snovi tudi 2,5 mm (mini tablete). Vrednotenja smo opravili s štirimi polnili, ki se razlikujejo med seboj glede na osnovne mehanske lastnosti: Avicel PH200, Laktoza SD, Starch 1500 in Bekapress D.

Proces stiskanja tablet smo vrednotili z analizo transmisije tlaka z zgornjega na spodnji pečat. Ugotavljali smo, kako se s premerom matrice spreminja Heckelova konstanta. Izbrana polnila oz. pripravljene tablete smo vrednotili s kompaktilnostnim diagramom, natezno trdnostjo ter s standardnimi farmakopejskimi metodami: enakomernost mase, razpadnost in krušljivost. Za vrednotenje lokalnih mehanskih lastnosti izdelanih tablet smo uporabili tudi metodo nanoindentacije.

Ugotovili smo, da premer matrice vpliva na mehanske lastnosti tablet in proces stiskanja. Heckelova konstanta se zmanjšuje z manjšanjem premera matrice, kar pomeni, da se zmanjšuje plastičnost za sistem matrice in materiala. V kompaktilnostnem diagramu tablet smo opazili, da se vrednost natezne trdnosti z zmanjševanjem matrice zmanjšuje do neke vrednosti, kjer se zgodi preobrat, od koder natezna trdnost z zmanjševanjem premera tablete naraste. Padanje natezne trdnosti do preobrata si lahko razlagamo tako, da se z zmanjševanjem premera matrice povečuje trenje na tabletirki, kar pomeni izgubo energije dovedene s silo stiskanja. Pri mini tabletah pa stiskamo majhno število delcev, kar vpliva na to, da se trenje tekom stiskanja porazdeli daleč v globino tablet, kar predvidoma pomeni bolj homogeno gostoto tablet in boljše mehanske lastnosti. Z metodo nanoindentacije smo želeli potrditi različno razporeditev lokalne gostote v tabletah. Potrdili smo, da imajo mini tablete enakomerno lokalno gostoto po vsej površini. Ugotovili smo, da je metoda primerna le za snovi, ki se deformirajo plastično.

## ABSTRACT

Tablets are the most common and the most widely used dosage form, due to many advantages for patients and manufacturers. Tablets quality depends on properties of substances used and the process of compression itself. Different process and equipment parameters, such as diameter of die, has influence on final tablet properties, like crushing strength.

The aim of this study was to investigate how the diameter of the die impacts the process of compression and consequently tablets properties, in respect to selected tableting blends. Flat punches of 12, 10, 7 and 5,5 mm in diameter and for some blends also with 2,5 mm were used. Evaluation with four different diluents, differentiated by mechanical properties: Avicel PH200, Laktoza SD, Starch 1500 in Bekapress D were also addressed.

By assessing the transmission of the pressure from the higher to the lower punch we have evaluated the process of compression and how Heckel coefficient changes by varying the diameter of the die. Selected diluents and tablets were evaluated with compactibility diagram, tensile strength and with pharmacopeia methods: uniformity of mass, disintegration and friability. For the evaluation of local mechanical properties of tablets the nanoindentation was utilized.

We have found that the diameter of the die has an impact on mechanical properties of tablets and the process of compression. Heckel coefficient decreases with the decrease of the die diameter, which means that the plasticity is decreasing for the system and the material. Compactibility profiles showed that tensile strength lowers with decrease of the die diameter to some point, from which the tensile strength increases with further reduction of the die diameter. This observation can be explained by elevation of friction in the tableting die which dissipates energy, conducted with the compression force. With mini tablets, compression of small amount of particles occurred, which caused uniform distribution of compression energy transferred by friction into tablet cores. This presumably means more homogenous density of mini tablets and better mechanical properties. With nanoindentation we wanted to evaluate distribution of local density in tablets. According to results of indentation hardness for mini tablets, uniform local density of the whole tablet surface was confirmed. The method is suitable for substances with the plastic deformation, since surface properties and breaking of the particles has minimal impact on nanomechanical properties.

**SEZNAM OKRAJŠAV – urejeno po abecednem redu**

AUC	Površina pod krivuljo (area under curve)
C <sub>p</sub>	Konstanta kompaktilnostnega diagrama
CSM	Kontinuirano merjenje togosti (Continuous stiffness measurement)
E	Young-ov modul
H	Vtisna trdnost
K	Heckelova konstanta
Ph. Eur.	Evropska farmakopeja
R <sup>2</sup>	Pearsonov koeficient determinacije
SD	Standardna deviacija
RSD	Relativna standardna deviacija
tbl/ min	Hitrost tabletiranja – število stisnjenih tablet v minuti



# 1 UVOD

## 1.1 TABLETE

Tablete so trdne, enoodmerne farmacevtske oblike, ki vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin. Geometrijsko so običajno pravilni, okrogli, trdni valji. Lahko so ravne, konveksne ali bikonkavne. Tablete imajo lahko posnet rob, na površini imajo lahko črte ali razdelilne zareze, simbol ali druge oznake. Tablete izdelamo s stiskanjem enovite prostornine delcev (1). So najpogosteje uporabljena in najširše sprejeta farmacevtska oblika zaradi številnih prednosti za pacienta in proizvajalca. Pacientu omogočajo enostavno rokovanje, nezahtevno prepoznavanje zdravila in s tem posledično varno in učinkovito zdravljenje. Prednosti za proizvajalca predstavljajo dobra fizikalna in kemijska stabilnost ter visoka proizvodna učinkovitost. Kakovost stisnjenih tablet je odvisna od lastnosti uporabljenih snovi in samega procesa stiskanja (2).

Kot vse farmacevtske oblike, morajo tudi tablete izpolnjevati predpisane pogoje glede kemijske, fizikalne in mikrobiološke kakovosti. Morebitne težave, povezane s kakovostjo končnega izdelka je smiselno upoštevati že na samem začetku razvoja, saj tako vidimo, katere vse parametre moramo upoštevati tekom razvoja in proizvodnje tablet (3).

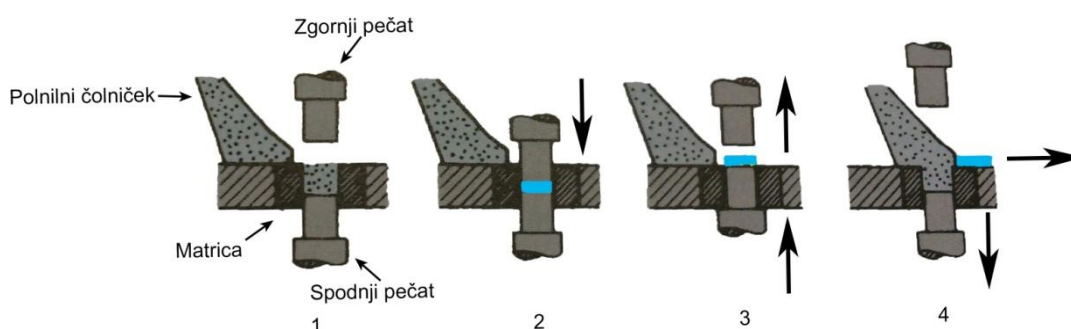
### 1.1.1 Mini tablete

Mini tablete so tablete premera 2 – 3 mm ali manjše. Uporabljajo se predvsem kot večenočne farmacevtske oblike, vendar tudi kot enoenočne farmacevtske oblike, predvsem v primeru zdravil namenjenih pediatrični populaciji. Predstavljajo alternativo peletam, lahko jih polnimo v kapsule direktno ali po oblaganju. Lastnosti mini tablet, kot so enotnost velikosti, gladka površina, nizka poroznost ter možnost doseganja visokih trdnosti, pripomorejo k večji ponovljivosti procesa oblaganja v primerjavi s peletami in granulami. Zaradi ozko definirane specifične površine je pri oblaganju potrebno nanesti manj obloge. Natezna trdnost mini tablet je enaka oz. pri višjih tlakih stiskanja večja kot natezna trdnost tablet običajnih velikosti (4). Izdelamo jih lahko na zelo konvencionalen način, s tabletiranjem, vendar z uporabo tabletirnega orodja z več konicami. Ustreznost polnil za tabletiranje lahko predvidimo s pretočnimi lastnostmi snovi ter kompresibilnostjo in kompaktilnostjo (5).

## 1.2 TABLETIRANJE

Tablete izdelamo preko direktnega tabletiranja zmesi praškov ali pa stiskamo zmes za tabletiranje, ki vsebuje zrnca, izdelana s procesom vlažnega in suhega granuliranja. Med stiskanjem praškov se delci približajo na dovolj majhno razdaljo, da se povežejo v porozen, trden kompak definirane oblike. Stiskanje se zgodi v matrični odprtini zaradi približevanja obeh pečatov, zgornjega in spodnjega, preko katerih se dovaja sila, potrebna za zmanjšanje poroznosti nasutja. Stiskanje praškov pomeni zmanjšanje ekstragranularnega volumna praškaste zmesi zaradi dovedene sile. Zaradi medsebojnega približevanja delcev se med njimi ustvarijo povezave, ki omogočajo nastanek tablete (3). Po načinu stiskanja ločimo tabletirke na udarec in rotirke. V naši diplomski nalogi smo tablete stiskali zgolj s tabletirko na udarec, zato se bomo pri teoretični obravnavi stiskanja tablet osredotočili samo na slednjo.

Cikel stiskanja tablet na tabletirki na udarec sestavljajo naslednji koraki: polnjenje matrične vdolbine, stiskanje tablete, izmet in posnemanje tablet z mizice tabletirke (slika 1) (6).



**SLIKA 1:** Prikaz korakov stiskanja tablet na tabletirki na udarec – polnjenje matrične vdolbine (1), stiskanje tablete (2), izmet (3), posnemanje tablet z mizice tabletirke (4)

V prvem koraku (korak 1) pride do polnjenja matrične vdolbine s praškasto zmesjo. Polnjenje matrične vdolbine iz polnilnega čolnička se pri tabletirki na udarec običajno zgodi zaradi gravitacije, v uporabi pa je tudi prisilno polnjene zmesi, ki je sicer značilno za rotirke. Način polnjenja je predvsem odvisen od pretočnosti zmesi. Ko se vdolbina napolni in se polnilni čolniček umakne, se začne zgornji pečat spuščati v vdolbino. Tako se začne stiskanje delcev (korak 2), ki traja dokler zgornji pečat ne doseže

najnižje lege. Od trenutka, ko sta oba pečata v najbližjem medsebojnem položaju, se začne zgornji pečat pomikati navzgor. S tem se začne faza dekompresije (korak 3). Istočasno poteka tudi zadnja faza, tekom katere pride do izmeta tablete (korak 4). Do izmeta tablete pride zaradi pomikanja spodnjega pečata, ki se pomakne do zgornjega nivoja matrične vdolbine. Tableta je nato posneta z mizice tabletirke, s čimer je proces tabletiranja zaključen (3,7).

Za uspešen proces tabletiranja snovi sta bistvenega pomena dve lastnosti tabletnih zmesi: dobra pretočnost in dobra stisljivost. Pretočnost snovi v največji meri vpliva na enakomernost mase izdelanih tablet, kar vpliva na vsebnost zdravilne učinkovine. Stisljivost najlažje opišemo s pojmom kompresibilnost in kompaktilnost. Kompresibilnost lahko obrazložimo kot sposobnost zmanjševanja volumna prahov oz. deformacije pod obremenitvijo. Pojem kompaktilnost pa lahko označimo kot sposobnost tvorbe mehansko močnih kompakto s tvorbo vezi med delci (8,9).

### **1.2.1 Proces stiskanja tablet**

Proces stiskanja tablet sestavljajo različne faze:

- 1 prerazporeditev delcev,
- 2 elastična deformacija,
- 3 plastična deformacija,
- 4 fragmentacija.

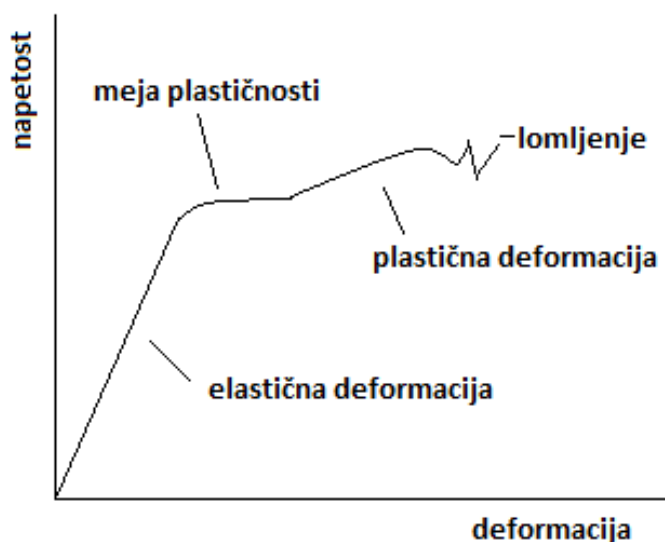
Med vsutjem delcev v matrično vdolbino in pri nizkem tlaku stiskanja, se delci najprej prerazporejajo; manjši delci se prerazporedijo v prazne prostore med večjimi. Na račun prerazporeditve delcev in polnjenja zračnih prostorov se volumen nasutja materiala zmanjšuje, gostota zmesi se povečuje (2). Prerazporeditev delcev v začetni fazi je odvisna od porazdelitve velikosti, oblike ter površinskih lastnosti delcev. Prva faza stiskanja vpliva na število stičnih točk oz. na potencialno število vzpostavljenih vezi in s tem posledično na trdnost tablet (8).

Naraščajoča sila stiskanja doseže fazo, ko zgostitev nasutja delcev na račun prerazporeditve delcev ni več možna in tako pride do deformacije delcev na stičnih točkah.

Pri naraščajoči sili se delci najprej deformirajo elastično (prožno), kar predstavlja reverzibilen proces (7,8).

Ko postane sila stiskanja močnejša od intermolekularnih sil znotraj delca, presežemo mejni tlak plastične deformacije - pride do plastične deformacije. Ob dodatnem povečanju sile stiskanja so strižne sile v delcih tako velike, da pride do loma osnovnih delcev na manjše enote, kar imenujemo fragmentacija (lomljenje) (7,8).

Navedeni procesi se dogajajo zaporedno, če opazujemo posamičen enostaven delec. V primeru obravnave eno večkomponentne zmesi, pa potekajo procesi v nasutju sočasno in se med seboj prepletajo (8).



SLIKA 2: Prikaz poteka deformacije

## 1.2.2 Mehanske lastnosti prahov

Za uspešen proces tabletiranja je pomembno poznavanje osnovnih fizikalno-kemijskih in mehanskih lastnosti prahov, saj le-te narekujejo obnašanje delcev med procesom stiskanja. Mehanske lastnosti prahov nakazujejo obnašanje snovi pod obremenitvijo, med katere spadajo: plastičnost, krhkost (lomljenje), elastičnost ter časovno odvisni lastnosti viskoplastičnost in viskoelastičnost (8).

Plastični materiali se irreverzibilno deformirajo, ko s stiskanjem po začetni elastični deformaciji presežemo mejo plastičnosti. Plastična deformacija tako poveča stično površino med delci, kar omogoči tvorbo vezi v neposredni bližini. Elastičnost in viskoelastičnost snovi lahko povzročata težave pri stiskanju prahov. Elastična deformacija je reverzibilna deformacija kompakta, ki po razbremenitvi sile teži k vzpostavitvi prvotne oblike, pri tem pa povzroči pretrganje nekaterih vezi, ki so nastale med stiskanjem (kar imenujemo elastična relaksacija). Posledično se zmanjša trdnost tablet, pogosto pa pride tudi do laminacije in tvorbe kopic. Krhke snovi se ob stiskanju začnejo lomiti (fragmentirajo), nastali drobni delci zapolnjujejo prazne prostore med večjimi delci in tako pride do dodatne zgostitve. Fragmentacija je lahko prvi opažen mehanizem deformacije po razporejanju delcev, lahko pa se pojavi za elastično in plastično deformacijo. Fragmentacija je, tako kot plastična deformacija, mehanizem povečanja stične površine med delci (8,9).

V preglednici I smo zbrali vpliv prevladujočega mehanizma stiskanja (vezanega na mehanske lastnosti snovi) na proces tabletiranja in lastnosti izdelanih tablet.

**PREGLEDNICA I:** Prikaz glavnih prednosti in potencialnih težav različnih mehanizmov stiskanja v povezavi z izdelavo tablet iz praškov (3,10)

<b>MEHANIZEM STISKANJA</b>	<b>PREDNOSTI</b>	<b>POTENCIALNE TEŽAVE</b>	<b>POVEČANJE TRDNOSTI TABLET</b>
<b>FRAGMENTACIJA</b>	- Ni vpliva oblike osnovnih delcev - Nizka občutljivost materiala na pomožne snovi kot so maziva		Možnost tvorjenja povezav (in povečanja trdnosti tablet), odvisno od stopnje fragmentacije delcev
<b>PLASTIČNA DEFORMACIJA</b>	- Manjša verjetnost loma tablet (tvorba kopic,...) - Neodvisen mehanizem stiskanja od hitrosti stiskanja	Občutljivost materiala na pomožne snovi (maziva) in osnovno obliko delcev	Možnost tvorjenja povezav (in povečanja trdnosti tablet), odvisno od stopnje deformacije delcev
<b>ELASTIČNA DEFORMACIJA</b>		Lahko povzroči lom tablet (tvorba kopic, laminacija...)	

<p style="text-align: center;"><b>ČASOVNO ODVISNA DEFORMACIJA</b></p>		<p style="text-align: center;">- Odvisna od hitrosti tabletiranja - Sprememba trdnosti tablet po kompresiji zaradi relaksacije po obremenitvi</p>	<p style="text-align: center;">S podaljšanjem rezidualnega časa stiskanja lahko povečamo ireverzibilno deformacijo, trdnost tablet</p>
---	--	---	--

### 1.2.1.2 Tvorba vezi v tabletah

Pri združevanju prahov se med delci tvorijo povezave, ki morajo biti dovolj močne, da delci ostanejo povezani med seboj. Velikost in oblika delcev ter vsebnost vlage (površinsko adsorbirana vlaga) določajo moč vezave med delci. Kemijska struktura snovi je najbolj pomembna (3).

V primeru povezav suhih praškov prevladujeta dva tipa povezav: intermolekularne vezi ter tvorba snovnih mostičkov. Poleg teh dveh mehanizmov so prisotne tudi mehanske povezave, a le pri nekaterih materialih, kar je odvisno od morfologije delca (npr. mikrokristalna celuloza) (3).

Do intermolekularnih povezav pride, ko se delci med seboj približajo na dovolj majhno razdaljo, da se uspejo adsorbirati drug na drugega. Sem spadajo: disperzijske sile, vodikove vezi in elektrostatske sile. Izmed intermolekularnih povezav so za povezave med praškastimi delci najpomembnejše disperzijske sile, ki nastopajo v razdaljah med delci približno 10 - 100 nm. Vodikove sile se vzpostavijo med molekulami, ki vsebujejo elektron negativne atome in vodik; vzpostavijo se lahko intermolekularno in/ali intramolekularno. Elektrostatske sile se z večanjem razdalje med delci zelo hitro nevtralizirajo, zato nimajo večjega vpliva na trdnost tablet (3,11).

Pri stiskanju trdnih delcev pride na njihovih stičnih točkah do tvorbe snovnih mostičkov, ki predstavljajo najmočnejše vezi med delci. Tekom stiskanja na delce deluje visok tlak, zaradi česar pride na stičnih točkah do taljenja ali do lokalnega zvišanja temperature. Povišana temperatura lahko poveča topnost v adsorbirani vlagi, kar povzroči nastanek filma nasičene raztopine ali taline, v kolikor imajo snovi v delcih nizko tališče. Dodatni mehanizem pri nastajanju snovnih mostičkov je viskoplastični tok snovi s področja nizkega

tlaka proti področju z visokim tlakom. Ob relaksaciji tlaka pride do ponovne strditve materiala ali pa do rekristalizacije in posledično do tvorbe snovnih mostičkov med delci (3,11).

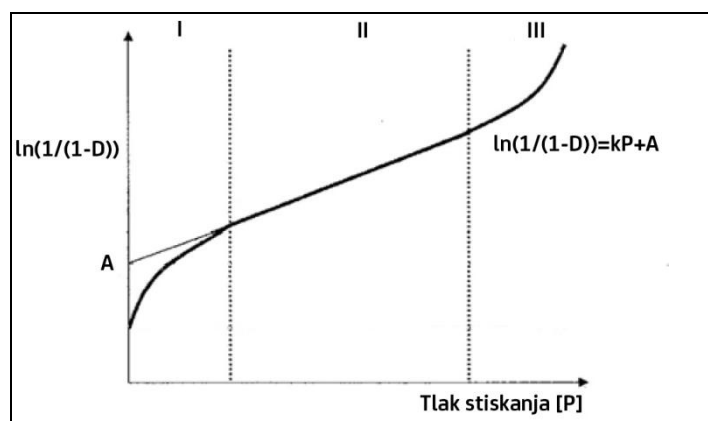
## 1.4 VREDNOTENJE PROCESA STISKANJA TABLET IN MATERIALOV

### 1.4.1 Heckelova analiza

Heckelova analiza je najpogostejša metoda, s katero preiskujemo sposobnost zmanjševanja volumna prahov in deformacije delcev ob stiskanju posameznih snovi ali zmesi. Heckelova analiza proučuje mehanizem zmanjševanja poroznosti praška v odvisnosti od tlaka stiskanja. Metoda predpostavlja, da se poroznost zmanjšuje po kinetiki 1. reda, pri tem pa ima poroznost vlogo reaktanta. Poroznost tablet določimo posredno preko preučevanja zmanjševanja volumna tablete v odvisnosti od sile stiskanja ter poznavanja prave gostote zmesi za tabletiranje. Potek stiskanja opisuje Heckelova enačba (enačba 1) (8).

$$-\ln(\varepsilon) = \ln\left(\frac{1}{(1-D)}\right) = -\ln\left(1 - \frac{\rho_{tableta}}{\rho_{prava}}\right) = K \times P + A \quad \text{/enačba 1/}$$

$\varepsilon$  ... poroznost tablete;  $K$  ... Heckelova konstanta;  $\rho_{tableta}$  ... navidezna gostota tablete;  $\rho_{prava}$  ... prava gostota zmesi za tabletiranje;  $P$  ... tlak stiskanja tablete;  $A$  ... konstanta, dobljena iz presečišča ekstrapoliranega dela premice z ordinato



**SLIKA 3:** Shematski prikaz prikaz Heckelovega diagrama – odstopanje krivulje zaradi preurejanja delcev (področje I), linearni del-plastična deformacija sistema (področje II), odstopanje krivulje zaradi elastične deformacije pečatov (področje III) (8)

Heckelova konstanta  $K$  (enačba 1, slika 3), dobljena empirično z izvenmatrično metodo, predstavlja sposobnost plastične deformacije delcev zmesi pri tabletiranju, ter nam služi kot merilo za vrednotenje plastičnosti snovi. Heckelova analiza ima omejitve pri nizkem in visokem tlaku stiskanja, kar je razvidno iz slike 3, kjer je vidno odstopanje od linearne premice. Pri nizkih tlakih stiskanja pride do odstopanj krivulje zaradi preurejanja delcev, pri velikih pa zaradi elastične komponente pečatov, kar lahko kompenziramo z ustreznim vrednotenjem samih pečatov. Konstanta  $A$ , ki predstavlja presečišče premice z ordinato na Heckelovem diagramu (slika 3), je izhodišče za izračun stopnje prerazporejanja delcev v začetni fazi stiskanja. Sprejeto je, da naklon premice – Heckelova konstanta pri izvenmatrični Heckelovi analizi označuje plastičnost materiala, čeprav se tudi v linearnem delu grafa prepletajo dogodki, kot so plastična deformacija, krhek lom in ponovno preurejanje delcev. Zaradi nehomogenosti prenosa sile v nasutju delcev je delno prisotna tudi še elastična deformacija snovi (8,12).

## 1.4.2 Kompaktibilnostni diagram

Pojem kompaktibilnost označuje sposobnost prahov, da s tvorbo vezi med delci tvorijo mehansko močne kompakte (tablete). Najpogosteje uporabljena metoda za prikaz je

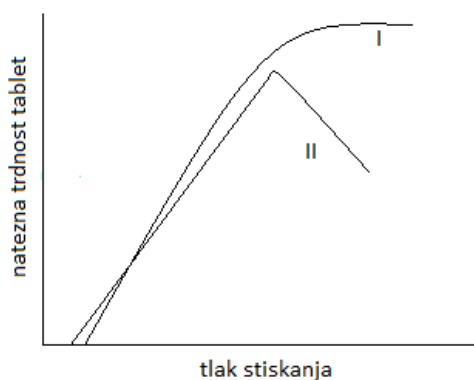


kompaktibilnostni diagram, oziroma odvisnost natezne trdnosti od dejanske sile stiskanja (enačba 2) (11).

$$\sigma = Cp \times P + b \quad \text{/enačba 2/}$$

$\sigma$  ... natezna trdnost tablete;  $Cp$  ... konstanta kompaktibilnostnega diagrama – naklon premice ;  $P$  ... tlak stiskanja tablete;  $b$  ... konstanta, dobljena iz presečišča ekstrapoliranega dela premice z ordinato

$Cp$  je naklon premice diagrama, ki nam prikaže, kako hitro narašča  $\sigma$  tablet pri povišanju tlaka stiskanja. Vrednost  $Cp$  najprej linearno narašča do neke meje, nato pa doseže plato. Takrat se delci že tako približajo, da delujejo že odbojne Van der Waalsove sile. V primeru, da pride do laminacije tablet ali tvorbe kapice, se krivulja v neki točki zlomi (slika 4) (3).



**SLIKA 4:** Shematki prikaz kompaktibilnostnega profila: krivulja I- običajna krivulja, krivulja II - graf v primeru laminacije tablet ali tvorbe kapice

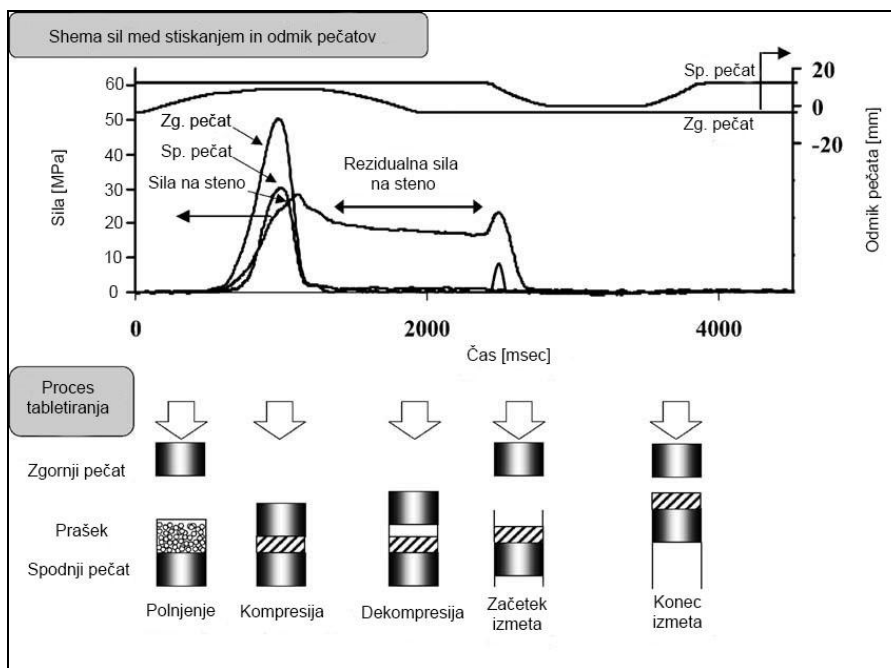
### 1.4.3 Analiza transmisije tlaka

Transmisija tlaka v odvisnosti od normaliziranega odmika je eden izmed parametrov, s pomočjo katerega ocenjujemo prenos sile z zgornjega na spodnji pečat pri stiskanju različnih snovi oz. različnih geometrij tablet. Večja transmisija tlaka z zgornjega na spodnji pečat pomeni boljše lastnosti praškov, ki pri stiskanju omogočajo nastanek tablete izotropnih lastnosti (13).

Pri tabletiranju s tabletirko na udarec je sila stiskanja dovedena preko zgornjega pečata, pri čemer spodnji pečat ves čas miruje (7). Med procesom stiskanja praška se začetna aksialna

sila stiskanja zgornjega pečata prenese na praškaste delce s premikanjem zgornjega pečata navzdol, kar povzroči zблиževanje delcev (14).

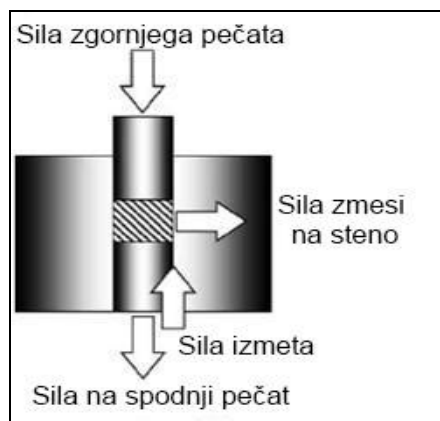
Na sliki 5 so prikazane sile med procesom stiskanja, kateri je podrobneje opisan v poglavju 1.2.1 Proces stiskanja tablete. Na shemi je prikaz sil med samim stiskanjem tablete, kjer je viden tudi manjši časovni zamik transmisije tlaka z zgornjega na spodnji pečat.



**SLIKA 5:** Shematski prikaz sil in odmik pečatov med procesom tabletiranja (13)

Del aplicirane sile se kot radialna sila prenese na stene matrice. Zaradi trenja med delci ter trenja delcev na steni matrice pride do disipacije dela dovedenega mehanskega dela. Posledično je sila na spodnjem pečatu vedno manjša od začetne dovedene sile na zgornjem pečatu (14).

Različne sile, ki jih lahko merimo tekom procesa stiskanja so prikazane na sliki 6.



**SLIKA 6:** Prikaz sil na tabletirki tekom procesa tabletiranja

Na proces stiskanja in končno gostoto tablete v največji meri vplivata trenje med delci ter trenje delcev na steni matrice. Te sile povzročajo neenakomerne sile ter obremenitve med stiskanjem, kar povzroči gradient gostote v tableti. Zaradi gradienta gostote lahko pride do laminacije tekom faze dekompresije. Obe vrsti trenja sta pomembni tekom kompresije praškov in sta odvisni od koeficienta trenja ter oblike in velikost delcev. Z namenom zmanjševanja sil trenja se v praškaste zmesi dodajajo drsila (14).

Transmisija tlaka je razmerje sil na spodnjem in zgornjem pečatu ter se izračuna s pomočjo enačbe 4. Pogosto se transmisije tlaka podaja v odvisnosti normaliziranega odmika (enačba 5) (15).

$$\frac{P_T}{P_A} = \exp\left(-\frac{4 \times \beta \times \mu \times H_0}{D}\right) \quad \text{/enačba 4/}$$

$$\text{normaliziran odmik} = \frac{\Delta H}{H_0 \times \theta_0} \quad \text{/enačba 5/}$$

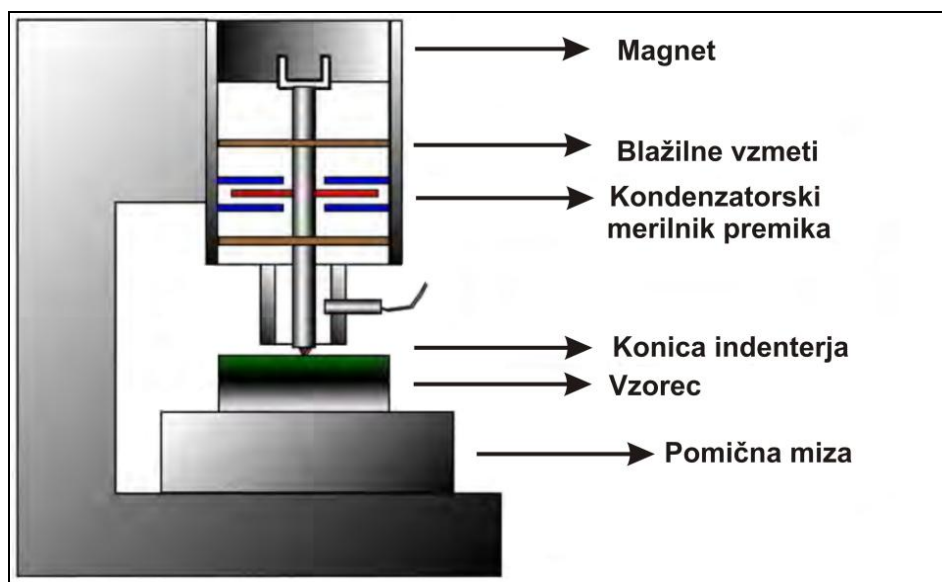
$p_T$  ... tlak na spodnjem pečatu;  $p_A$  ... tlak na zgornjem pečatu;  $\beta$  ... koeficient prenosa tlaka iz aksialne v radialno smer;  $\mu$  ... koeficient trenja;  $H_0$  ... začetna višina nasutja;  $\Delta H$  ... sprememba višine zgornjega pečata;  $\theta_0$  ... začetna poroznost snovi;  $D$  ... premer matrice

Kot vrednosti sil se običajno uporablja maksimalno izmerjeno silo na zgornjem pečatu in izmerjeno silo na spodnjem pečatu v isti časovni točki (16).

### 1.4.4 Nanoindentacija

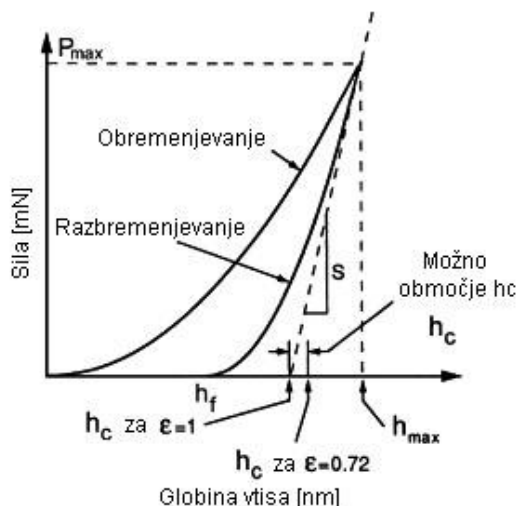
Zaradi vpliva trenja ob steni tabletirke med procesom tabletiranja pride do neenakomerne porazdelitve gostote in tvorbe vezi v tableti (7). Ena izmed možnosti preučevanja tega pojava je metoda nanoindentacije.

Nanoindenter ali instrument za zasledovanje globine vtisa (DSI – depth-sensing indentation) je naprava za določanje mehanskih lastnosti materialov, pri kateri lastnosti določamo na osnovi kontroliranega vtiskovanja diamantne konice v vzorec. Na sliki 7 je shematski prikaz nanoindenterja (17).



**SLIKA 7:** Shematski prikaz nanoindenterja (17)

Meritev izvajamo preko kontrolirane elektromagnetne obremenitve konice, ki se pomika proti vzorcu. Obremenitev, dovedeno preko magneta in navitja nad nanoindenterjem, nam omogoča nadzor obremenitev in meritve sile v območju od 10 nN do 10 N. Po dosegu maksimalne sile konico odmaknemo. Tekom postopka obremenjevanja (loading) in razbremenjevanja (unloading) se beležijo podatki o globini konice in njeni sili. Rezultat meritve je krivulja, na kateri je prikaz globine vtisa v odvisnosti od uporabljene obremenitve, kar prikazuje slika 8 (18,19).



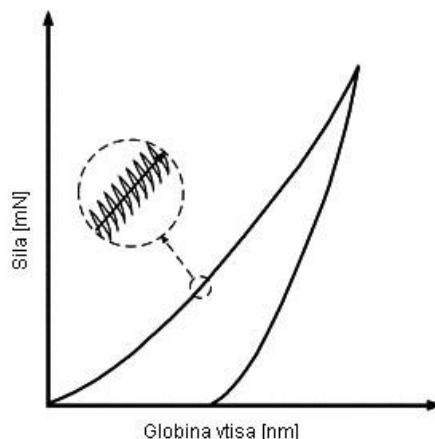
**SLIKA 8:** Krivulja odvisnosti globine vtisa od sile - Pomembni parametri so:  $P_{max}$  – maksimalna sila stiskanja,  $h_{max}$  – maksimalna globina vtisa,  $h_f$  – globina vtisa po razbremenitvi,  $h_c$  – globina vtisa, ki odgovarja tangenti strmine razbremenitvene krivulje

Obtežitveni del krivulje opisuje odpornost vzorca proti prodiranju konice v material in posledično izraža elastične in plastične lastnosti preizkušene materiala. Na drugi strani, pa razbremenitveni del krivulje vsebuje podatke o elastični relaksaciji vtisa (19).

S pomočjo nanoindentacijskih krivulj lahko pridobimo naslednje mehanske parametre: Young-ov modul ( $E$ ), vtisna trdota ( $H$ ), energija plastične ( $W_{pl}$ ) in elastične ( $W_{el}$ ) deformacije ter indeks vtisne relaksacije (17).

#### 1.4.4.1 Kontinuirano merjenje togosti (Continuous stiffness measurement - CSM)

CSM metoda je izboljšava klasičnega postopka nanoindentacije. Pri tej tehniki kontinuirano merimo globino, medtem ko vzorec obremenjujemo z manjšim dinamičnim nihanjem signala sile ter merimo fazni zamik pri vsaki določeni globini vtisa, kot je prikazano na sliki 9 (18).



**SLIKA 9:** Prikaz modificirane CSM metode nanoindentacije - sila v odvisnosti od globine vtisa (18)

CSM tehnika nam omogoča kontinuirano spremljanje mehanskih lastnosti kot funkcija globine, kar je pomembno pri analizi heterogenih vzorcev. Osnovne količine mehanskih lastnosti pridobimo iz krivulje obremenjevanja, zato prihranimo s časom analize. S CSM tehniko lahko zelo natančno določimo točke kontakta konice indenterja s površino vzorca, kar je pomemben korak pri analizi večine podatkov pridobljenih z nanoindentacijo (20).

### Analiza krivulje sila/globina vtisa

Pri CSM tehniki Young-ov modul ( $E$ ) in vtisno trdnost ( $H$ ) določimo iz krivulje obremenjevanja. Izračun temelji na preprostem harmoničnem nihanju telesa glede na silo nihanja (enačba 6):

$$K = (S^{-1} + K_f^{-1}) + K_s \quad \text{/enačba 6/}$$

V enačbi predstavlja  $K$  togost stika konice s površino vzorca,  $K_f$  – togost ogrodja nanoindenterja,  $K_s$  je togost blažilne vzmeti.  $S$  (togost vzorca) in  $(D_s\omega)$  - dušenje ob kontaktu sta podana z naslednjima enačbama (enačbi 7 in 8).

$$S = \left( \frac{1}{\frac{F_0}{z_0} \cos \phi - (K_s - m\omega^2)} - \frac{1}{K_f} \right)^{-1} \quad \text{/enačba 7/}$$

$$D_s\omega = \frac{F_0}{z_0} \sin \phi - D_i \omega \quad \text{/enačba 8/}$$

Pri CSM nastavitvi nanoindenterja je frekvenca vzbujanja ( $\omega$ ) konstanten parameter. Tekom poskusa merimo premik amplitude ( $z_0$ ), spremembo faznega osciliranja ( $\varphi$ ), in amplitudo vzbujanja ( $F_0$ ). Faktor dušenja glave indenterja ( $D_i$ ),  $K_s$  in parameter  $m$  so konstante (odvisne od inštrumenta), določene, ko indenter niha brez vzorca.  $m$  predstavlja konstanto, ki je odvisna od geometrije konice ( $m = 1$  (ravni pečati);  $m = 1.5$  (kroglasta in paraboloidna konica);  $m = 2$  (stožčasta konica)). Elastični modul vzorca ( $E$ ) določimo s pomočjo reduciranega elastičnega modula ( $E_r$ ), podanega z enačbo 9:

$$E_r = \frac{\sqrt{\pi} S}{2\beta\sqrt{A_c}} \quad \text{/enačba 9/}$$

$A_c$  je projicirana kontaktna površina in  $\beta$  je konstanta, ki je odvisna od geometrije indenterja ( $\beta = 1.034$  za Berkovich-ev tip).  $E$  lahko izračunamo iz enačbe 10 (21).

$$\frac{1}{E_r} = \frac{1-\nu_s^2}{E_s} + \frac{1-\nu_i^2}{E_i} \quad \text{/enačba 10/}$$

$E_i$  in  $\nu_i$  predstavljata elastični modul in Poissonovo razmerje indenterja (za diamantni tip:  $E_i = 1141$  GPa in  $\nu_i = 0.07$ ),  $E_s$  predstavlja elastični modul vzorca.

Vtisna trdnost ( $H$ ) je izračunan kot razmerje med silo ( $P$ ) in  $A_c$  ( enačba 11):

$$H = \frac{P}{A_c} \quad \text{/enačba 11/}$$

$A_c$  je empirično določena s pomočjo enačbe (enačba 12):

$$A = f(h_c) \quad \text{/enačba 12/}$$

$$h_c = h_{max} - \varepsilon \left( \frac{P_{max}}{S} \right) \quad \text{/enačba 13/}$$

kjer je  $h_c$  globina vtisa,  $h_{max}$  maksimalna globina vtisa,  $\varepsilon$  je geometrična konstanta Berkovich-evega indenterja in  $P/S$  predstavlja obseg elastične relaksacije (enačba 13) (21).

## 2 NAMEN DELA

Na lastnosti izdelanih tablet bistveno vpliva proces tabletiranja, pri katerem so pomembni številni dejavniki: sila stiskanja, hitrost tabletiranja, rezidualni čas stiskanja, mehanske lastnosti stiskanih snovi, velikost delcev, razlika v pravi gostoti prahov, količina dodanega drsila in premer matrice.

Namen magistrske naloge je preučiti, kako premer matrice vpliva na proces stiskanja in s tem na lastnosti izdelanih tablet, ob izbrani zmesi za tabletiranje. Uporabili bomo matrice s pripadajočimi ravnimi pečati naslednjih premerov: 12, 10, 7 in 5,5 mm ter za nekatere teste in snovi tudi 2,5 mm (mini tablete). Z namenom čim boljšega popisa sistema različnih matric, bomo vrednotenja opravili s štirimi polnili, ki se razlikujejo med seboj po osnovnih mehanskih lastnostih: Avicel PH200, Laktoza SD, Starch 1500 in Bekapress D.

Primerljivost med različnimi serijami tablet bomo zagotovili z ohranjanjem razmerja med debelino in premerom tablet za posamezno serijo. Za potrebe testov vrednotenja lastnosti izdelanih tablet bomo vse serije tablet stiskali pri enakem tlaku stiskanja 80 MPa.

Proces stiskanja bomo vrednotili z analizo transmisije tlaka z zgornjega na spodnji pečat. Ugotavljali bomo, kako se s premerom matrice spreminja Heckelova konstanta in ali so morebitne spremembe enake pri vseh materialih. Izbrana polnila oz. pripravljene tablete bomo vrednotili s kompaktilnostnim diagramom, natezno trdnostjo ter s standardnimi farmakopejskimi metodami: enakomernost mase, razpadnost in krušljivost.

V nadaljevanju bomo za vrednotenje mehanskih lastnosti izdelanih tablet uporabili tehniko nanoindentacije. S pomočjo instrumentalne nanoindentacije bomo določili parameter plastičnosti (vtisna trdnost). Namen bo prikazati odvisnost med parametri procesa tabletiranja, mehanskimi lastnostmi tablet na eni strani in nanometrskimi, lokalnimi deformacijskimi lastnostmi tablet, katerih variabilnost predvidoma popisuje homogenost gostote tablet na njihovi površini.



## 3 EKSPERIMENTALNO DELO

### 3.1 MATERIALI

- Avicel PH200 (mikrokristalna celuloza, Lot No. 0323284, Lek, Slovenija)

Mikrokristalna celuloza je polimer, ki spada med polisaharide. Pri tabletiranju ima pogosto vlogo polnila in veziva. Ob kompresiji se delci plastično deformirajo ter povežejo z vodikovimi vezmi. Izdelane tablete so izjemno trdne, snov pa je občutljiva na neustrezno količino dodanega drsila, ki zmanjšujejo trdnost tablet. Mikrokristalna celuloza je precej higroskopska, zato so lastnosti tabletiranja odvisne od vsebnosti vlage, saj voda zmanjša moč interpartikularnih vodikovih vezi. Značilna porazdelitev delcev, dobljena z lasersko difrakcijo je  $d(10) = 55 \mu\text{m}$ ,  $d(50) = 230 \mu\text{m}$  in  $d(90) = 420 \mu\text{m}$ . Vsebnost vlage mora biti manjša ali enaka 5 % (9,10,22).

- Bekapress D (kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, Lot No. 0311561, Lek, Slovenija)

Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat je najbolj pogosto uporabljeno anorgansko polnilo pri direktnem tabletiranju. Na voljo je v različnih oblikah, najbolj pogosto uporabljena je nemleta oblika kalcijevega hidrogen fosfat dihidrata ( $\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ). Kalcijev hidrogen fosfat je topen v kislem mediju. Ima dobre pretočne lastnosti in sposobnost tvorbe vezi med delci. Konsolidacija delcev pri stiskanju poteka večinoma preko fragmentacije in čeprav je dodatek drsila potreben, je zmanjšanje trdnosti tablet zaradi drsila nizka. Je nehigroskopen pri vlažnostih do 80%. Zaradi hidrofilnih lastnosti v tablete iz Bekapressa voda hitro penetrira preko kapilarnega vleka. Kljub temu tablete ne razpadejo, saj so praktično netopne v vodi (10,22,23).

- Laktoza SD (laktoza sušena z razprševanjem, Lot No. 0319147, Lek, Slovenija)

Laktoza je naraven disaharid, sestavljen iz glukoze in galaktoze. Pojavlja se v dveh izomernih oblikah, alfa in beta ter je lahko kristalna ali amorfn. Kristalna alfa-laktoza se pojavlja tako kot monohidrat kot tudi anhidrid, medtem ko je beta-laktoza samo anhidrid.

Laktoza pridobljena s sušenjem z razprševanjem (Laktoza SD) je bila prvo uporabljeno polnilo za direktno tabletiranje. Sestavljena je iz 80 – 90 % kristalne  $\alpha$  laktoze monohidrata ter 10 – 20 % amorfn laktoze, kjer sta izomera  $\alpha$  in  $\beta$  v razmerju 1 : 1.

Glavna mehanizma deformacije sta plastična in elastična. Čeprav je klasificiran kot polnilo za direktno tabletiranje, je trdnost izdelanih tablet zaradi elastičnih lastnosti nizka (9).

- Starch 1500 (škrob predgeliran, Lot No. 0313343, Lek, Slovenija)

Škrob je polisaharid, polimer, ki ga sestavljajo glukozne enote. Predgeliran škrob je kemijsko in/ali mehansko obdelan škrob, pridobljen z delnim ali popolnim lomom osnovnih delcev. Najpogosteje je sestavljen iz 80 % nemodificiranega škroba, 5 % proste amiloze in 15 % prostega amilopektina. Prednost v primerjavi z nemodificiranim škrobom so boljše pretočne lastnosti. Najpomembnejša vloga predgliranega škroba je vloga razgrajevala, ima pa tudi vlogo veziva. Ob stiskanju se deformira deloma plastično, deloma pa fragmentira (9).

- magnezijev stearat (Lek, Slovenija)

Mg stearat je zmes magnezijevih soli različnih maščobnih kislin, predvsem stearinske in palmitinske. Ima vlogo pravega drsila, maziva in antiadheziva. Najpogosteje je uporabljen kot drsilo pri izdelavi tablet v koncentracijah 0,5 – 5,0 % w/w. Je hidrofoben in masten na otip.

- mureksid (barvilo, Lot No. 2565332, E. Merck, Nemčija)
- lepilo UHU plus sofortfest, Baden, Nemčija

### 3.2 NAPRAVE

- tabletirka na udarec Kilian SP 300, IMA, Nemčija
- mešalnik Inversina Tumbler Mixer 2L, Bioengineering, Švica
- naprava za določanje trdnosti tablet, Tablet hardness tester VK 200 Vanderkamp®, ZDA
- precizna tehtnica BP1200 Sartorius, Nemčija
- analitska tehtnica tip 1773, Sartorius, Nemčija
- kljunasto merilo MIB Messzeuge GmbH, Nemčija
- reometer Physica MCR 301, Antor Paar (oznaka glave PP50), Avstrija

- enota za zajem podatkov z analogno digitalnim pretvornikom NI USB-6221, National Instruments, Texas, ZDA
- higrometer Technoline WS9120, Nemčija
- aparat za določanje krušljivosti tablet, Erweka Tar 200, Nemčija
- helijev piknometrom, AccuPyc 1330 Pycnometer, Micromeritics, ZDA
- naprava za vrednotenje razpadnosti tablet, ERWEKA ZT72, Nemčija
- nanoindenter, U9820A Agilent Nano Indenter G200, Agilent Technologies, ZDA

### **3.3 METODE DELA**

#### **3.3.1 Priprava zmesi za tabletiranje**

Zmesi za tabletiranje smo pripravili tako, da smo posameznemu polnilu dodali 0,5 % (w/w) magnezijevega stearata. Pripravljali smo po 300 g posamezne zmesi za tabletiranje. Polnila smo tehtali na precizni tehtnici, magnezijev stearat pa na analitski tehtnici. Zmes smo homogenizirali 1 minuto v »Paul Schatz« mešalniku, ki omogoča trodimenzionalno gibanje, na stopnji 4 (t.j. 27 obratov  $\text{min}^{-1}$ ). Zmes smo do tabletiranja hranili v eksikatorju pri 45 % relativni vlažnosti, ki smo jo zagotavljali s pripravo raztopine magnezijevega nitrata, katero smo nalili v petrijevko in postavili na dno eksikatorja. Relativno vlažnost smo redno preverjali s pomočjo higrometra. V nadaljevanju magistrske naloge bomo zaradi lažjega razumevanja namesto termina zmes uporabljali termin polnilo, čeprav gre strogo gledano za zmes z drsilom.

#### **3.3.2 Predpriprava na eksperimentalno delo**

##### **3.3.2.1 Določanje prave gostote polnil za tabletiranje**

Pravo gostoto posameznih zmesi smo določili s helijevim piknometrom. Stehtali smo celico za vzorec pred polnitvijo z vzorcem in po tem, ko smo celico napolnili do dveh tretjin volumna. Maso vzorca smo določili na 0,1 mg natančno in podatek vnesli v aparaturo. Celico za vzorec smo namestili v piknometrom. Helijev piknometrom, ki deluje na osnovi plinskega zakona, določi volumen vzorca na podlagi spremembe tlaka helija v

celici z vzorcem. S pomočjo določenega volumna vzorca in mase, naprava izračuna pravo gostoto snovi. Helijev piknometrom opravi tri ponovitve za posamezni vzorec in nam poda rezultat gostote praška kot povprečno vrednost in standardno deviacijo (preglednica II).

**PREGLEDNICA II:** Izmerjene prave gostote polnil s helijevim piknometrom

Polnilo	$\rho(\text{prava}) [\text{g}/\text{cm}^3]$	SD $[\text{g}/\text{cm}^3]$
<b>Avicel PH200</b>	1,5609	0,0006
<b>Laktoza SD</b>	1,5397	0,0001
<b>Starch 1500</b>	1,4997	0,0008
<b>Bekapress D</b>	2,3490	0,0008

### 3.3.2.2 Izračun želenih mas

Preizkuse v magistrski nalogi smo si zastavili tako, da smo pri vseh serijah tablet izdelali tablete z enakim razmerjem med debelino in premerom tablete pri teoretični ničelni poroznosti, kar nam je omogočalo primerjavo različnih serij. Na tak način namreč ohranimo razmerje površin obeh osnovnih ploskev in plašča tablete za tablete različnih premerov.

Odločili smo se, da bomo pričeli s tabletiranjem Avicela PH200 pri premeru matrice 12 mm ter da bo masa teh tablet 500 mg.

Najprej smo izračunali volumen tablete iz Avicela PH200 iz začetne določene mase (500 mg) in prave gostote polnila, ki smo jo določili s helijevim piknometrom (enačba 14). Nato smo izračunali teoretično debelino tablet pri ničelni poroznosti tablet (enačba 15). Na koncu smo določili razmerje med premerom in debelino tablete (enačba 16), ki smo ga upoštevali pri ostalih serijah tablet.

$$V_{\text{Avicel},12} = \frac{m_{\text{Avicel},12}}{\rho_{\text{prava}, \text{Avicel}}} \quad / \text{enačba 14/}$$

$$h_{(\varepsilon=0)} = \frac{V_{\text{Avicel},12}}{\pi \times r^2} \quad / \text{enačba 15/}$$

$$z = \frac{h_{(\varepsilon=0)}}{2r} \quad / \text{enačba 16/}$$

$V_{\text{Avicel}12}$  ... volumen tablete iz Avicela PH200 s premerom 12 mm

$h_{(\varepsilon=0)}$  ... debelina tablete pri ničelni poroznosti

$\rho_{prava}$  ... prava gostota

$r$  ... polmer tablete

$z$  ... razmerje med debelino in premerom tablete

V nadaljevanju smo izračunali mase za ostale serije tablet z uporabo naslednjih enačb:

$$h_{(\varepsilon=0)} = z \times 2r \quad \text{/enačba 17/}$$

$$V = \pi \times r^2 \times h_{(\varepsilon=0)} \quad \text{/enačba 18/}$$

$$m = V \times \rho_{prava} \quad \text{/enačba 19/}$$

$V$  ... volumen tablete

$h_{(\varepsilon=0)}$  ... debelina tablete pri ničelni poroznosti

$\rho_{prava}$  ... prava gostota

$r$  ... polmer tablete

$z$  ... razmerje med debelino in premerom tablete

Za tablete premera 2,5 mm smo morali povečati razmerje  $z$ , ker bi bile tablete pretanke oz. jih zaradi omejitev odmikov pečatov tabletirke ne bi mogli izdelati. Določili smo primerno maso za tablete Avicel PH200 premera 2,5 mm in izračunali novo razmerje  $Z$ , ki smo ga upoštevali pri stiskanju tablet premera 2,5 mm za vsa polnila. Izračunane mase tablet v gramih za vse premere matric za različna polnila smo prikazali v Preglednici III.

**PREGLEDNICA III:** Izračunane mase [g] tablet za različna polnila pri različnih premerih matric

polnilo	premer matrice [mm]				
	12	10	7	5,5	2,5
masa tablete [g]					
Avicel PH200	0,5000	0,2894	0,0992	0,0481	0,0096 *
Laktoza SD	0,5000	0,2894	0,0992	x	x
Starch 1500	0,5000	0,2894	0,0992	0,0481	0,0092 *
Bekapress D	0,7516	0,4349	0,1492	0,0724	0,0144 *

Opomba: z oznako \* so označene mase izračunanih tablet, pri katerih smo morali povečati razmerje  $z$  v primerjavi z ostalimi tabletami; z oznako x so označene serije, katere zaradi omejitve tabletirke nismo mogli tabletirati

### 3.3.2.3 Izračun dejanskih sil stiskanja za posamezne matrice

Pred tabletiranjem smo preračunali, kolikšne dejanske sile stiskanja so potrebne, da dosežemo za posamezne pečate določene tlake stiskanja. Za potrebe Heckelove analize in kompaktilnostnega diagrama smo preračunali sile stiskanja za tlake 40, 160 ter 250 MPa, pri testih vrednotenja izdelanih tablet pa smo vse serije tabletirali s tlakom stiskanja 80 MPa (Preglednica IV).

**PREGLEDNICA IV:** Izračuni dejanskih sil stiskanja tablet za različne pečate pri tlakih 40, 80, 160 in 250 MPa

premer matrice [mm]	sila stiskanja [kN] pri tlaku 40 MPa	sila stiskanja [kN] pri tlaku 80 MPa	sila stiskanja [kN] pri tlaku 160 MPa	sila stiskanja [kN] pri tlaku 250 MPa
12	4,5	9,0	18,1	28,3
10	3,1	6,3	12,6	19,6
7	1,5	3,1	6,2	9,6
5,5	1,0	1,9	3,8	5,9
2,5	0,2	0,4	0,8	1,2

### 3.3.2.4 Merjenje trdnosti tablet in primerjava naprav

Zaradi uporabe velikostno različnih tablet in velike razlike v velikostnem razredu trdnosti tablet, smo bili primorani uporabiti dve različni napravi za merjenje trdnosti tablet preko diametralnega testa stiskanja. S farmakopejo skladna naprava »Hardness tester« ima namreč spodnjo mejo občutljivosti približno 10 N. Dodaten problem je bil pri majhnih tabletah, ki zaradi svoje debeline in tolerance mehanskih delov aparata niso s celotno višino oboda dosegle »čeljusti« aparata. Za tablete, katerih analiza ni bila mogoča zaradi omejitev »Hardness testerja«, smo uporabili reometer, ki med drugim omogoča tudi natančno aksialno obremenitev vzorca. Reometra nismo mogli uporabiti za vse tablete, ker je njegova maksimalna obremenitev vzorca 50 N. Zaradi uporabe dveh naprav smo obe metodi primerjali tako, da smo izdelali 10 tablet s polnilom Bekapress D, premer matrice 12 mm s približno trdnostjo tablet 30 N. Naslednji dan smo petim tabletam izmerili diametralno trdnost s Hardness testerjem, drugim petim tabletam pa z reometrom. Ugotovili smo, da se rezultati obeh naprav statistično ne razlikujejo in zato lahko med seboj primerjamo rezultate, pridobljene na obeh napravah.

Primer meritve trdnosti tablet z reometrom je prikazan na grafu poteka sile z odmikom, ki smo ga podaliv Prilogi 1.

### 3.3.3 Izdelava tablet

Tabletirali smo z metodo direktnega tabletiranja, na tabletirki na udarec, s t.i. koračnim načinom tabletiranja. S tem smo rešili problem omejene količine zmesi, zagotovili enakomernost mase izdelanih tablelet ter stiskali tablete strojno, t.j. s kontrolirano hitrostjo. Hitrost tabletiranja smo vedno nastavili na 35 tbl/min. Uporabljali smo okrogle, ravne pečate premerov: 12, 10, 7 in 5,5 mm ter za nekatere teste in polnila tudi 2,5 mm. Za polnjenje zmesi v matrično vdolbino smo uporabljali gravitacijski način polnjenja. Pred tabletiranjem vsake serije smo preverili, da je bil polnilni čolniček ustrezno napolnjen (približno 3 cm pod zgornjim robom polnilnega čolnička). Sile pri katerih smo stiskali tablete so navedene preglednici v IV, v poglavju 3.3.2.3 Izračun dejanskih sil stiskanja za posamezne matrice.

S premikanjem pozicije spodnjega pečata smo spreminjali volumen vdolbine in tako vplivali na maso tablete. Izdelano tableto smo stehali in glede na trenutno maso smo premaknili pozicijo spodnjega pečata na preračunano vrednost, da smo dobili želeno maso tablete. S premikanjem zgornjega pečata smo nastavili želeno silo stiskanja. Silo stiskanja smo odčitali na zaslonu kontrolne plošče tabletirke.

### 3.3.4 Vrednotenje izdelanih tablet

Tablete smo vrednotili 24 ur po tabletiranju, saj lahko v nekaj urah po tabletiranju pride do elastične relaksacije tablet, kar bi vplivalo na rezultate testov. Izdelane tablete smo do meritev hranili v eksikatorju s 45 % relativno vlažnostjo.

#### 3.3.4.1 Enakomernost mase

Test enakomernosti mase smo izvedli po predpisu, navedenem v Ph. Eur. 8<sup>th</sup> Ed., v poglavju 2.9.5. Uniformity of mass of single dose preparation (Enakomernost mase enoodmernih farmacevtskih oblik). Predpis določa, da stehamo 20 naključno izbranih tablet iz vsake serije. Masa največ dveh tablet lahko odstopa za predpisan odstotek, ki je

odvisen od mase tablet (preglednica V), vendar nobena tableta ne sme odstopati za več kot dvakratno vrednost dovoljenega odstopanja (24). Rezultat smo podali s parametroma povprečne mase tablet ter maksimalnega relativnega odstopanja.

**PREGLEDNICA V:** Zahteve za test enakomernosti mase po Ph. Eur. 8th Ed. (24)

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

### 3.3.4.2 Natezna trdnost tablet

Trdnost tablet smo vrednotili z izračunom natezne trdnosti tablet. Izračun poleg sile, ki je potrebna za lom tablete pri diametralni obremenitvi, upošteva tudi dimenzije tablete po izmetu. Vrednosti nateznih trdnosti smo uporabili pri konstrukciji kompaktilnostnega diagrama ali ločeno pri vrednotenju tablet stisnjenih z enakim tlakom. Za vsako polnilo - serijo tablet smo izdelali tablete pri tlaku stiskanja 80 MPa. 24 ur po tabletiranju smo ovrednotili 10 tablet vsake serije. Silo, potrebno za lom tablete, smo določili s pomočjo Hardness testerja oziroma z reometrom. Dimenzije tablet smo izmerili s kljunastim merilom. Natezno trdnost tablet za okrogle tablete z ravnima ploskvama smo izračunali po naslednji enačbi (enačba 20):

$$\sigma = \frac{2 \times F}{\pi \times D \times H_1} \quad \text{/enačba 20/}$$

$\sigma$  ... natezna trdnost tablet

F ... sila potrebna za lom tablete

D ... premer tablete po nekem času (t) po tabletiranju

$H_1$  ... debelina tablete po nekem času (t) po tabletiranju

### 3.3.4.3 Razpadnost tablet

Razpadnost tablet vsake serije smo določali, da bi preverili, v kolikšnem času le-te razpadejo. Pri testu smo uporabljali predpisan aparat s košaro A za določanje razpadnosti tablet, ki sta opisana pri testu razpadnosti v Ph. Eur. 8<sup>th</sup> Ed., v poglavju 2.9.1



Desintegration of Tablets and Capsules (Razpadnost tablet in kapsul) (25). Kot medij smo uporabili prečiščeno vodo, termostatorirano na 35 – 39 °C. Pri testu razpadnosti tablet smo hkrati testirali 6 tablet. Test smo izvajali do razpada tablet, oziroma maksimalno 1 uro. Za vsako izmed serij smo izvedli po eno ponovitev testa.

#### 3.3.4.4 Krušljivost neobloženih tablet

Test smo opravili po predpisu, ki je opisan v Ph. Eur. 8<sup>th</sup> Ed., v poglavju 2.9.7 Friability of uncoated tablets (Krušljivost neobloženih tablet) (25). Velikost vzorca je odvisna od mase ene tablete. V našem primeru so bile mase tablet za vse serije manjše od 650 mg, zato smo vzeli za vsako serijo toliko tablet, da je bila njihova masa čim bližje 6,5 g. Tablete smo prenesli v predpisan boben s pregrado in nastavili napravo na 100 obratov in hitrost 25 obr/min. Tablete smo ponovno stehali. Rezultate testa smo podali v odstotkih [%], pri čemer smo ovrednotili vzorce kot ustrezne, če je bila vrednost krušljivosti pod 1,0 %. Rezultate smo sicer za vsako od polnil obravnavali tudi primerjalno med različnimi dimenzijami tablet.

$$\text{krušljivost} = \frac{m_{\text{PRED}} - m_{\text{PO}}}{m_{\text{PRED}}} \times 100 \quad \text{/enačba 21/}$$

$m_{\text{PRED}}$  ..... masa tablet pred vrtenjem v bobnu

$m_{\text{PO}}$  ..... masa tablet po vrtenju v bobnu

### 3.3.5 Vrednotenje procesa stiskanja tablet in materialov

#### 3.3.5.1. Heckelova analiza

Za Heckelovo analizo smo potrebovali podatke o spreminjanju poroznosti tablet v odvisnosti od sile stiskanja. Tablete smo stiskali v območju tlaka stiskanja 40 – 250 MPa. S spreminjanjem pozicije zgornjega pečata smo poiskali položaj pečata pri največji in najmanjši sili stiskanja. Določili smo si takšne korake položaja zgornjega pečata, da smo dobili 30 meritev v izbranem intervalu tlaka stiskanja med najnižjim in najvišjim položajem pečata. Za izvedbo Heckelove analize smo uporabili izvenmatrično metodo (t.i. »out-die«). To pomeni, da smo poroznost tablet, stisnjenih pri različnih tlakih stiskanja,

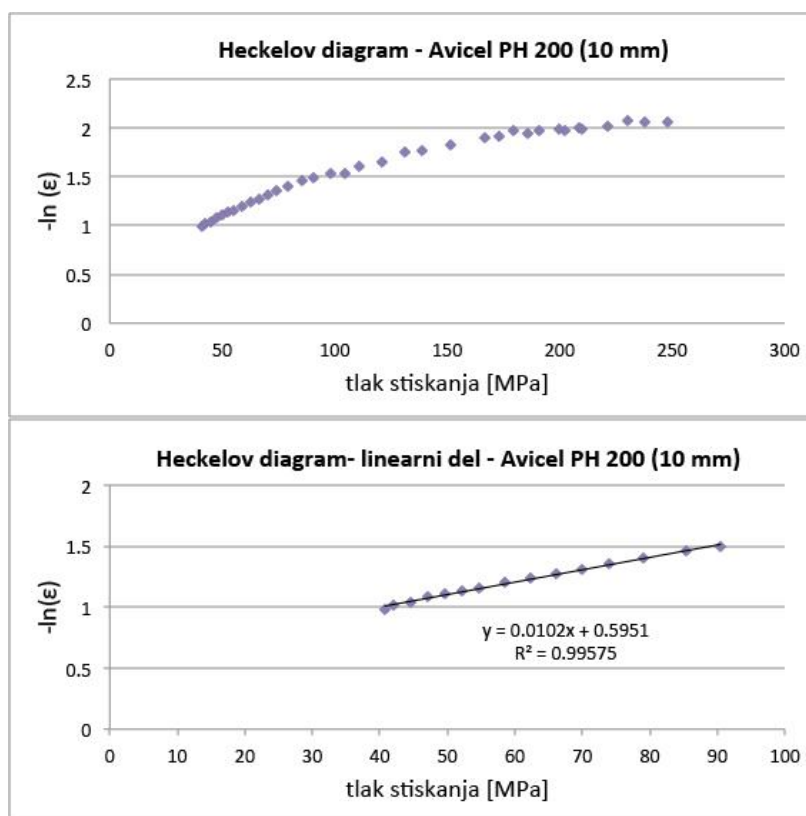
vrednotili po izmetu iz matrične vdolbine. Izdelane tablete smo oštevilčili in stehtali. Naslednji dan po tabletiranju smo tabletam izmerili debelino in premer. Izračunali smo gostoto tablet (enačba 22), ki smo jo potrebovali za izračun poroznosti (enačba 23).

$$\rho_{tbl} = \frac{m_{tbl}}{\pi \times r^2 \times d} \quad /enačba\ 22/$$

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{tbl}}{\rho_{prava}} \quad /enačba\ 23/$$

$\rho_{tbl}$  ... gostota tablete;  $m_{tbl}$  ... masa tablete;  $r$  ... polmer tablete;  $d$  ... debelina tablete;  $\varepsilon$  ... poroznost;  $\rho_{tbl}$  ... gostota tablete;  $\rho_{prava}$  ... prava gostota polnila

Rezultate smo prikazali grafično kot odvisnost  $-\ln(\varepsilon)$  od tlaka stiskanja. Na osnovi grafa smo za vsako serijo tablet določili območje linearnosti, za katerega smo nato s pomočjo linearne regresije določili enačbo premice in Pearsonov koeficient determinacije ( $R^2$ ). Primer postopka smo prikazali na sliki 10.

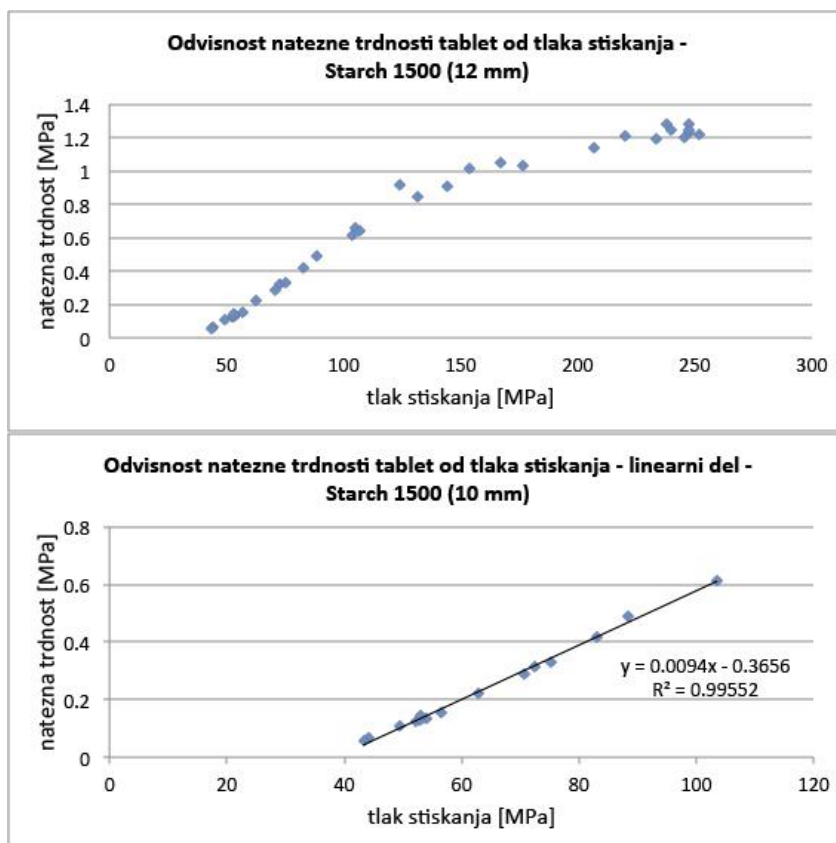


**SLIKA 10:** Heckelov diagram za tablete Avicel PH200 premera 10 mm; zgoraj: graf v celotnem območju tlaka stiskanja; spodaj: linearni del, s katerega izračunamo Heckelovo konstanto (naklon premice) in  $R^2$

Naklon dobljene premice predstavlja Heckelovo konstanto ( $K$ ), ki je merilo plastičnosti materiala. Na podlagi vseh izrisanih Heckelovih diagramov smo določili območje s tlakom stiskanja 40 – 90 MPa, saj smo v tem območju opazili linearnost pri vseh serijah. S pomočjo programa SPSS smo izračunali 95 % interval zaupanja naklona premice – Hecklove konstante in preverili katere vrednosti Hecklove konstante se med seboj statistično razlikujejo.

### 3.3.5.2 Kompaktibilnostni diagram

Za kompaktibilnostni diagram smo potrebovali podatke o spreminjanju natezne trdnosti v odvisnosti od sile stiskanja. Tablete smo stiskali v območju tlaka stiskanja 40 – 250 MPa. S spreminjanjem pozicije zgornjega pečata smo poiskali položaj pečata pri največji in najmanjši sili stiskanja. Določili smo si takšne premike položaja zgornjega pečata, da smo dobili 30 meritev v izbranem intervalu tlaka stiskanja. Izdelane tablete smo oštevilčili in stehali. Naslednji dan smo tabletam izmerili debelino in premer ter trdnost tablet. Izračunali smo natezno trdnost tablet, kateri izračun je obrazložen v poglavju 3.3.4.2. Natezna trdnost tablet (enačba 20). Rezultate smo prikazali grafično kot odvisnost natezne trdnosti od tlaka stiskanja. Na osnovi grafa smo za vsako serijo tablet določili območje linearnosti, za katerega smo nato s pomočjo linearne regresije določili enačbo premice in Pearsonov koeficient determinacije ( $R^2$ ). Primer postopka smo prikazali na sliki 11.



**SLIKA 11:** Odvisnost natezne trdnosti tablet od tlaka stiskanja (kompaktibilnostni diagram) za tablete Starch 1500 premera 12 mm; zgoraj: celoten graf; spodaj: linearni del kompaktibilnostnega diagrama z izračunano enačbo premice in  $R^2$

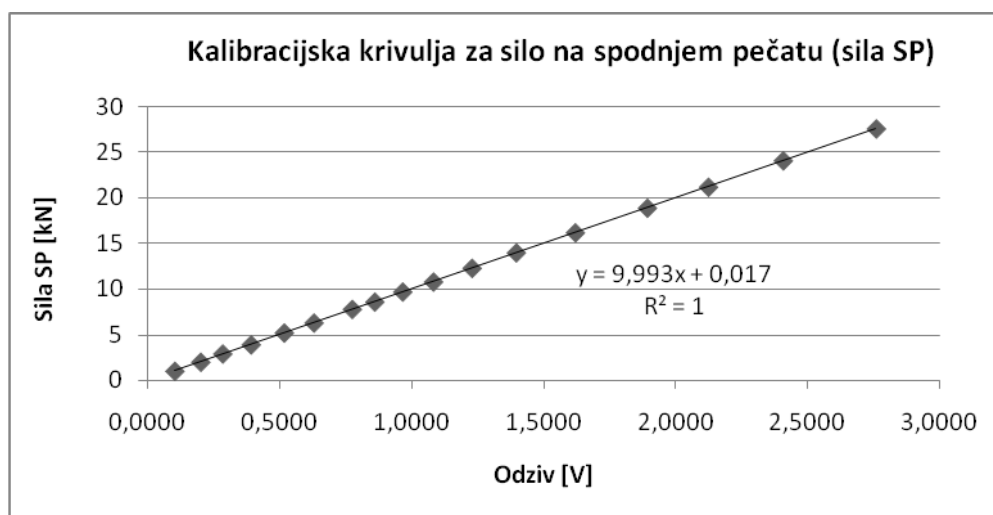
Naklon dobljene premice predstavlja  $C_p$ , ki popisuje kompaktibilnost snovi. Na osnovi grafa smo za vsako serijo tablet določili območje linearnosti, za katerega smo nato s pomočjo linearne regresije določili enačbo premice in Pearsonov koeficient determinacije ( $R^2$ ). Na podlagi izrisanih kompaktibilnostnih diagramov smo določili območje s tlakom stiskanja 40 – 90 MPa, saj smo v tem območju opazili linearnost pri vseh serijah. S pomočjo programa SPSS smo izračunali 95 % interval zaupanja naklona premice  $C_p$  in preverili katere vrednosti  $C_p$  se med seboj statistično razlikujejo.

Naklon linearnega dela kompaktibilnostnega diagrama ( $C_p$ ) opiše realno naraščanje natezne trdnosti tablete s tlakom stiskanja, zato iz naklona krivulje dobimo podatek o kompaktibilnosti preučevane snovi. Kompaktibilnost je vezana na površinske lastnosti snovi in na sposobnost tvorbe vezi med delci, kar se direktno odraža na trdnosti izdelane tablete.

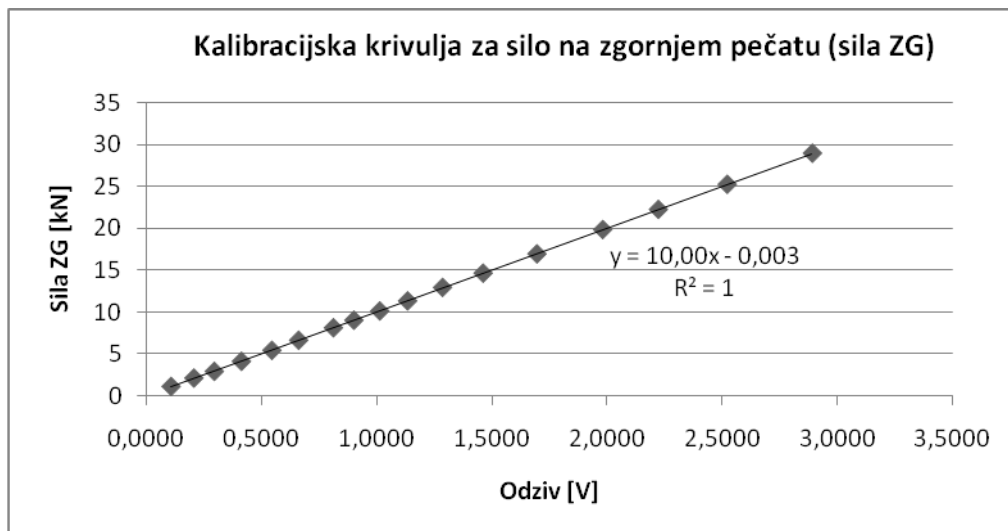
### 3.3.5.3 Analiza transmisije tlaka pri stiskanju

S pomočjo merilnika obremenitve in linearnega induktivnega pretvornika pozicije pečata, s katerima je opremljena tabletirka, smo spremljali sile stiskanja na zgornjem pečatu, sile na spodnjem pečatu in odmik zgornjega pečata. S pomočjo analogno/digitalnega pretvornika smo zajeli direktni napetostni signal na koaksialnih priključkih posameznih senzorjev tabletirke. Signale napetosti smo s pomočjo kalibracijskih krivulj pretvorili v silo stiskanja ali v informacijo o trenutnem odmiku in jih ustrezno obdelali tudi s stališča gibanja bazne linije. Za vsako serijo tablet smo opravili meritve pri stiskanju treh tablet.

Določili smo kalibracijsko krivuljo za silo na spodnjem pečatu (slika 12) in kalibracijsko krivuljo za silo na zgornjem pečatu (slika 13). Obakrat kot funkcijo napetosti na senzorju tlaka.

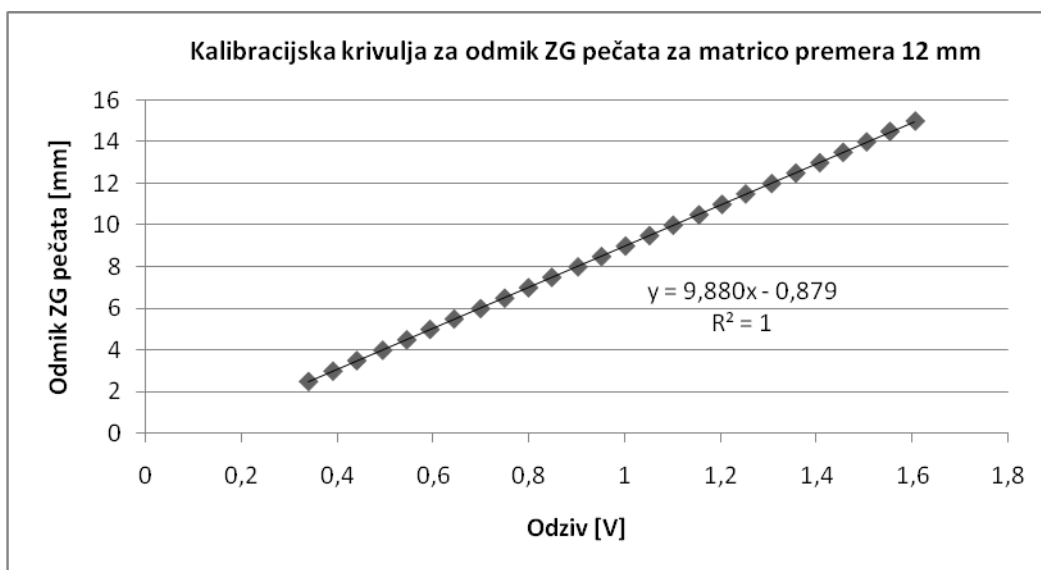


SLIKA 12: Kalibracijska krivulja za silo na spodnjem pečatu (sila SP)



**SLIKA 13:** Kalibracijska krivulja za silo na zgornjem pečatu (sila ZG)

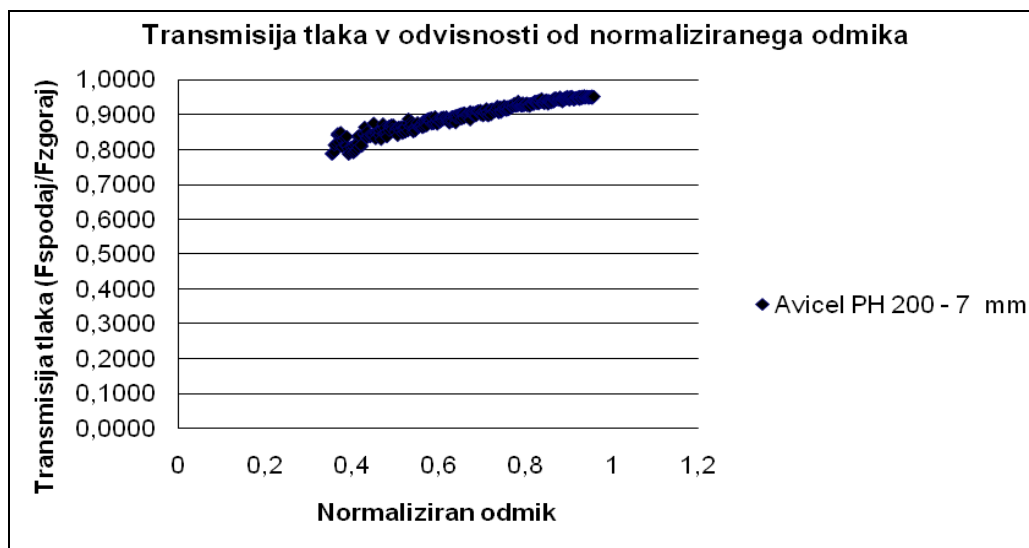
Ob montaži vsake matrice s pripadajočimi pečati, smo najprej določili kalibracijo odmika. Primer kalibracijske krivulje za odmik zgornjega pečata za matrico premera 12 mm smo predstavili na sliki 14.



**SLIKA 14:** Kalibracijska krivulja za odmik zgornjega pečata za matrico premera 12 mm

Dobljene kalibracijske krivulje smo upoštevali pri izračunih transmisije tlaka. Na podlagi izmerjenih podatkov in pretvorbe napetostnega signala smo izračunali transmisijo tlaka (enačba 4) in normaliziran odmik (enačba 5), katerih enačbi sta razloženi v poglavju 1.4.3

Analiza transmisije tlaka. Rezultate smo prikazali grafično kot odvisnost transmisije tlaka od normaliziranega odmika. Na sliki 15 je predstavljen primer grafičnega prikaza poteka transmisije tlaka od normaliziranega odmika.



SLIKA 15: Transmisija tlaka v odvisnosti od normaliziranega odmika

Dobljenim točkovnim grafom smo nato prilegali polinome različnih redov in privzeli tisto obliko polinoma, ki je imela največji pripadajoči  $R^2$ . Na podlagi določene enačbe polinoma smo izračunali površino pod krivuljo AUC za območje normaliziranega odmika 0,60 – 0,92.

V izračunih transmisije tlaka in normaliziranega odmika smo poiskali vrednost transmisije tlaka pri največji sili na zgornjem pečatu za vsako serijo in tabelarično predstavili tudi te rezultate.

#### 3.3.5.4 Nanoindentacija CSM

Tablete smo izdelali pri tlaku stiskanja 80 MPa. Tabletirko smo zaustavili v fazi, ko je polnilni čolniček napolnil matrično vdolbino s polnilom in se je odmaknil zgornjemu pečatu. Na zgornjo stran tablete smo natresli malo barvila mureksid, nato pa smo ponovno vključili tabletirko, da se je zgornji pečat pomaknil navzdol in stisnil tableto. Izdelane tablete smo pred testiranjem na nanoindenterju pritrdili na kovinski nosilec s hitro sušečim epoksi lepilom.

Za testiranje mehanskih lastnosti tablet smo uporabili nanoindenter, opremljen z modulom za kontinuirano merjenje togosti (continuous stiffness measurements – CSM) na Naravoslovnotehniški fakulteti Univerze v Ljubljani. Za določanje mehanskih lastnosti smo uporabili Berkovich-ev indenter (konico), ki ima obliko tristrane piramide. Preizkuse smo izvajali pri sobni temperaturi. Kot kriterij za izvajanje analize oziroma cikel obremenjevanja (približevanje konice površini vzorca z nastavljeno hitrostjo) smo postavili vrednost termičnega lezenja (angl.: thermal drift) manjšo kot 0.05 nm/s.

Vse preizkuse smo izvedli v CSM načinu, pri čemer smo kontinuirano spremljali odvisnost Young-ovega modula ( $E$ ) in vtisne trdnosti ( $H$ ) od globine vtiskovanja. Hitrost obremenitve in razbremenitve je bila 0,05nm/s. Čas, pri katerem je vzorec izpostavljen maksimalni sili, je bil 10 s (rezidualni čas). Maksimalna globina vtiskovanja je bila 1800 nm. Na ta način smo zmanjšali vpliv časovno odvisne plastične deformacije (lezenje - ang. creep) na elastično relaksacijo v razbremenitveni fazi. Mehanske lastnosti smo merili na zgornji, spodnji in bočni strani tablet različnih premerov. Na zgornji in spodnji strani tablete smo opravili meritev na sredini in ob robu (10 % od premera tablete). Pri tem smo izvedli najmanj 30 poskusov.

Na bočni strani tablete smo izbrali 3 točke za mehanski preskus: zgornji rob (10 % od debeline tablete), sredina in spodnji rob (10 % od debeline tablete). Pri vsaki točki smo naredili vsaj 20 meritev v vertikalni smeri v skladu z območjem fokusa na mikroskopu (ukrivljenost površine nam omejuje velikost površine, ki je v fokusu).

Za obdelavo podatkov smo uporabili Oliver in Pharr-ovo teorijo (20).



## 4 REZULTATI IN RAZPRAVA

### 4.1 VREDNOTENJE IZDELANIH TABLET

#### 4.1.1 Enakomernost mase

S testom enakomernosti mase smo želeli preveriti, ali je enakomernost mase tablet, stisnjenih pri tlaku 80 MPa, ustrezna. Zaradi omejitve odmikov pečatov tabletirke nismo uspeli stisniti tablet iz Laktoze SD premera 5,5 mm. Pri mini tabletah premera 2,5 mm smo spremenili razmerje z, saj bi bile v nasprotnem primeru pretanke za izdelavo. Pečatov namreč zaradi omejitev tabletirke ne moremo približati na tako majhno razdaljo. Kot je razvidno iz preglednice VI, vse serije tablet ustrezajo farmakopejskemu testu 2.9.5. Uniformity of mass of single dose preparation (Enakomernost mase enoodmernih farmacevtskih oblik).

**PREGLEDNICA VI:** Enakomernost mase tablet po Ph.Eur. predpisu 2.9.5 Enakomernost mase enoodmernih farmacevtskih oblik

	Premer matrice [mm]	Povprečna masa [g]	Želena masa [g]	Izračunano maks. rel. odstopanje [%]	Dovoljeno enkratno maks. odstopanje [%]	USTREZNOST TESTA
AVICEL PH200	12	0,5047	0,5000	0,9699	5,0	Da
	10	0,2955	0,2894	0,3655	5,0	Da
	7	0,0999	0,0992	1,6559	7,5	Da
	5,5	0,0504	0,0481	4,5067	10,0	Da
	2,5	0,0097	0,0096	1,6054	10,0	Da
LAKTOZA SD	12	0,5027	0,5000	0,2208	5,0	Da
	10	0,2937	0,2894	0,2452	5,0	Da
	7	0,1032	0,0992	1,6552	7,5	Da
STARCH 1500	12	0,5056	0,5000	1,0413	5,0	Da
	10	0,2874	0,2894	1,7049	5,0	Da
	7	0,0997	0,0992	2,7471	7,5	Da
	5,5	0,0516	0,0481	2,8173	10,0	Da
BAKAPRESS D	12	0,7452	0,7516	0,4911	5,0	Da
	10	0,4375	0,4349	0,7942	5,0	Da
	7	0,1482	0,1492	3,1649	7,5	Da
	5,5	0,0743	0,0724	3,7037	10,0	Da

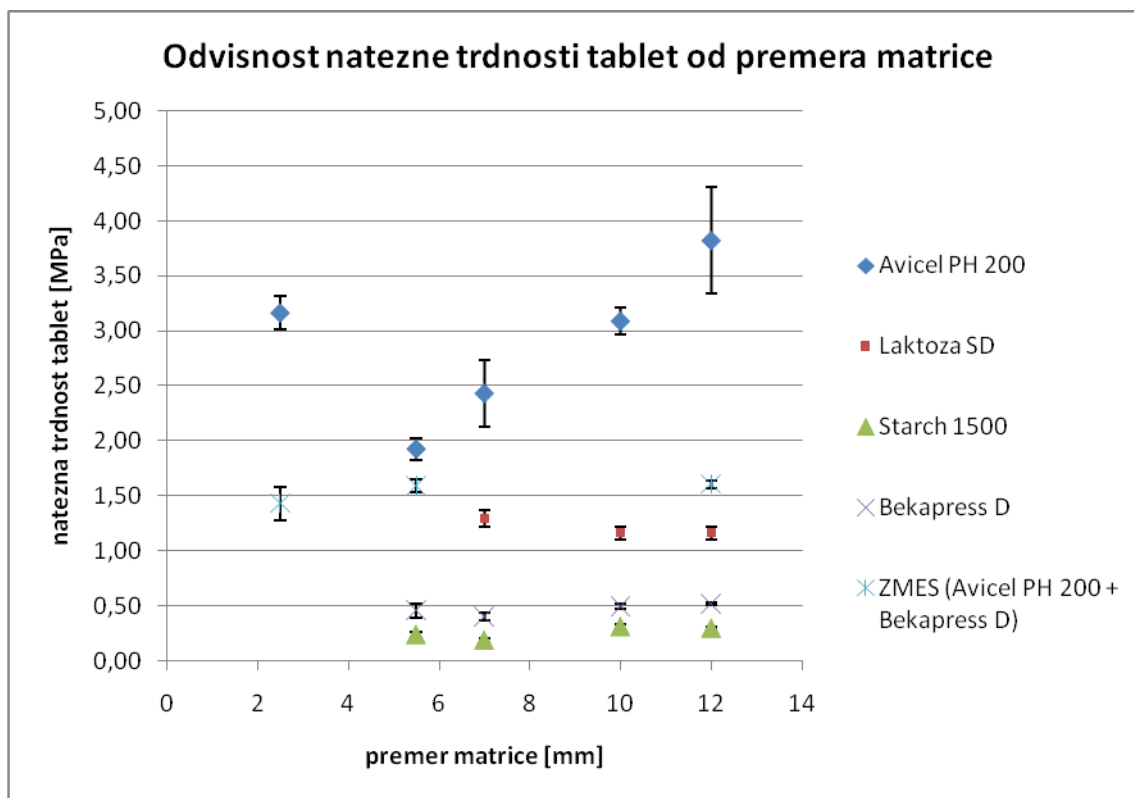
Ustrezna enakomernost mas pomeni večjo veljavnost vseh ostalih testov, saj bi bila v nasprotnem primeru primerljivost rezultatov ostalih testov vprašljiva.

Med procesom stiskanja tablet smo morali biti zelo pozorni na ustrezno polnitev polnilnega čolnička, saj smo imeli v nasprotnem primeru težave z enakomernostjo mas tablet. Pri izdelavi tablet iz Bekapress D smo se soočali z lepljenjem Bekapressa D na pečate, zato smo na pečate dodatno eksterno nanašali antiadheziv Mg-stearat.

Pri tabletiranju smo opazili, da se z zmanjševanjem premera matric povečuje variabilnost pri polnjenju matrične vdolbine (preglednica V). Razlog za to predstavlja morebitna prisotnost ujetega zraka v matrični vdolbini, saj le-ta težje izhaja iz matric manjših premerov, oz. ima večji relativni vpliv na končno maso tablete pri manjših matricah. Posledično masa tablet pri uporabi manjših matric bolj niha, kar lahko v proizvodnji takšnih tablet privede do nestabilnega in neustreznega procesa tabletiranja. Iz tega sklepamo, da so dobre pretočne lastnosti zmesi za tabletiranje še toliko bolj pomembne pri tabletiranju z manjšimi premeri matric.

#### **4.1.2 Natezna trdnost**

Rezultate natezne trdnosti in pripadajoče standardne deviacije za tablete stisnjene pri 80 MPa smo podali na sliki 16.



**SLIKA 16:** Vpliv premera matrice na natezno trdnost tablet pri tlaku stiskanja 80 MPa (n=10)

Natezna trdnost tablet iz Avicela PH200 pada z zmanjševanjem premera matrice od 12 do 5,5 mm, kjer je vrednost natezne trdnosti najnižja. Ta je pri premeru matrice 2,5 mm bistveno višja. Za ostala tri polnila, Starch 1500, Bekapress D in Laktozo SD rezultati ne kažejo bistvenih razlik v natezni trdnosti tablet, dobljenih s stiskanjem v matricah različnih premerov.

Bekapressa D pri premeru 2,5 mm nismo mogli stisniti s tlakom 80 MPa, zato smo naredili zmes 50 % Avicela PH200 in 50 % Bekapress D (w/w). Zmes Avicela PH200 in Bekapressa D smo tabletirali pri premerih matrice 12, 5,5 in 2,5 mm. Natezna trdnost teh tablet se z uporabo različnih matric ni spreminjala.

Ugotovili smo, da je natezna trdnost tablet precej odvisna od narave posameznih snovi. Tako pri enotočkovnem kot pri večtočkovnem vrednotenju smo pri vseh velikostih pečatov opazili enak vrstni red vrednosti natezne trdnosti različnih polnil, kar lahko povežemo z različnimi deformacijskimi lastnostmi snovi. Najvišjo natezno trdnost ima Avicel PH200 (plastična deformacija), sledi zmes Avicela PH200 in Bekapressa D (plastična deformacija)

in fragmentacija), Laktoza SD (plastična deformacija in fragmentacija), Bekapress D (fragmentacija) in kot zadnji Starch 1500 (elastična deformacija). Dobljeni rezultati nam kažejo, da sta tako zmes Avicela PH200 in Bekapressa D kot tablete iz Laktoze imeli podobne rezultate testa natezne trdnosti tablet. To pojasnjujemo s podobnim mehanizmom deformacije delcev. Pri oceni podobnosti se je potrebno zavedati, da imamo pri rezultatih sicer zgolj eno skupno točko t.j. točko z enakim premerom pečata.

Neodvisnost natezne trdnosti od premera pečata je značilna za vsa polnila, razen za Avicel PH200. Iz grafa je razvidno, da se vrednost natezne trdnosti Avicela PH200 z zmanjševanjem matrice zmanjšuje do neke vrednosti, kjer se zgodi preobrat in natezna trdnost naraste. Padanje vrednosti do preobrata si lahko razlagamo tako, da se z zmanjševanjem premera matrice povečuje trenje v matrici zaradi povečevanja razmerja površine stene glede na volumen tablete. Povečano trenje pomeni večjo izgubo energije dovedene s silo stiskanja, kar pomeni disipacijo energije za deformacijo delcev in tvorbo vezi med delci. Pri stiskanju mini tablet premera 2,5 mm stiskamo majhno število delcev in najverjetneje pride do drugačne razporeditve delcev in prenosa trenja v notranjost tablete, kar privede do večje homogenosti gostote po celotni tableti.

### 4.1.3 Razpadnost tablet

Razpadnost tablet smo izvedli z namenom, da bi videli, ali obstaja korelacija med premerom matrice in razpadnim časom tablete. Rezultati so zbrani v preglednici VII.

**PREGLEDNICA VII:** Prikaz časov razpadnosti različnih serij tablet (n=6)

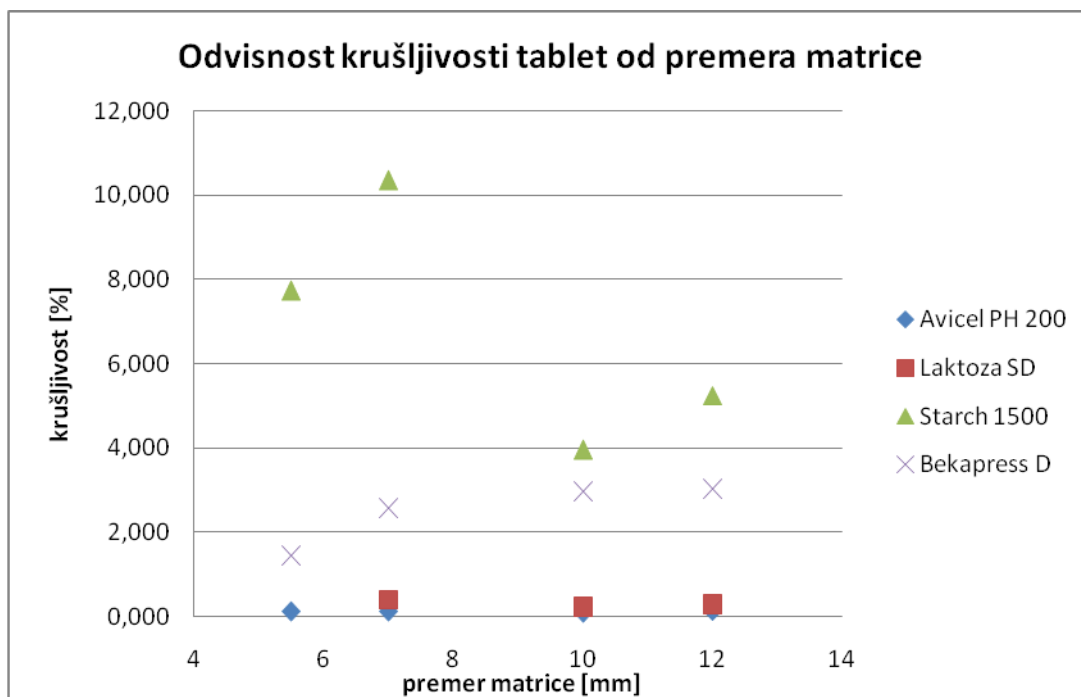
Polnilo	premer pečata [mm]			
	12	10	7	5,5
	čas razpadnosti tablet			
AVICEL PH200	44 s 72 ms	30 s 35 ms	7 s 9 ms	4 s 50 ms
LAKTOZA SD	6 min 55s	6 min	3 min 36 s	/
STARCH 1500	ni razpada	ni razpada	ni razpada	ni razpada
BEKAPRESS D	ni razpada	ni razpada	43 min 17 s	10 min 4 s

V preglednici VI so prikazani časi razpada, ko je razpadla zadnja tableta iz testirane serije. Pri tabletah iz Avicela PH200 in Laktoze SD smo opazili razlike v razpadnem času med posameznimi tabletami v seriji. Tudi pri Bekapressu smo opazili spremembo razpadnega časa tablet. Tablete izdelane s pomočjo modificiranega škroba niso razpadle, kljub temu, da škrob nabreka ob stiku z vodo. Pri tabletah s škrobom je pri vseh velikostih matric nastal približno 1 mm debel sloj hidrogela (kolikor globoko je penetrirala voda v notranjost tablete), notranjost tablete pa je v preiskovanem času (1 ura) ostala "suha".

Rezultati kažejo, da se z zmanjševanjem premera matrice čas razpadnosti skrajšuje, česar ne moremo trditi za Starch 1500, saj tablete ne razpadejo. Razlog za trend rezultatov vidimo v dejstvu, da se z zmanjševanjem premera matrice povečuje razmerje med površino in volumnom tablete, kar pomeni relativno večjo površino za vdor vode v tableto, zmanjša pa se tudi celokupni volumen tablete. Deloma bi rezultate razpadnosti, vsaj pri Avicelu PH200, lahko povezali z rezultati natezne trdnosti izdelanih tablet.

#### **4.1.4 Krušljivost tablet**

S testom krušljivosti smo podobno kot pri vrednotenju natezne trdnosti preverjali mehansko ustreznost tablet. Rezultati testa kažejo različne trende krušljivosti posameznih snovi med matricami (slika 17).



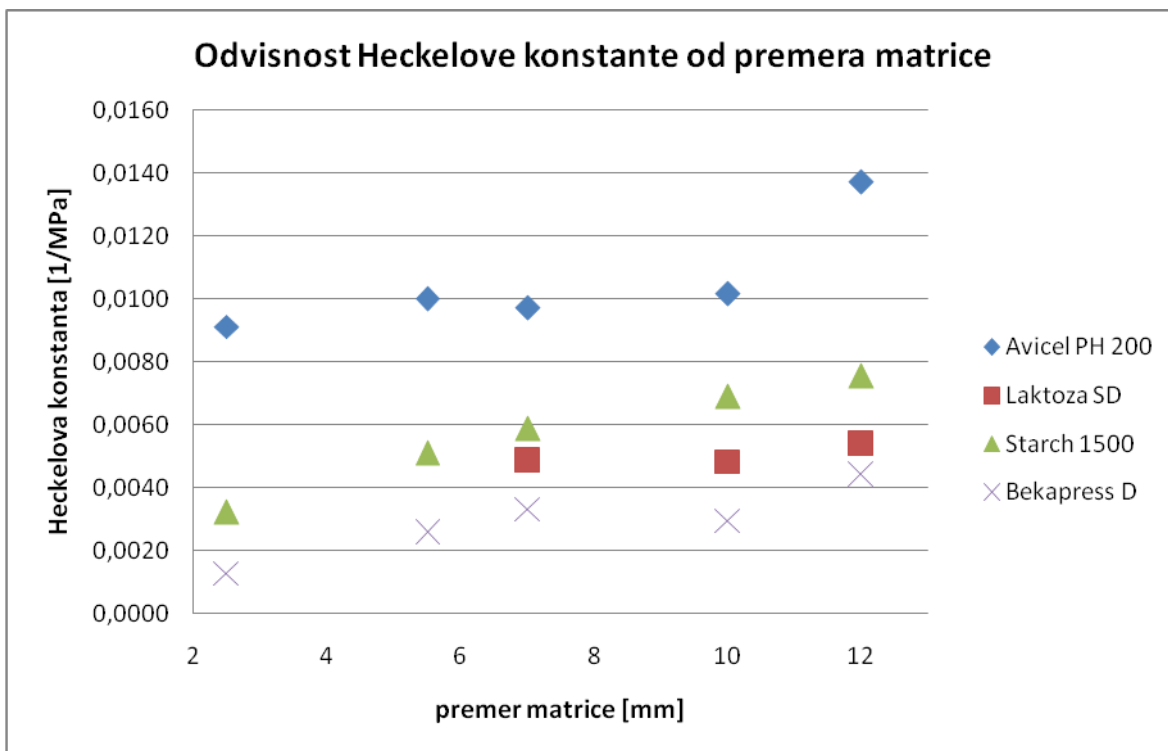
**SLIKA 17:** Krušljivost tablet glede na premer matrice

Tablete iz Avicela PH200 imajo v rangi premera matric od 12 mm do 5,5 mm vseskozi ustrezne rezultate krušljivosti (pod 1%), med različnimi premeri matric pa izkazujejo minimalne razlike. Krušljivost tablet iz Laktoze SD je nekoliko višja, a rezultati še vedno ustrezajo testu krušljivosti. Podobno kot pri Avicelu PH200 so tudi tu opazne minimalne razlike med različnimi matricami. Rezultati testa za Bekapress D kažejo, da so tablete neustrezne, kar smo lahko opazili tudi sami, saj so bile tablete po obremenitvi v bobnu vidno poškodovane na robovih. V primeru uporabe Bekapressa D se krušljivost spreminja s premerom matrice; natančneje, zmanjšuje se z zmanjševanjem uporabljene matrice. Pri Starchu 1500 je bila krušljivost zelo visoka. Dobljeni rezultati so pričakovani, saj je bila natezna trdnost tablet iz Starcha 1500 nizka in praktično neodvisna od premera matrice. Predpostavljali smo namreč, da večja natezna trdnost pomeni nastanek močnejših povezav med delci tekom tabletiranja ter posledično manjšo krušljivost. Visoka krušljivost Starcha 1500 je najverjetneje posledica elastičnih lastnosti polnila.

## 4.2 VREDNOTENJE PROCESA STISKANJA TABLET IN LASTNOSTI POLNILA

### 4.2.1 Heckelova analiza

Heckelova konstanta označuje sposobnost zmanjševanja volumna snovi v odvisnosti od tlaka stiskanja in je merilo plastičnosti snovi. Na podlagi izrisanih Heckelovih diagramov smo določili območje s tlakom stiskanja 40 – 90 MPa, saj smo v tem območju opazili linearnost pri vseh serijah. Primer linearnih delov Heckelovih diagramov za vsa polnila smo priložili v Prilogi 2. Na podlagi sipanja eksperimentalnih točk smo za namene primerjave rezultatov ovrednotili še intervale zaupanja Heckelove konstante. Izračunane povprečne vrednosti Heckelove konstante v odvisnosti od premera matrične vdolbine smo prikazali na sliki 18, intervale zaupanja pa v preglednici VIII.



**SLIKA 18:** Odvisnost Heckelove konstante od premera matrice

**PREGLEDNICA VIII:** Prikaz Heckelovih konstant in pripadajočih intervalov zaupanja

Polnilo	Premer matrice [mm]	k (naklon)	interval zaupanja	
			sp. meja	zg. meja
AVICEL PH200	12	0,0137	0,0132	0,0142
	10	0,0102	0,0098	0,0106
	7	0,0097	0,0094	0,0101
	5,5	0,0100	0,0095	0,0103
	2,5	0,0091	0,0084	0,0099
LAKTOZA SD	12	0,0054	0,0053	0,0055
	10	0,0048	0,0047	0,0050
	7	0,0049	0,0038	0,0059
STARCH 1500	12	0,0075	0,0072	0,0079
	10	0,0069	0,0064	0,0074
	7	0,0059	0,0057	0,0061
	5,5	0,0051	0,0043	0,0058
	2,5	0,0032	0,0021	0,0043
BEKAPRESS D	12	0,0044	0,0041	0,0047
	10	0,0030	0,0028	0,0032
	7	0,0033	0,0029	0,0037
	5,5	0,0026	0,0024	0,0028
	2,5	0,0013	0,0010	0,0016

Za Avicel PH200 se Heckelove konstante za matrice 10, 7, 5,5 in 2,5 mm med seboj statistično ne razlikujejo, pri matrici 12 mm pa je vrednost Heckelove konstante višja. Pri Laktozi SD smo opazili, da se vrednosti za matrici 10 in 7 mm statistično med seboj ne razlikujeta, pri matrici 12 mm pa je vrednost višja. Za Starch 1500 se kaže trend povečevanja Heckelove konstante z večanjem premera matrice. Če primerjamo intervale zaupanja, je večina vrednosti za sosednje velikosti pečata sicer statistično enakih. Podobna ugotovitev kot pri Starchu 1500 velja tudi v primeru Bekapressa D.

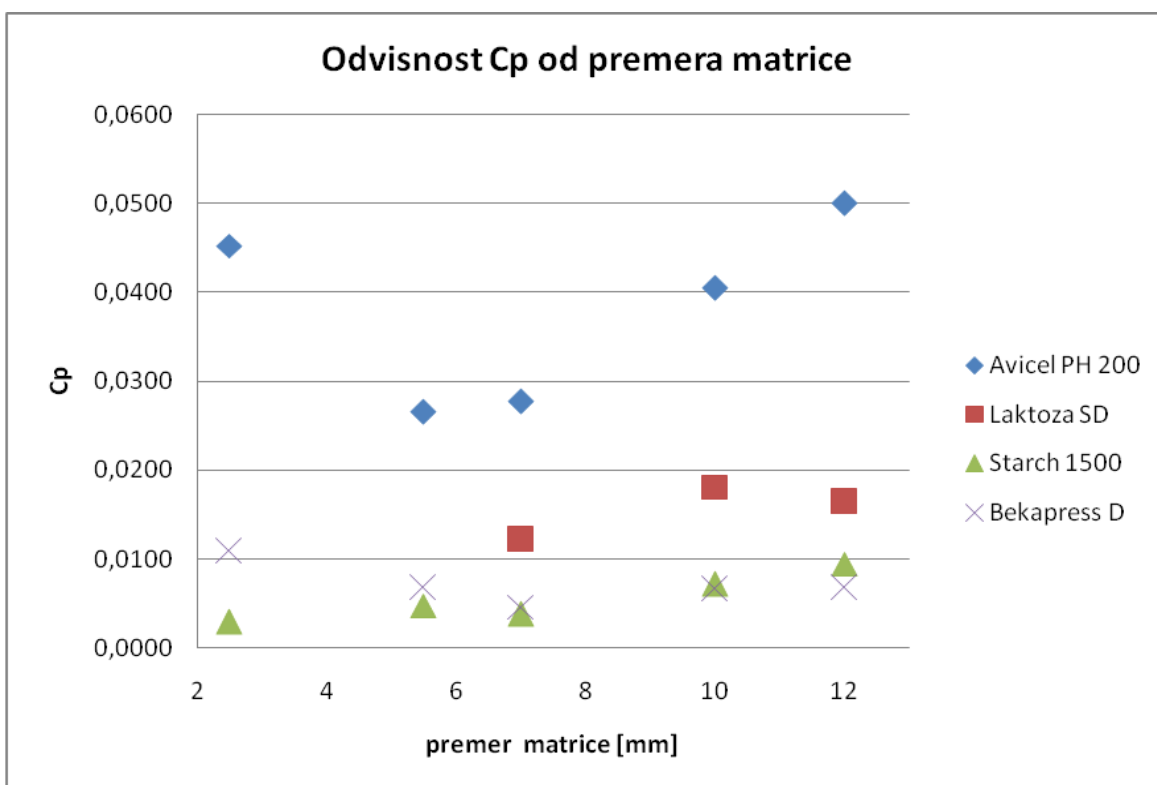
Generalno gledano, vrednost Heckelove konstante z manjšanjem premera matrice pada, kar pomeni, da pri manjših premerih matric potrebujemo višji tlak, da dosežemo enako poroznost. Če je izvenmatrična vrednost Heckleove konstante merilo plastičnosti



materiala, ugotovimo, da se posamezna polnila z zmanjševanjem matrične vdolbine navidezno obnašajo manj plastično, torej se zmes delcev obnaša pri stiskanju vse bolj toga.

## 4.2.2 Kompaktibilnostni profil

Kompaktibilnostni profil nam označuje sposobnost tvorbe mehansko močnih kompakto s tvorbo med delci, kar posledično vpliva na trdnost tablet. Na podlagi izrisanih kompaktibilnostnih diagramov smo določili območje s tlakom stiskanja 40 – 90 MPa, saj smo v tem območju opazili linearnost pri vseh serijah. Primer linearnih delov kompaktibilnostnih diagramov za vsa polnila smo priložili v Prilogi 3. Na podlagi sipanja eksperimentalnih točk smo za namene primerjave rezultatov ovrednotili še intervale zaupanja  $C_p$ . Izračunane vrednosti  $C_p$  in pripadajočih intervalov zaupanja smo prikazali na sliki 19 in v preglednici IX.



SLIKA 19: Odvisnost  $C_p$  od premera matrice

**PREGLEDNICA IX:** Prikaz  $C_p$  vrednosti in pripadajočih intervalov zaupanja

Snov	Pečat	$C_p$	Interval zaupanja	
			SP meja	ZG meja
AVICEL PH200	12	$5,00 \cdot 10^{-2}$	$4,89 \cdot 10^{-2}$	$5,11 \cdot 10^{-2}$
	10	$4,05 \cdot 10^{-2}$	$3,82 \cdot 10^{-2}$	$4,27 \cdot 10^{-2}$
	7	$2,77 \cdot 10^{-2}$	$2,61 \cdot 10^{-2}$	$2,93 \cdot 10^{-2}$
	5,5	$2,66 \cdot 10^{-2}$	$2,39 \cdot 10^{-2}$	$2,92 \cdot 10^{-2}$
	2,5	$4,52 \cdot 10^{-2}$	$4,13 \cdot 10^{-2}$	$4,92 \cdot 10^{-2}$
LAKTOZA SD	12	$1,64 \cdot 10^{-2}$	$1,42 \cdot 10^{-2}$	$1,86 \cdot 10^{-2}$
	10	$1,81 \cdot 10^{-2}$	$1,73 \cdot 10^{-2}$	$1,90 \cdot 10^{-2}$
	7	$1,21 \cdot 10^{-2}$	$0,97 \cdot 10^{-2}$	$1,46 \cdot 10^{-2}$
STARCH 1500	12	$0,94 \cdot 10^{-2}$	$0,91 \cdot 10^{-2}$	$0,98 \cdot 10^{-2}$
	10	$0,72 \cdot 10^{-2}$	$0,66 \cdot 10^{-2}$	$0,77 \cdot 10^{-2}$
	7	$0,38 \cdot 10^{-2}$	$0,35 \cdot 10^{-2}$	$0,41 \cdot 10^{-2}$
	5,5	$0,48 \cdot 10^{-2}$	$0,45 \cdot 10^{-2}$	$0,50 \cdot 10^{-2}$
	2,5	$0,29 \cdot 10^{-2}$	$0,19 \cdot 10^{-2}$	$0,38 \cdot 10^{-2}$
BEKAPRESS D	12	$0,67 \cdot 10^{-2}$	$0,65 \cdot 10^{-2}$	$0,70 \cdot 10^{-2}$
	10	$0,65 \cdot 10^{-2}$	$0,63 \cdot 10^{-2}$	$0,68 \cdot 10^{-2}$
	7	$0,46 \cdot 10^{-2}$	$0,39 \cdot 10^{-2}$	$0,53 \cdot 10^{-2}$
	5,5	$0,68 \cdot 10^{-2}$	$0,64 \cdot 10^{-2}$	$0,72 \cdot 10^{-2}$
	2,5	$1,08 \cdot 10^{-2}$	$0,46 \cdot 10^{-2}$	$1,70 \cdot 10^{-2}$

Vrednost  $C_p$  tablet iz Avicela PH200 pada z zmanjševanjem premera matrice od 12 mm do 5,5 mm, kjer je vrednost  $C_p$  najnižja, vrednost pri premeru matrice 2,5 pa je bistveno višja.  $C_p$  vrednosti pri premeru 7 in 5,5 mm se statistično med seboj ne razlikujeta.

Tablete iz Laktoze SD imajo statistično gledano enake  $C_p$  vrednosti pri maticah premera 12, 10 in 7 mm. Pri premeru 7 mm smo bili pri izdelavi tablet omejeni z omejitvami tabletirke, zato smo izdelali manjše število tablet in posledično smo za izračun upoštevali manjše število eksperimentalnih točk, kar vpliva na meje intervala zaupanja.

Pri tabletah Starch 1500 vrednosti  $C_p$  od 12 mm do 7 mm padajo, pri premeru 5,5 mm je nekoliko višja, pri premeru 2,5 mm pa je nižja vrednost.

Rezultati Bekapress D tablet kažejo padanje  $C_p$  vrednosti z zmanjševanjem premera matrice od 12 mm do 7 mm, kjer je vrednost najnižja. Pri nadaljnjem zmanjševanju premera matrice vrednost  $C_p$  narašča.

Pojava laminacije tablet ali tvorbe kopic nismo zasledili.

Podobno kot pri enotočkovni metodi natezne trdnosti, dobimo tudi pri večtočkovni metodi enako zaporedje pomožnih snovi, tokrat glede na  $C_p$  vrednost. Rezultati večtočkovnega testa natezne trdnosti kažejo, da se vrednost  $C_p$  v primeru Avicela PH200 in Bekapressa D z zmanjševanjem matrice zmanjšuje do neke vrednosti, kjer se zgodi preobrat. Vrednost naklona  $C_p$ , kot merila kompaktilnosti, naraste, kar je najbolj evidentno v primeru mini tablet. V primeru Laktoze SD in še posebej Starcha 1500 opazimo trend upadanja vrednosti  $C_p$  z zmanjševanjem premera matrične vdolbine. Metoda kompaktilnostnega diagrama je v osnovi enaka metodi enotočkovnega vrednotenja natezne trdnosti, le da tu stiskamo tablete v nekem določenem območju tlaka stiskanja, pri metodi natezne trdnosti pa vse tablete stiskamo pri izbranem tlaku stisknja. Z obema metodama smo dobili podobne rezultate, kar povečuje moč dobljenih rezultatov.

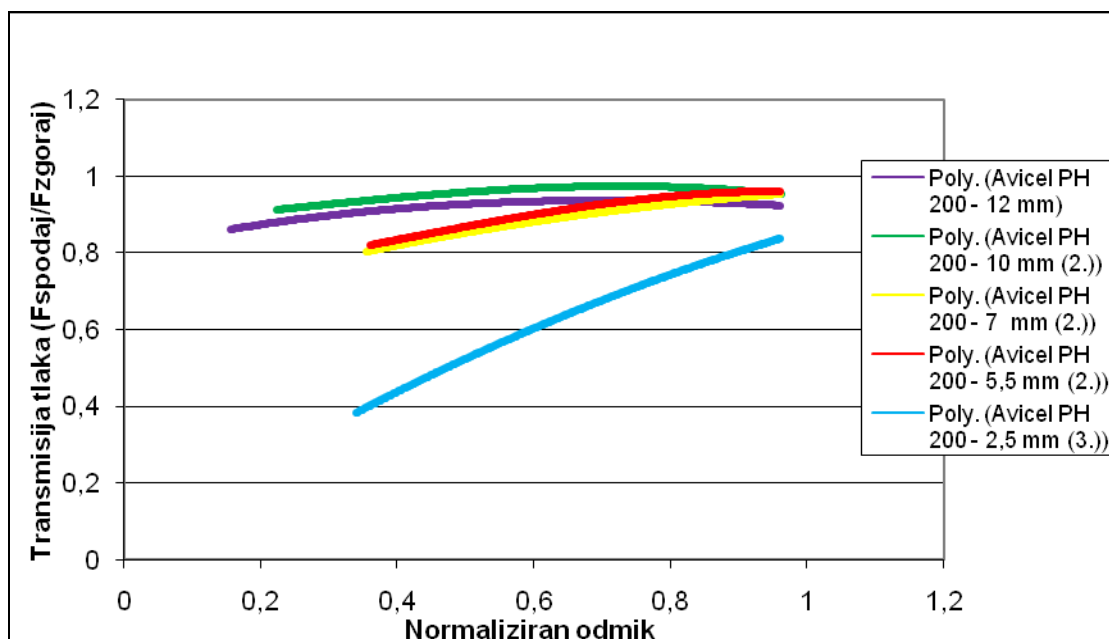
Dobljeni rezultati se razlikujejo od rezultatov prikazanih v študiji Lennartz in Mielck (4), kjer so navajali, da je natezna trdnost neodvisna od velikosti pečata.

### **4.2.3 Transmisija tlaka**

Transmisija tlaka nam prikazuje prenos sile stiskanja z zgornjega na spodnji pečat. Rezultate vrednosti transmisije tlaka pri največji sili stiskanja ter izračunano površino pod krivuljo smo prikazali v skupni preglednici X. Za vsako izmed polnil smo pripravili svojo sliko, na katerih smo predstavili potek transmisije tlaka za različne matrice v odvisnosti od normaliziranega odmika (slike 20 - 23). Vrednosti AUC (preglednica X), ki smo jih izračunali za izbrano območje normaliziranega odmika, in vrednosti transmisije tlaka pri maksimalni sili stiskanja na zgornjem pečatu služijo kot numerična podpora slikam.

**PREGLEDNICA X:** Prikaz vrednosti transmisije tlaka pri največji zgornji sili ter vrednosti normaliziranega tlaka za različne snovi za različne pečate

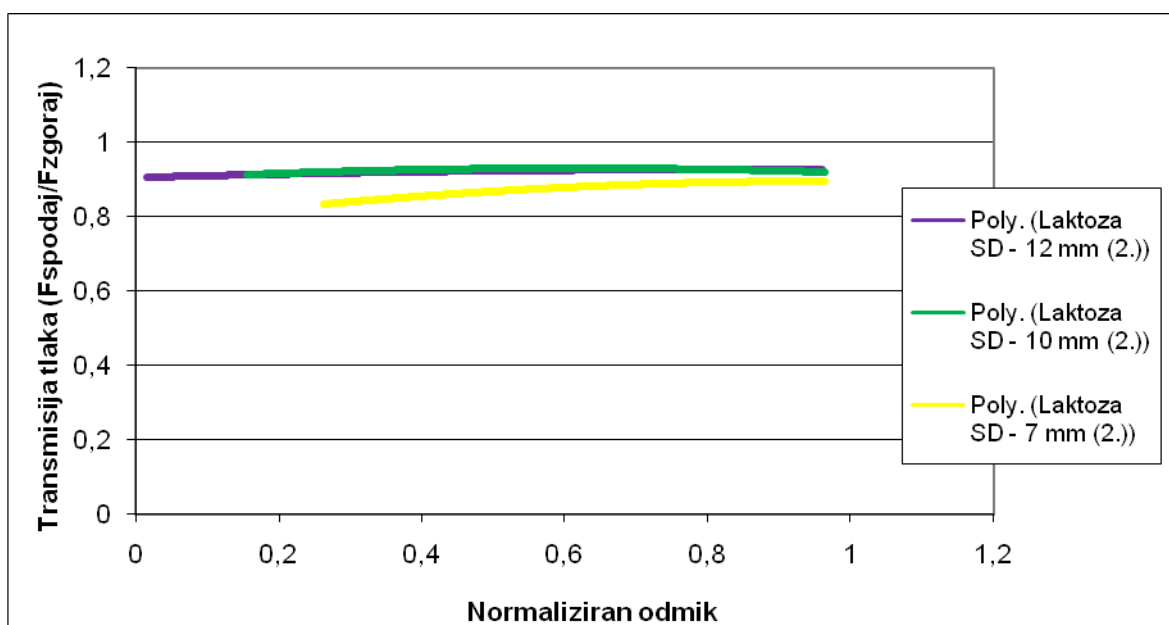
polnilo	pečat [mm]	vrednost transmisije tlaka pri maks. ZG sili (napetosti)	AUC
AVICEL PH200	12	0,948	0,298
	10	0,965	0,310
	7	0,976	0,288
	5,5	0,969	0,300
	2,5	0,893	0,230
LAKTOZA SD	12	0,943	0,296
	10	0,941	0,291
	7	0,925	0,284
STARCH 1500	12	0,947	0,300
	10	0,961	0,303
	7	0,945	0,287
	5,5	0,987	0,323
BEKAPRESS D	12	0,935	0,300
	10	0,945	0,290
	7	0,950	0,303
	5,5	0,954	0,304
	2,5	0,576	0,164



**SLIKA 20:** Prenos sile z zgornjega pečata na spodnji pečat za polnilo Avicel PH200 za različne pečate

Iz slike 20 je razvidno, da je transmisija tlaka za tablete Avicel PH200 odvisna od velikosti premera matrice. Potek transmisije tlaka za tablete premera 12 in 10 mm je precej podoben. Prav tako opazimo minimalne razlike pri tabletah 7 in 5,5 mm. Pri mini tabletah premera 2,5 mm je potek transmisije tlaka precej drugačen - pri majhnem normaliziranem odmiku tlaka je transmisija tlaka nizka, pri končnem normaliziranem odmiku je vrednost transmisije tlaka nižja kot pri ostalih tabletah.

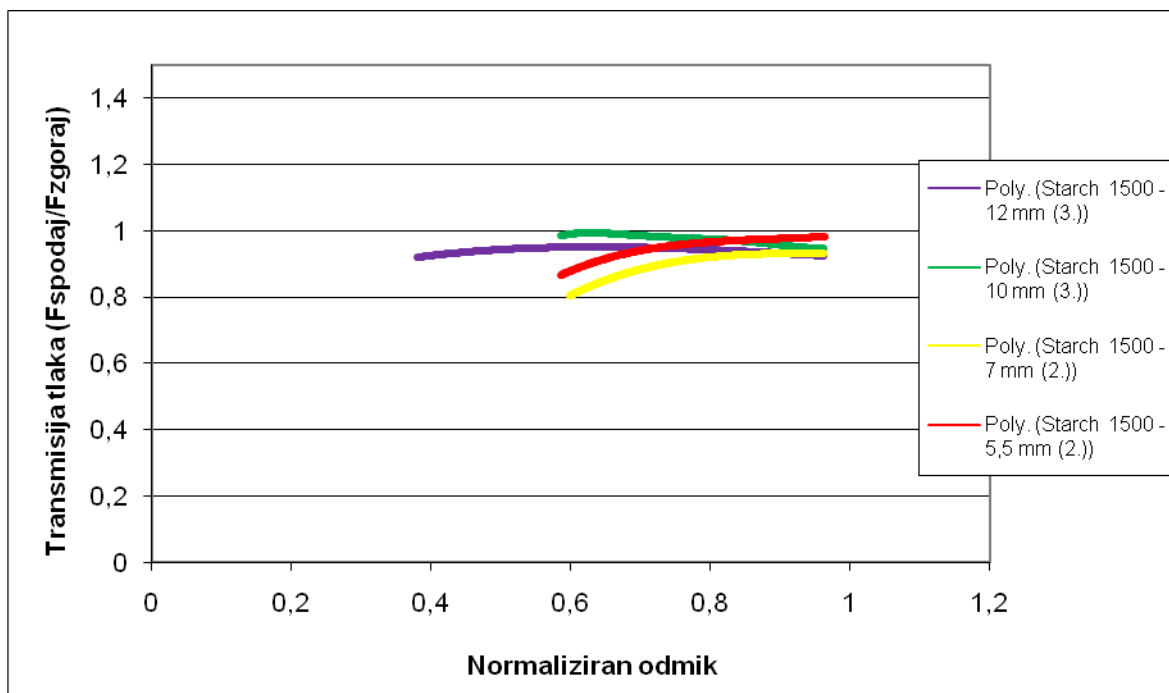
Iz preglednice X je razvidno, da je transmisija tlaka pri največji sili stiskanja precej podobna za tablete premerov 12, 10, 7 in 5,5 mm. Ta je bistveno nižja pri mini tabletah premera 2,5 mm.



**SLIKA 21:** Prenos sile z zgornjega pečata na spodnji pečat za polnilo Laktoza SD

Slika 21 prikazuje potek transmisije tlaka od normaliziranega odmika za tablete iz Laktoze SD za različne velikosti premera matrice. Na sliki lahko opazimo, da je potek transmisije tlaka za tablete premera 12 in 10 mm praktično enak. Za tablete premera 7 mm je potek transmisije drugačen, saj opazimo naraščanje transmisije z večanjem normaliziranega odmika, česar pri tabletah premera 12 in 10 ne vidimo.

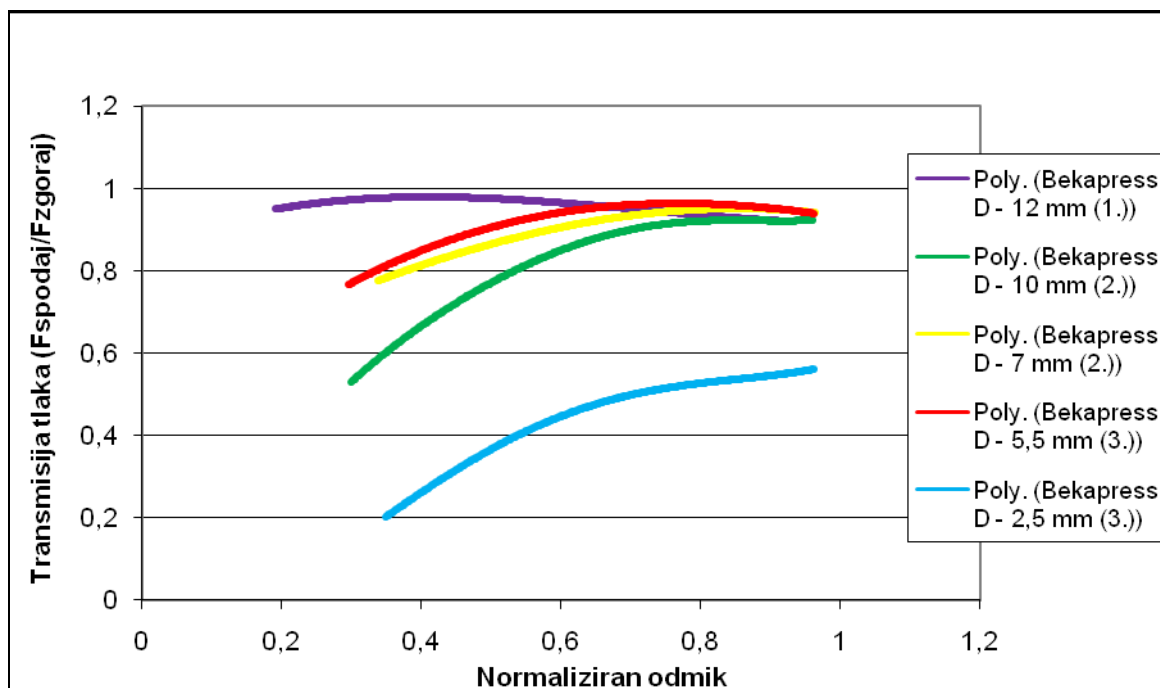
Iz preglednice X je razvidno, da je vrednost transmisije tlaka pri največji sili stiskanja skoraj enaka za vse tablete premerov 12, 10 in 7 mm.



**SLIKA 22:** Prenos sile z zgornjega pečata na spodnji pečat za polnilo Starch 1500

Na sliki 22 lahko vidimo, da je potek transmisije tlaka za tablete Starch 1500 premera 12 in 10 mm precej podoben. Prav tako opazimo minimalne razlike pri tabletah 7 in 5,5 mm.

Iz preglednice X je razvidno, da je transmisija tlaka pri največji sili stiskanja precej podobna za tablete premerov 12, 10 in 7 mm. Za tablete premera 5,5 mm je nekoliko višja.



**SLIKA 23:** Prenos sile z zgornjega pečata na spodnji pečat za polnilo Bekapress D

Slika 23 prikazuje potek transmisije tlaka za tablete Bekapress D v odvisnosti od velikosti premera matrice. Opazimo lahko, da se potek transmisije tlaka za tablete 12 mm precej razlikuje od tablet drugih premerov. Nenavadno je transmisija tlaka za tablete 10 mm nižja od tablet 7 in 5,5 mm. Potek transmisije tlaka za tablete premera 7 in 5,5 mm je precej podoben. Pri mini tabletah premera 2,5 mm se potek transmisije tlaka v celotnem območju normaliziranega odmika precej zniža.

Iz preglednice X je razvidno, da je transmisija tlaka pri največji sili stiskanja precej podobna za tablete premerov 12, 10, 7 in 5,5 mm. Ta je bistveno nižja pri mini tabletah premera 2,5 mm.

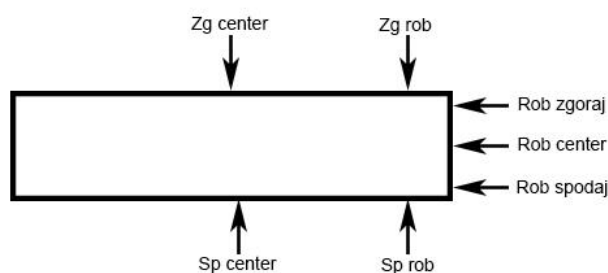
Rezultati transmisije tlaka v odvisnosti od normaliziranega odmika so precej podobni za vse snovi. AUC se zmanjšuje z zmanjševanjem premera pečata pri večini snovi, razen pri Bekapressu D v primeru premera 10 mm, kjer odstopanja ne znamo razložiti.

Transmisija tlaka z zgornjega na spodnji pečat se pri stiskanju mini tablet bistveno zmanjša, kar dokazujeta primera Avicela PH200 in Bekapressa D. Pri mini tabletah je bistveno večje trenje zaradi spremenjenega razmerja površine na volumen v primerjavi s

tabletami običajnih velikosti. Zaradi relativno večjega trenja je transmisija tlaka pri tabletah manjšega premera slabša.

#### 4.2.4 Instrumentalna nanoindentacija

S pomočjo nanoindenterja smo določili lokalne mehanske lastnosti izdelanih tablet. Za testiranje smo uporabili tehniko CSM (ang. continuous stiffness measurement), ki omogoča kontinuirano spremljanje mehanskih lastnosti glede na globino vtiskovanja. Na sliki 24 so prikazane pozicije na tableti, kjer smo opravljali meritve z nanoindenterjem.

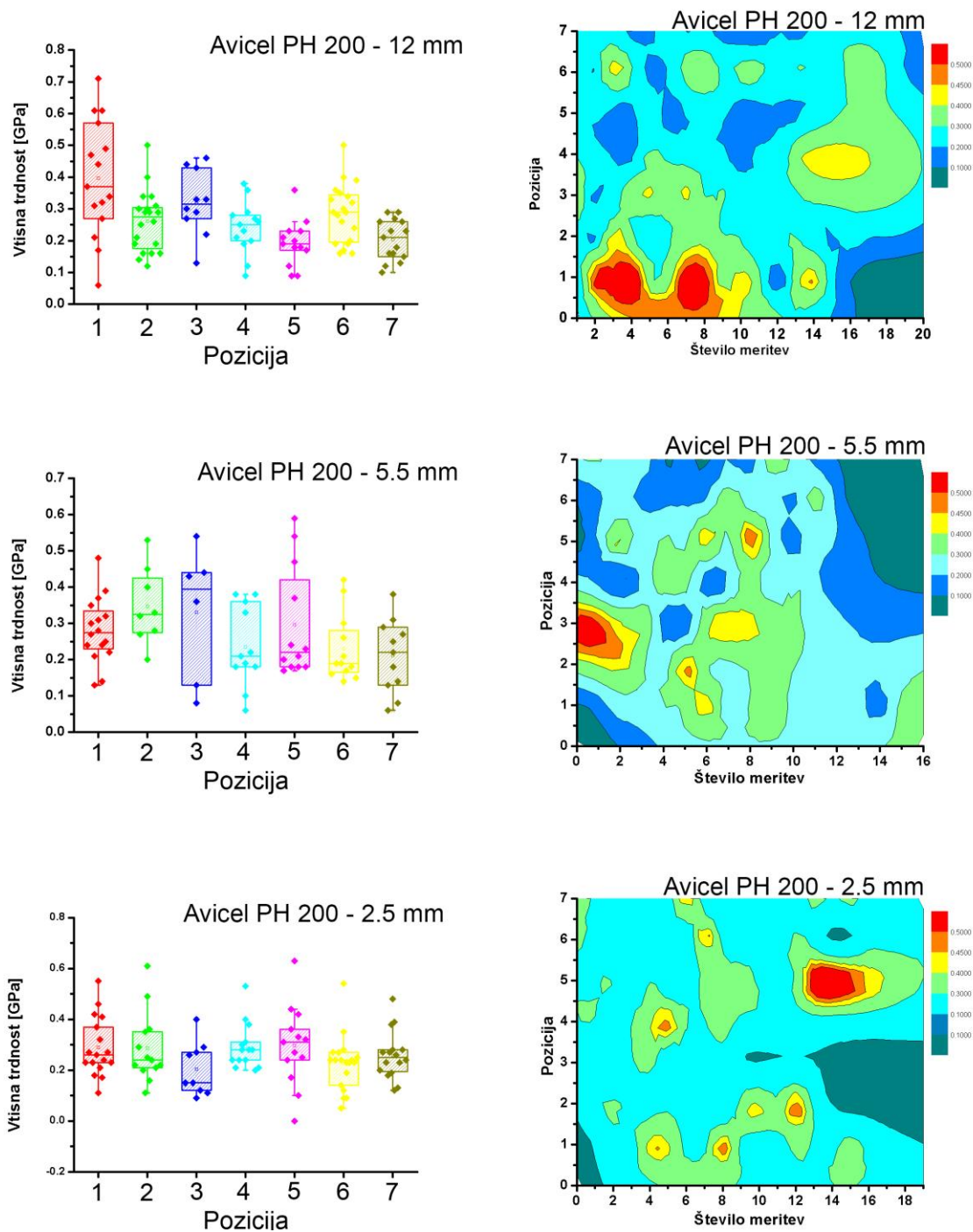


**SLIKA 24:** Prikaz pozicij meritev na tableti z nanoindenterjem

Primeri dobljenih krivulj nanoindentacije so priloženi v Prilogi 4.

Rezultate vtisne trdnosti smo prikazali s pomočjo Box plot grafov, za snov Avicel PH200 pa smo izdelali tudi dvodimenzionalno (2D) predstavitev variabilnosti rezultatov homogenosti tablet v odvisnosti od vrednosti vtisne trdnosti in pozicije merjenja. Na ta način smo želeli primerjati spremembo homogenosti lokalnih mehanskih lastnosti tablet v odvisnosti od premera tablete. Kot idealen primer smo za to izbrali tablete Avicela PH200, saj smo določili najmanjši vpliv površinskih lastnosti (hrapavost površine tablet) ter strukture (najmanjša stopnja lomljenja materiala) na rezultate meritev v nanometrskem območju. Na 2D slikah je intenziteta vtisne trdnosti za posamezno pozicijo meritve na tableti ponazorjena z barvno skalo, ki je definirana z legendo ob grafih. Rezultate smo predstavili na slikah 25 – 28.

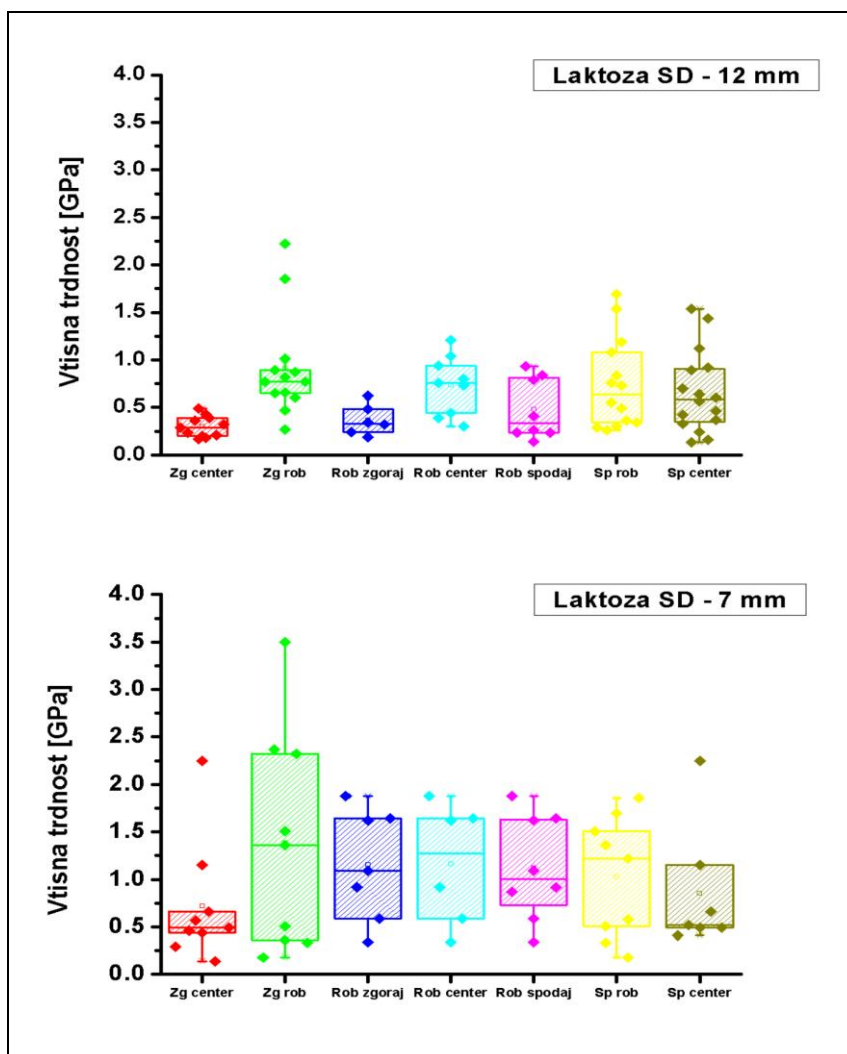




**SLIKA 25:** Prikaz rezultatov nanoindentacije za tablete Avicela PH200 premerov 12, 5,5 in 2,5 mm; levo: Box plot grafi - prikaz vtisne trdnosti na različnih pozicijah tablet; desno: dvodimenzionalna predstavitev variabilnosti rezultatov homogenosti tablet v odvisnosti od vrednosti vtisne trdnosti in pozicije merjenja; Pozicije meritev: 1 - Zg spodaj, 2 - Zg rob, 3 - Rob zgoraj, 4 - Rob center, 5 - Rob spodaj, 6 - Sp rob, 7 - Sp center

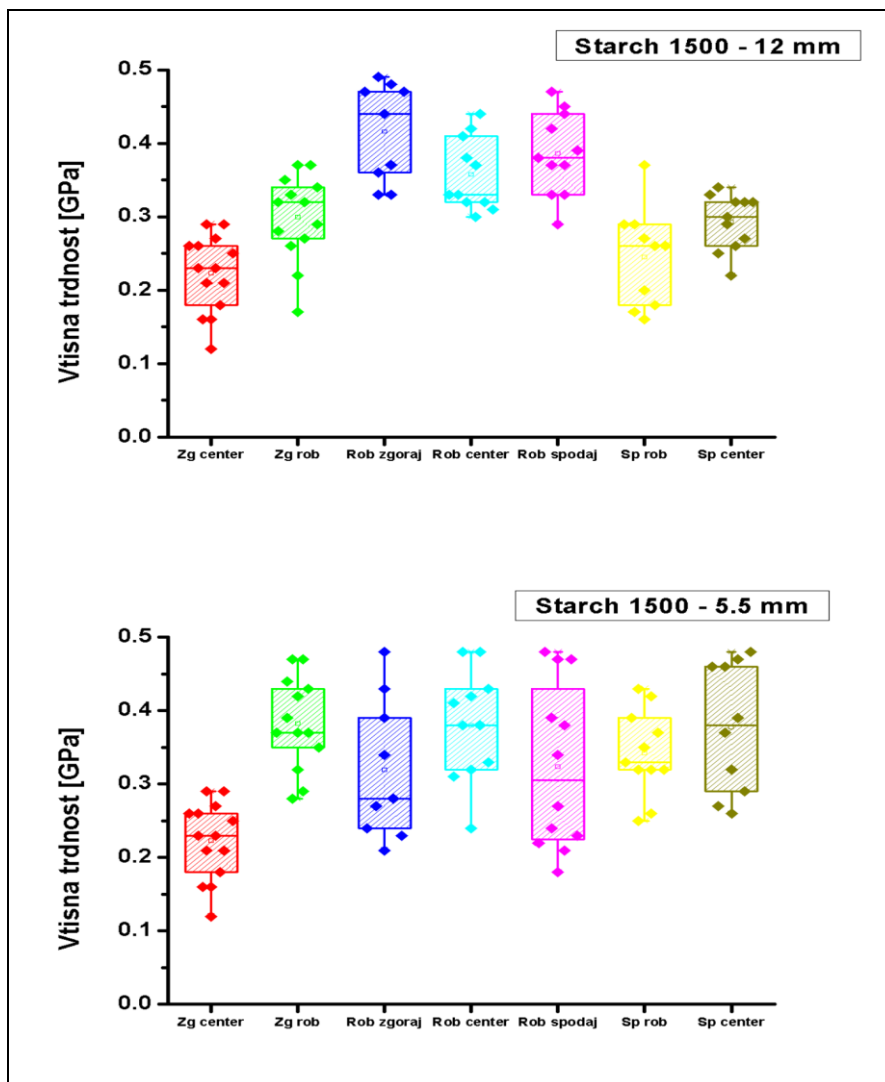
Slika 25 prikazuje rezultate vtisne trdnosti na različnih pozicijah na tableti iz Avicela PH200 za premere 12, 5,5 in 2,5 mm. Na Box-plot grafih lahko opazimo, da mediana

vtisne trdnosti za tablete premera 12 mm precej variira na različnih pozicijah tablet. Najvišja vrednost vtisne trdnosti je v centru zgornje strani tablete, najnižji vrednosti pa sta na robu spodaj in na spodnji strani center. Pokazali smo izrazito heterogenost v mehanskih lastnosti za tablete premera 5,5 mm. Z zmanjšanjem premera z 12 na 5,5 je ohranjena največja trdnost tablet na zgornji strani. Za tablete premerov 12 mm in 5,5 mm lahko opazimo, da je vtisna trdnost neenakomerna po posameznih pozicijah. Za tablete 2,5 mm so mediane precej podobne za vse pozicije, kar kaže na enakomerno trdnost po vsej površini tablete. Tudi 2D slika za tableto premera 2,5 mm je barvno najbolj enakomerna, kar pomeni, da je vtisna trdnost približno enaka po vsej površini tablete.



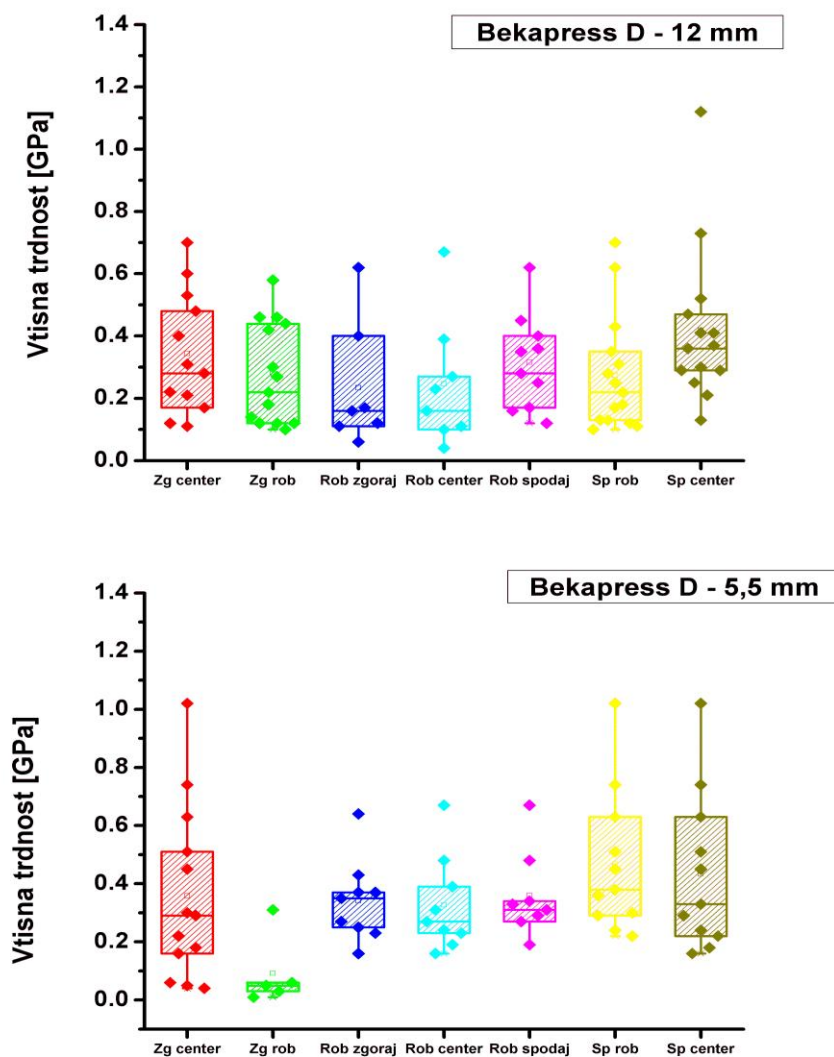
SLIKA 26: Box plot graf vtisne trdnosti na različnih pozicijah tablet Laktoze SD za premere 12 mm in 7 mm

Slika 26 prikazuje Box plot grafe za vtisno trdnost na različnih pozicijah tablet iz Laktoze SD premerov 12 in 7 mm. Opazimo lahko, da se mediane vtisnih trdnosti razlikujejo od pozicije, številne vrednosti pa predstavljajo ekstremne vrednosti Box plot grafov. Sipanje rezultatov pri Laktozi SD je najverjetneje posledica lomljenja materiala pod obremenitvijo. Za tablete premera 12 mm se posamezne mediane razlikujejo, medtem ko so z zmanjšanjem premera matrice na 7 mm vrednosti median nekoliko bolj homogene. Pri obeh velikostih tablet je variabilnost median na zgornji strani večja kot na spodnji strani. V obzir pri interpretaciji podatkov je potrebno vzeti precejšnje sipanje rezultatov, ki poraja dvom na točnost dobljenih rezultatov.



SLIKA 27: Box plot grafi vtisne trdnosti na različnih pozicijah tablet iz Starcha 1500 premerov 12 in 5,5mm

Na sliki 27 so predstavljeni Box plot grafi za vtisno trdnost na različnih pozicijah tablet iz Starcha 1500 premerov 12 in 7 mm. Razmerje zgoraj rob in pozicijo spodaj rob za premer tablete 12 mm je večje od razmerja pri tableti 7 mm, kar nakazuje večjo transmisijo tlaka pri večji tableti. Z zmanjševanjem premera tablete z 12 mm na 7 mm je opazna večja homogenost vrednosti median.



SLIKA 28: Box plot grafi vtisne trdnosti na različnih pozicijah tablet Bekapress D za premere 12 in 5,5mm

Slika 28 prikazuje Box plot grafe za vtisno trdnost na različnih pozicijah tablet iz Bekapressa D premerov 12 in 5,5 mm. Opazimo lahko, da so mediane vtisnih vrednosti precej homogene. Številne vrednosti pa predstavljajo ekstremne vrednosti Box plot grafov.

Sipanje rezultatov pri Bekapressu D je najverjetneje posledica lomljenja materiala pod obremenitvijo.

Z metodo instrumentalne nanoindentacije smo želeli predstaviti razlike v lokalni gostoti na različnih pozicijah površine tablet. Za veliko število vzorcev polnil Bekapressa D in Laktoze SD smo opazili precejšnje sipanje nanoindentacijskih krivulj (lom krivulj), kar nakazuje na fragmentacijo polnil. Za določanje nanomehanskih lastnosti so najbolj primerni vzorci, ki se plastično deformirajo, zato lahko sklepamo, da smo relevantne rezultate določili pri Avicelu PH 200 in Starch 1500.

Dobljeni rezultati lokalnih mehanskih lastnosti na različnih pozicijah na tableti se skladajo z navedbami v literaturi, kjer navajajo, da je gostota tablet izdelanih na tabletirki na udarec z ravnimi pečati večja na zgornjem robu ter manjša na spodnjem (7). Glede na literaturo bi sklepali na večjo vtisno trdnost na zgornjem robu tablet od vrednosti na spodnjem robu tablet, kar smo dokazali v našem primeru za Avicel PH200 ter Starch 1500. Dobljeni rezultati se torej skladajo z rezultati iz analize transmisije tlaka.

Za mini tablete rezultati nanoindentacije kažejo na večjo homogenost gostot, kar potrjuje naše domneve, s katerimi smo si razlagali pojave pri mini tabletah, opažene pri rezultatih ostalih metodah vrednotenja naše raziskave.

V literaturi smo zasledili, da bi za merjenje lokalne lastnosti tablet nanoindentacijo lahko nadomestili z metodo teraherčnega slikanja (THz pulsed imaging). S teraherčnim slikanjem lahko določimo površinski lomni količnik (SRI - surface refractive index), ki je močan kazalnik za površinsko gostoto in tako posredno lahko sklepamo na natezno trdnost tablet (26,27).

#### **4.2.5 Razlaga rezultatov tablet in mini tablet**

Za lažje razumevanje vpliva premera matrice na proces stiskanja in kompleksne razlage lastnosti izdelanih tablet različnih velikosti, v tem poglavju podajamo celovit pregled dobljenih rezultatov.

Pri obravnavi tablet Avicela PH200 smo ugotovili, da se Heckelova konstanta zmanjšuje z zmanjševanjem premera matrice. Zmanjševanje Heckelove konstante je najverjetneje

povezano z rezultati transmisije tlaka, ki je odvisna od trenja. Z zmanjševanjem premera matrice se relativno povečuje trenje na steni matrice zaradi povečevanja razmerja površine stene glede na volumen tablete. Povečano trenje ob nekem povprečnem tlaku na pečatu zmanjša učinkovitost zmanjševanja poroznosti zaradi disipacije vložene mehanike dela. Transmisija tlaka z zmanjševanjem matrice pričakovano upada vse do mini tablet, pri katerih je transmisija tlaka najslabša. Rezultati nanoindentacije pri Avicelu PH200 kažejo, da je površina mini tablet glede na vtisno trdnost veliko bolj homogena v primerjavi z večjimi tabletami. Pri mini tabletah (stiskamo majhno število delcev preko premera tablete) se trenje - strig delcev predvidoma prenaša relativno dlje v globino ter s tem po večjem delu njihovega volumna, kar vodi do bolj homogenih tablet. Ugotovili smo, da se vrednost natezne trdnosti z zmanjševanjem matrice zmanjšuje do neke vrednosti, kjer se zgodi preobrat in natezna trdnost naraste. Padanje vrednosti natezne trdnosti do preobrata si lahko razlagamo tako, da se z zmanjševanjem premera matrice relativno povečuje trenje na tabletirki zaradi povečevanja razmerja površine tablete glede na njen volumen. Povečano trenje pomeni večjo izgubo energije dovedene s silo stiskanja, kar pomeni, da je manj energije na voljo za deformacijo delcev in tvorbo vezi med delci. Večja natezna trdnost mini tablet je na prvi pogled v nasprotju z rezultatom transmisije tlaka, vendar lahko tudi tu uporabimo že omenjeno razlago o strukturno bolj homogeni tableti. S temi rezultati se skladajo tudi rezultati testa krušljivosti, saj smo predpostavljali, da večja natezna trdnost pomeni nastanek močnejših povezav med delci tekom tabletiranja ter posledično manjšo krušljivost.

Za ostala tri polnila podoben celosten pregled kot pri Avicelu PH200 ni mogoč, zaradi pomanjkljivih rezultatov za določene velikosti tablet. Pri tabletiranju smo se namreč soočili z omejitvami tabletirke, zato nismo mogli stisniti tablete vseh serij za nekatera polnila za nekatere teste. Razlog so tudi različne lastnosti samega polnila. Poleg tega metoda nanoindentacije ni primerna za snovi, ki fragmentirajo, saj rezultati posledično preveč sipajo. Kljub pomanjkljivim rezultatom ti nakazujejo podobne trende oz. niso v nasprotju z ugotovljenimi pri Avicelu PH200.

## 5 SKLEP

Ugotovili smo, da premer matrice vpliva na mehanske lastnosti tablet in proces stiskanja.

Test razpadnosti tablet nam je pokazal, da se čas razpadnosti zmanjšuje z manjšanjem premera tablete.

Z rezultati krušljivosti in natezne trdnosti smo potrdili predpostavko, da večja natezna trdnost pomeni nastanek močnejših povezav med delci tekom tabletiranja ter posledično manjšo krušljivost.

Rezultati kažejo, da se Heckelova konstanta zmanjšuje z zmanjševanjem premera matrice, kar pomeni, da pri manjših premerih matric potrebujemo višji tlak, da dosežemo enako poroznost.

Z metodama določanja natezne trdnosti in kompaktilnostnim diagramom smo dobili primerljive rezultate. Vrednost natezne trdnosti se z zmanjševanjem matrice zmanjšuje do neke vrednosti, kjer se zgodi preobrat, od koder natezna trdnost z zmanjševanjem premera tablete naraste. Pri mini tabletah se trenje na steni matrice tekom stiskanja preko striga delcev porazdeli daleč v globino tablete, kar predvidoma pomeni bolj homogeno gostoto tablet in boljše mehanske lastnosti.

Pri transmisiji tlaka smo pokazali, da enotočkovna vrednost parametra transmisije tlaka pri največji sili na zgornjem pečatu ni dovolj povedna, oz. je smiselno rezultate transmisije prikazati še grafično. Z zmanjševanjem premera tablet se transmisija tlaka zmanjšuje, saj se povečuje razmerje površine glede na volumen, kar povzroči relativno večje trenje. Pri mini tabletah je posledično bistveno manjša transmisija tlaka kot pri tabletah običajnih velikosti.

Z metodo nanoindentacije smo želeli potrditi različno razporeditev lokalne gostote v tabletah. Z rezultati nanoindentacije smo potrdili homogenost lokalne gostote pri mini tabletah in sicer po vsej površini. Nanoindentacija je primerna za obravnavo lokalnih mehanskih lastnosti snovi, ki se deformirajo plastično.

Tekom diplomske naloge smo ugotovili, da imajo mini tablete v primerjavi s tabletami običajnih velikosti pri enakem tlaku stiskanja tehnološki prednosti kot sta višja natezna trdnost (Avicel PH200, Bekapress D) ter bolj izotropna površina tablete. Vendar pa pri

implementaciji v industrijo najverjetneje naletimo na težave glede enakomernega polnjenja matrice, saj smo se s temi težavami soočali že na nivoju raziskovalnega laboratorija. To nam nakazuje, da je pri izdelavi mini tablet dobra pretočnost snovi zelo pomembna.

Potrdili smo dejstvo, da se mehanske lastnosti izdelanih tablet precej odvisne od lastnosti posameznih snovi. Pri vseh testih smo namreč ohranjali vse eksperimentalne pogoje, spreminjali smo le premer matrice. Ob primerjavi rezultatov izbranega testa za različna polnila, so se trendi rezultatov precej razlikovali. S poznavanjem lastnosti snovi lahko optimiramo lastnosti izdelanih tablet.



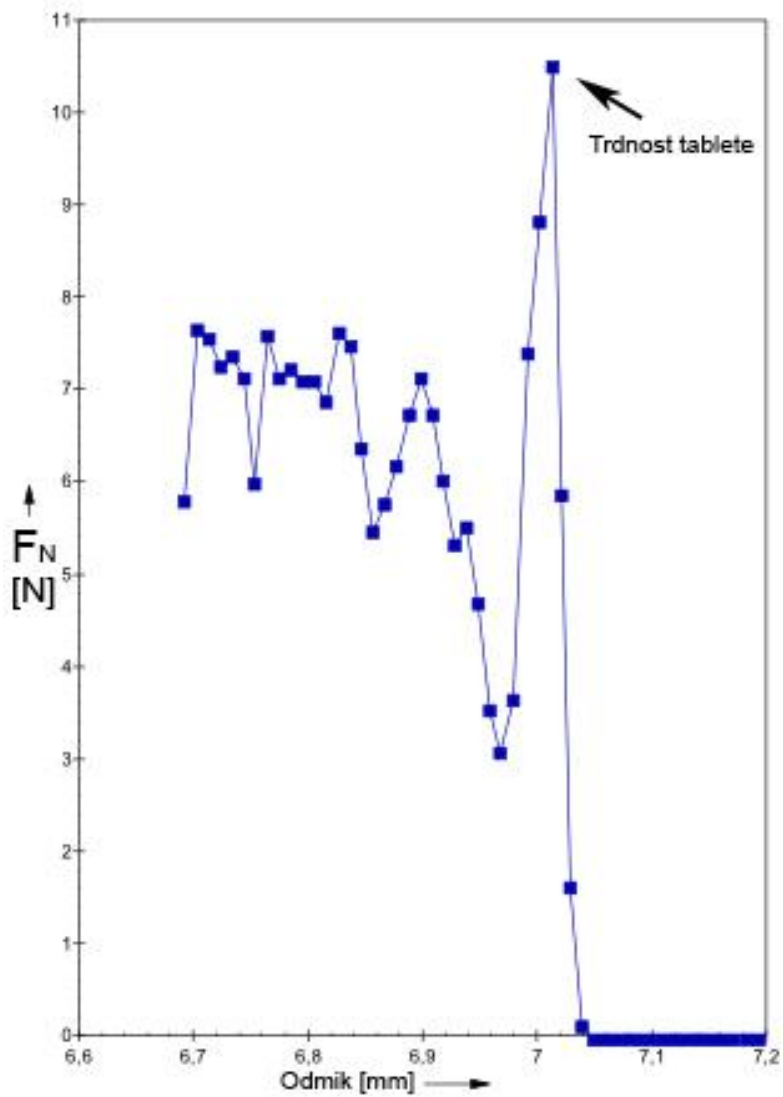
## 6 LITERATURA

1. Ministrstvo za zdravstvo ARS za zdravila in medicinske pripomočke: Formularium Slovenicum. Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji 2.2, 2007.
2. Bogda M: Tablet Compression: Machine Theory, Design and Process Troubleshooting. In: Swarbrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology, 4th Ed., CRP Press, New York, 2013; 3494 – 3510.
3. Alderborn G. Tablets and Compaction. In: Aulton ME, Taylor KMG, editors. Aulton's pharmaceuticals: The Design and Manufacture of Medicines, 4th Ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 2013; 505–19, 534–49.
4. Lennartz P, Mielck JB: Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures, *Int J Pharm*, 1998; 173(1-2): 75–85.
5. Flemming J, Mielck JB: Requirements for the production of microtablets: Suitability of direct-compression excipients estimated from powder characteristics and flow rates, *Drug develop and ind pharm*, 1995; 21(19): 2239-2251.
6. Voigt R: Pharmazeutische technologie, Dt. Apotheker-Verlag; 2000.
7. Armstrong NA. Tablet Manufacture. In: Swarbrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology, 4th Ed., CRP Press, New York, 2013; 3523, 3530–7.
8. Bunjevac M, Vrečer F, Ilić I, Baumgartner S: Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje, *Farm Vestn*, 2009; 327–35.
9. Ilić I, Govedarica B, Šibanc R, Dreu R, Srčić S: Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method, *Int J Pharm*, 2013; 446(1-2): 6–15.
10. Armstrong N. Tablet Manufacture by Direct Compression. In: Swarbrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology, 4th Ed., CRP Press, New York; 2013. p. 3541 – 3547.
11. Šantl M: Vpliv načina aglomeriranja trdnih delcev na proces stiskanja in lastnosti tablet, doktorska disertacija, UL Fakulteta za farmacijo; 2012.
12. Ilkka J, Paronen P: Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation, *Int J Pharm*, 1993; 94(1-3):181–7.
13. Takeuchi H, Nagira S, Yamamoto H, Kawashima Y: Die wall pressure measurement for evaluation of compaction property of pharmaceutical materials, *Int J Pharm*, 2004; 274(1-2):131–8.
14. Michrafy A, Kadiri MS, Dodds JA: Wall friction and its effects on the density, *Trans IChemE*, 2003; 81.

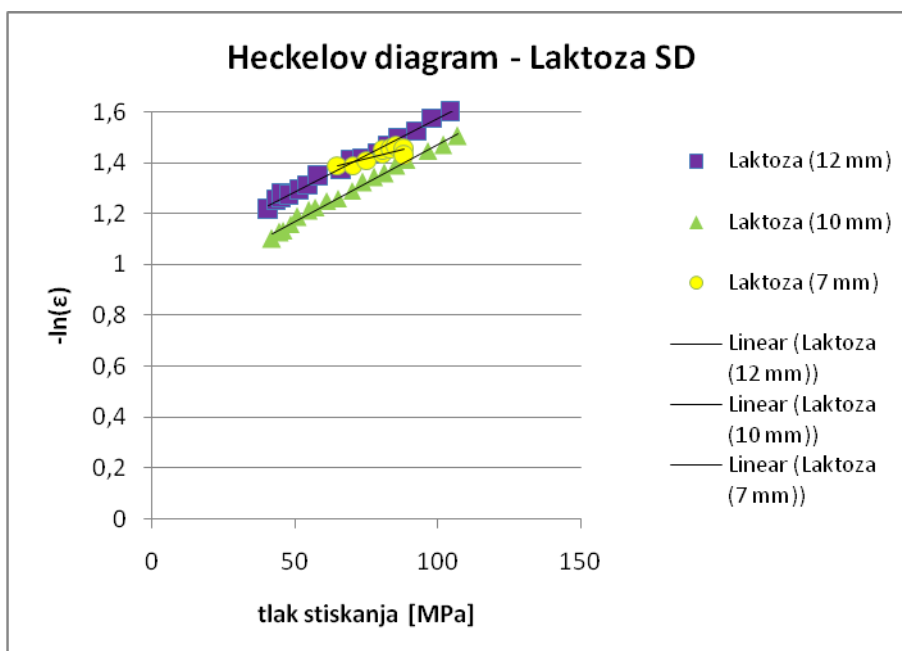
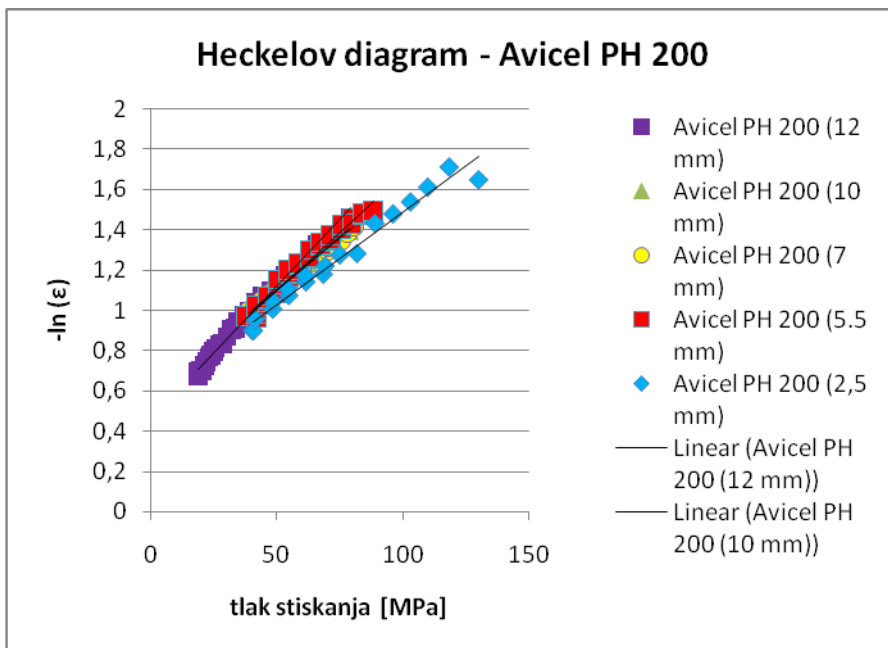
15. Spencer RS, Gilmore GD, Wiley RM: Behavior of Granulated Polymers under Pressure, *J Appl Phys*, 1950; 21(6):527.
16. Doelker E, Massuelle D: Benefits of die-wall instrumentation for research and development in tableting, *Eur J Pharm Biopharm*, 2004; 58(2):427–44.
17. Govedarica B: Vrednotenje površinskih in mehanskih lastnosti farmacevtskih surovin in izdelkov na nivoju delcev z uporabo mikroskopije na atomsko silo, doktorska disertacija, UL Fakulteta za farmacijo, 2011.
18. Li X, Bhushan B: A review of nanoindentation continuous stiffness measurement technique and its applications, *Mater Charact*, 2002; 48(1):11–36.
19. Lucca D a., Herrmann K, Klopstein MJ. Nanoindentation: Measuring methods and applications, *CIRP Ann - Manuf Technol*, 2010; 59(2):803–19.
20. Oliver WC PG: An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments, *J Mater Res*, 1992; 7: 1564–1583.
21. Oliver WC, Pharr GM: Measurement of hardness and elastic modulus by instrumented indentation: Advances in understanding and refinements to methodology, *J Mater Res*, 2011; 19(01): 3–20.
22. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SI: *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 5th Ed., Pharmaceutical Press, London, 2006.
23. Govedarica B, Ilić I, Šibanc R, Dreu R, Srčić S: The use of single particle mechanical properties for predicting the compressibility of pharmaceutical materials, *Powder Technol*, 2012; 225: 43–51.
24. 2.9.5. Uniformity of Mass of Single-Dose Preparation. *European Pharmacopeia*. 7th Ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health (EDQM), Council of Europe, 2010; 265–6.
25. Methods of analysis. *European Pharmacopeia*. 7th. Ed. European Directorate for the Quality of Medicines & Health (EDQM), Council of Europe, 2010; 266: 3331–3332.
26. Evans M, Shen Y, Zeitler JA: Pharmaceutical Tablet Hardness Measurements with THz Pulsed Imaging, 2009; 4–5.
27. May RK, Su KE, Han L, Zhong S, Elliott JA, Gladden LF, et al.: Hardness and Density Distributions of Pharmaceutical Tablets Measured by Terahertz Pulsed Imaging, 2013; 102(7): 2179–86.

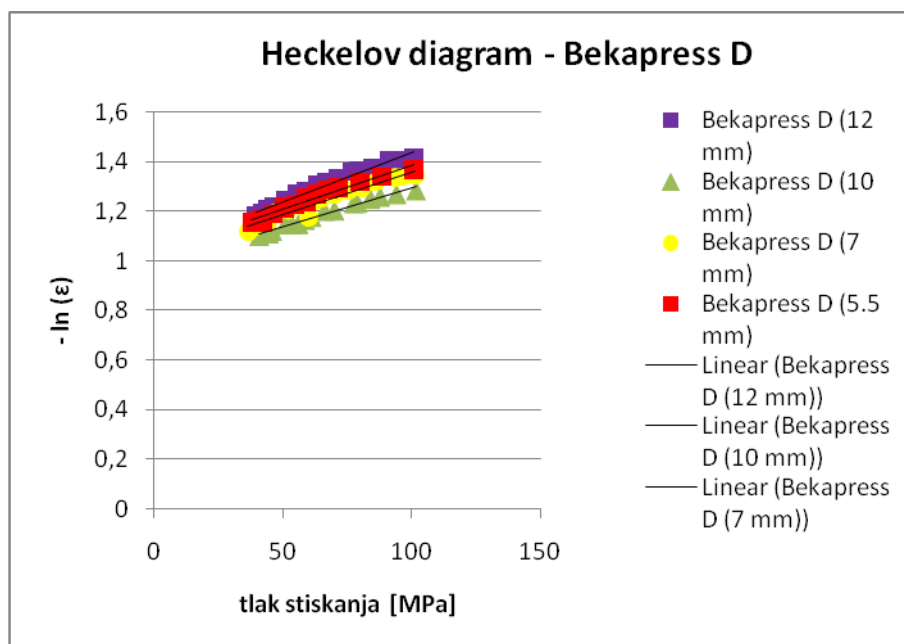
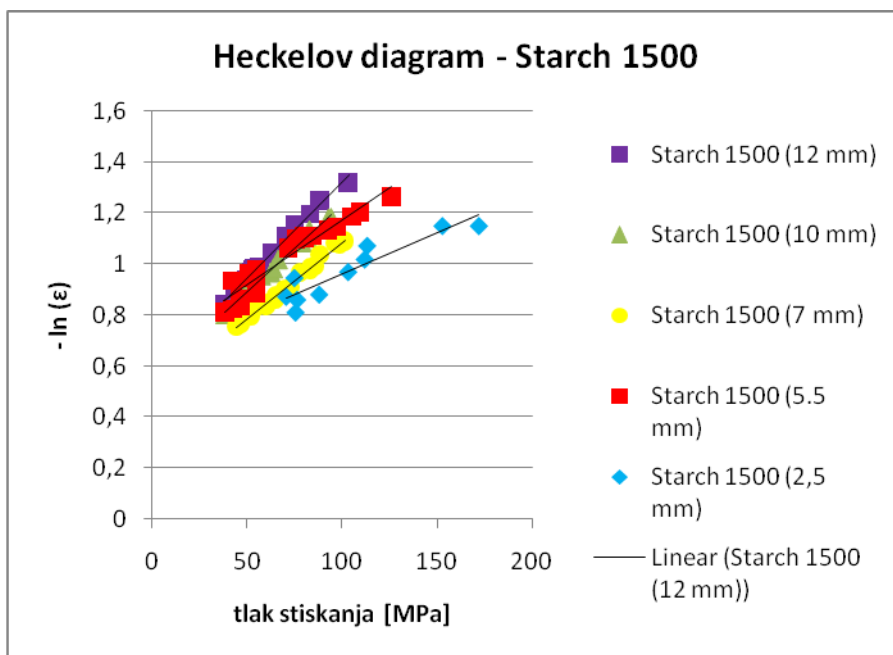
## 7 PRILOGE

**Priloga 1:** Prikaz merjenja trdnosti tablete (iz Bekapressa D, premera 7 mm) z reometrom – graf poteka sile z odmikom. Na grafu je označena sila, ki predstavlja trdnost tablete.

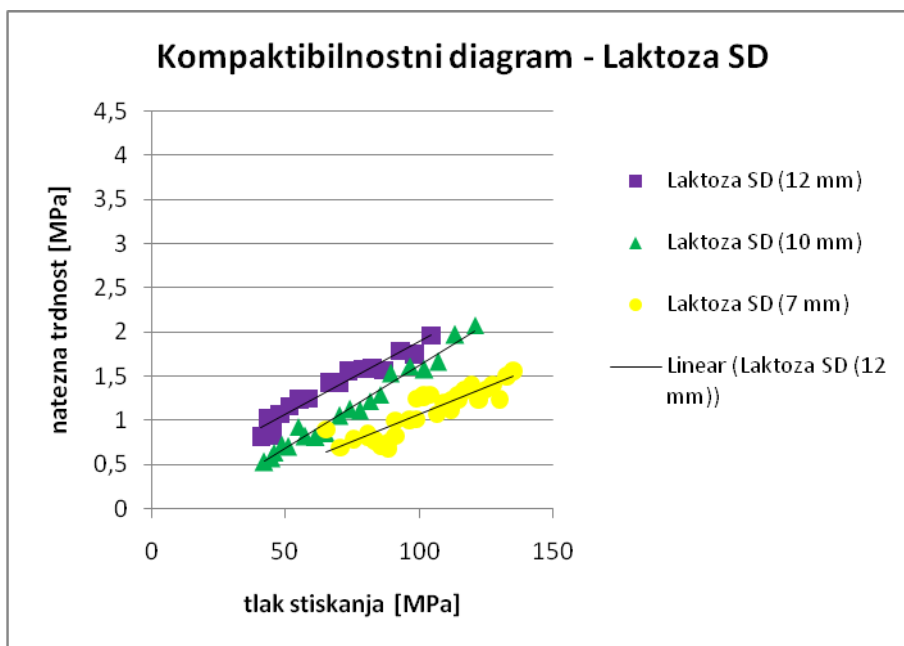
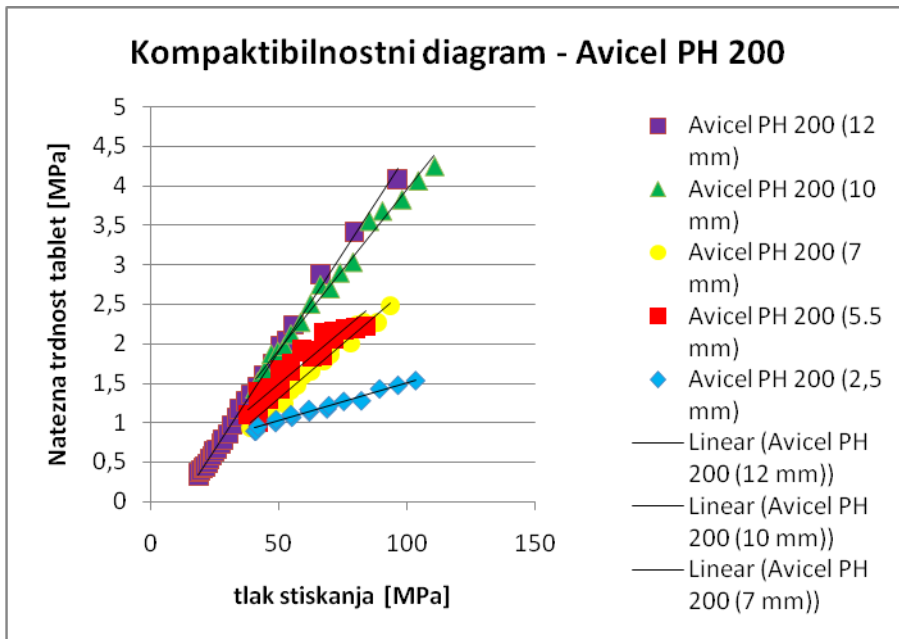


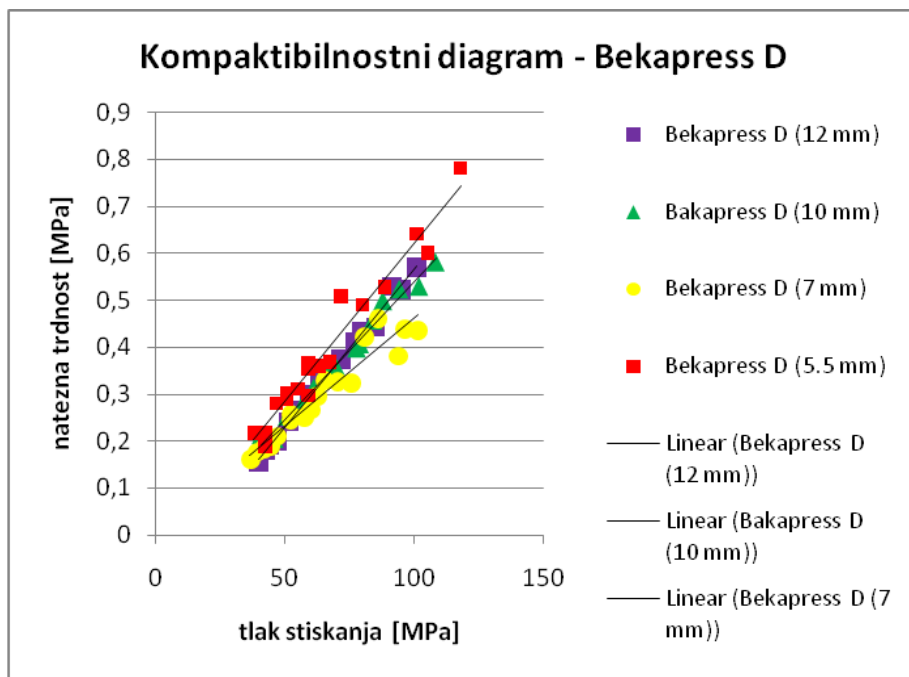
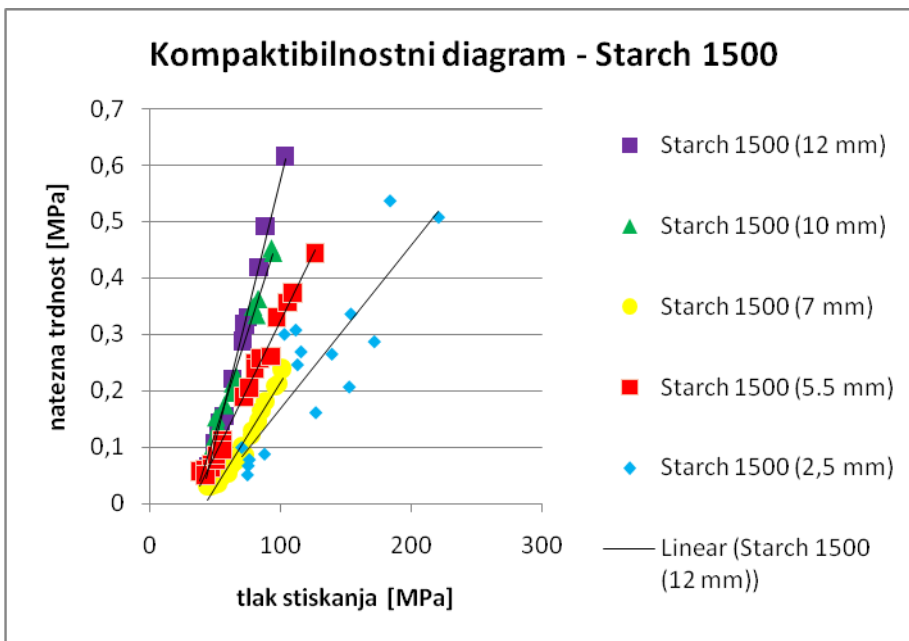
**Priloga 2:** Prikaz linearnih delov Heckelovega diagrama za vsa polnila pri različnih premerih matric





**Priloga 3:** Prikaz linearnih delov kompaktilnostnih diagramov za vsa polnila pri različnih premerih matric





**Priloga 4:** Primeri krivulj nanoindentacije za tableto Avicela PH200 premera 5,5 mm. Pozicija meritev je zgoraj center.; Zgornji graf: Primer krivulje obremenitve vzorca – globina vtisa; Srednji graf: Primer krivulje vtisne trdnosti od obremenitve vzorca; Spodnji graf: Primer krivulje modul elastičnosti od obremenitve vzorca

