

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

DEJAN LAMEŠIČ

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

DEJAN LAMEŠIČ

SFERIČNA KRISTALIZACIJA LAKTOZE
SPHERICAL CRYSTALLIZATION OF LACTOSE

Ljubljana, 2014

Magistrsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, pod mentorstvom prof. dr. Odonu Planinška, mag. farm.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Odonu Planinšku, mag. farm. za ponujeno priložnost, svobodo pri eksperimentalnem delu, strokovne nasvete, diskusije in usmerjanje. Zahvalil bi se tudi doc. dr. Iliji Iliću, mag. farm. in dr. Zoranu Lavriču, mag. farm. za strokovno pomoč in vse koristne nasvete ter diskusije pri eksperimentalnem delu.

Posebna zahvala gre tudi moji družini in bližnjim za vso podporo tekom študija.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelal pod mentorstvom prof. dr. Odonu Planinška, mag. farm.

Ljubljana, september 2014

Dejan Lamešič

KAZALO

KAZALO.....	I
POVZETEK	III
ABSTRACT	IV
SEZNAM OKRAJŠAV	V
1 UVOD.....	1
1.1 KRISTALIZACIJA	2
1.1.1 Prenasičenje	2
1.1.2 Jedrenje.....	3
1.1.3 Rast kristalov	5
1.2 SFERIČNA KRISTALIZACIJA	6
1.2.1 Sferična aglomeracija	7
1.2.2 Difuzija topila iz kvaziemulzije.....	8
1.2.3 Sistem z difuzijo amonijaka	9
1.2.4 Kristalo-ko-aglomeracija	9
1.3 TABLETIRANJE	10
1.3.1 Direktno stiskanje	10
1.3.2 Polnila za direktno stiskanje	11
1.3.3 Laktoza	12
1.4 Proučevanje stisljivosti delcev	13
1.4.1 Kompresibilnost	14
1.4.2 Kompaktibilnost	14
2 NAMEN DELA.....	16
3 MATERIALI IN METODE	17
3.1 MATERIALI	17
3.2 APARATURE	18
3.3 METODE DELA	19
3.3.1 Sferična kristalizacija – metoda A.....	19
3.3.2 Sferična kristalizacija – metoda B	19
3.3.3 Merjenje velikosti delcev z lasersko difrakcijo	20
3.3.4 Termična analiza.....	20
3.3.5 Prava gostota	20
3.3.6 Izguba vlage pri sušenju	20
3.3.7 Pretočne lastnosti.....	21
3.3.7.1 Določanje nasipne in zbite gostote.....	21

3.3.7.2	Pretočni čas	21
3.3.8	Sejalna analiza	21
3.3.9	Krušljivost delcev	22
3.3.10	Priprava zmesi za direktno tabletiranje	22
3.3.11	Tabletiranje	23
3.3.12	Vrednotenje tablet	23
3.3.13	Vrednotenje stisljivosti zmesi za tabletiranje	23
4	REZULTATI IN RAZPRAVA	25
4.1	USPEŠNOST IZDELAVE KRISTALIZIRANIH DELCEV LAKTOZE	25
4.2	VPLIV TEMPERATURE NA LASTNOSTI DELCEV	27
4.3	VPLIV MEŠANJA NA LASTNOSTI DELCEV	31
4.4	VPLIV KONCENTRACIJE LAKTOZE NA LASTNOSTI DELCEV	33
4.5	VREDNOTENJE IZBRANIH SERIJ SFERIČNO KRISTALIZIRANIH DELCEV, KOMERCIALNO DOSTOPNIH LAKTOZ IN ZMESI ZA TABLETIRANJE	35
4.5.1	Termična analiza	37
4.5.2	Velikost, porazdelitev velikosti in pretočne lastnosti delcev	40
4.5.3	Krušljivost delcev	43
4.5.4	Kompresibilnost zmesi za tabletiranje	45
4.5.4.1	Heckel-ova analiza	45
4.5.4.2	Walker-jeva analiza	47
4.5.5	Kompaktibilnost zmesi za tabletiranje	48
4.5.6	Elastična relaksacija	52
5	SKLEP	55
6	LITERATURA	57
	PRILOGA	58

POVZETEK

Inženiring farmacevtskih delcev ima pomembno vlogo pri izdelavi trdnih farmacevtskih oblik, še posebej tablet. Preferenčna metoda izdelave tablet je direktno stiskanje, pri tem pa mora zmes za tabletiranje imeti dobre pretočne lastnosti in stisljivost. Za doseg takšnih lastnosti se uporabljajo različne tehnike, najpogosteje mokro ali suho granuliranje. Sferična kristalizacija je primerna alternativa tem tehnikam, saj v procesu med kristalizacijo snovi pri ustreznih pogojih sočasno poteka tudi aglomeracija, ki vodi do nastanka sferičnih aglomeratov z ustreznimi lastnostmi za direktno stiskanje.

Namen eksperimentalnega dela je bil izdelati sferične aglomerate α -laktoze monohidrata v procesu kristalizacije iz vodno-etanolnih zmesi ter proučiti vpliv temperature, hitrosti mešanja reakcijske zmesi in začetne koncentracije laktoze na proces in lastnosti izdelanih delcev. Vrednotili smo različne fizikalno-kemijske in mehanske lastnosti izbranih serij laktoz (velikost, pretočne lastnosti, krušljivost delcev, kompresibilnost, kompaktilnost, elastično relaksacijo) ter jih primerjali z nekaterimi komercialno dostopnimi (KD) laktozami.

Z dodatkom vodne raztopine laktoze v etanol in ustreznimi nastavitvami ostalih parametrov kristalizacije smo uspeli izdelati sferične aglomerate laktoze. Temperatura reakcijske zmesi ima izjemen vpliv na morfologijo nastalih aglomeratov, pa tudi na velikost delcev in izkoristek procesa. Z višjo hitrostjo mešanja reakcijske zmesi se je velikost delcev pričakovano manjšala, pomembnih razlik v morfologiji nismo zaznali. Z višanjem začetne koncentracije laktoze v raztopini je rasla tako velikost delcev kot izkoristek procesa.

Vzorci sferično kristalizirane (SK) laktoze kažejo pri termični analizi dehidracijski vrh kristalno vezane vode pri nižji temperaturi v primerjavi s KD laktozami. Njihove pretočne lastnosti so sicer nekoliko slabše od KD laktoz, vendar še vedno sprejemljive za direktno stiskanje. Test krušljivosti je pokazal trend, da se večji delci krušijo bolj kot manjši. Kompresibilnost izbranih serij SK laktoz je bila pri Heckel-ovi analizi podobna kot pri KD laktozah, pri Walker-jevi analizi pa je bila kompresibilnost bistveno višja. Kompaktilnost zmesi za tabletiranje izbranih SK laktoz je bistveno višja od KD laktoz. Uspeli smo pokazati pozitivno korelacijo med kompresibilnostjo in kompaktilnostjo. Obratno-sorazmerne povezave med kompaktilnostjo in elastično relaksacijo nismo mogli v celoti potrditi.

Ključne besede: sferična kristalizacija, laktoza, direktno stiskanje, kompresibilnost, kompaktilnost

ABSTRACT

Particle engineering of substances has an important role in development of solid dosage forms, especially tablets, to overcome challenges in their production. Direct compression is the preferential method of tablet production and to attain tablets of a sufficient quality, a tableting mixture must have two essential attributes: good flow and good compaction properties. Wet and dry granulation are two most common techniques that are used to achieve required properties. Spherical crystallization is an alternative to these techniques as during the process of crystallization, under adequate conditions agglomeration takes place at the same time which leads to the formation of spherical agglomerates with suitable properties for direct compression. The aim of our work was to form spherical agglomerates of α -lactose monohydrate in a crystallization process in water-ethanol mixture and to examine the influence of temperature, speed of mixing and initial concentration of lactose in aqueous solution on process and prepared agglomerates. We evaluated different physicochemical and mechanical properties (size, flow properties, friability, compressibility, compactibility and elastic relaxation) of selected series of spherically crystallized (SC) lactose agglomerates and compared them to some commercially accessible (CA) types of α -lactose monohydrate for direct compression. With an addition of aqueous solution of lactose to ethanol under suitable crystallization conditions we managed to obtain spherical agglomerates. Temperature has a substantial effect on agglomerates morphology as well as on their size and process yield. With increasing mixing speed the agglomerates size is reducing, but no particular effect on morphology is seen. With increasing initial concentration of aqueous lactose solution the process yield is higher and the agglomerates are larger in size. The thermal analysis showed that selected SC series of lactose have a dehydration point of crystal bound water at lower temperatures than CA types of lactose. Their flow properties are not as good as those of CA types of lactose but are still satisfactory for direct compression. The friability test indicates that larger particles are more brittle than smaller ones. The Heckel analysis demonstrated that the compressibility of SC series of lactose are similar to the CA types but Walker analysis displayed higher compressibility of SC series. Compactibility of SC types of lactose is exceptionally higher than of CA types. We present a positive correlation between compressibility and compactibility. The inverse correlation between elastic relaxation and compactibility is not entirely confirmed.

Keywords: spherical crystallization, lactose, direct compression, compressibility, compactibility

SEZNAM OKRAJŠAV

ADS – sistem z difuzijo amonijaka (ammonia diffusion system)

CCA – kristalo-ko-aglomeracija (crystal-co-agglomeration)

CI – Carr-ov indeks

C_p – naklon krivulje na kompaktilnostnem profilu

DSC – diferenčni dinamični kalorimeter

ER – elastična relaksacija

HR – Hausner-jevo razmerje

IK – indeks krušljivosti

k – naklon krivulje na Heckel-ovi krivulju, Heckel-ov koeficient

KD – komercialno dostopna (laktoza)

K_{ER} – naklon krivulje na grafu elastične relaksacije

P_y – mejni tlak plastične deformacije

QESD – difuzija topil iz kvaziemulzije (quasi-emulsion solvent diffusion)

SA – sferična aglomeracija, sferični aglomerati (spherical agglomeration)

SD – sušenje z razprševanjem (spray-drying)

SEM – vrstični elektronski mikroskop (scanning electron microscope)

SK – sferična kristalizacija

ZU – zdravilna učinkovina

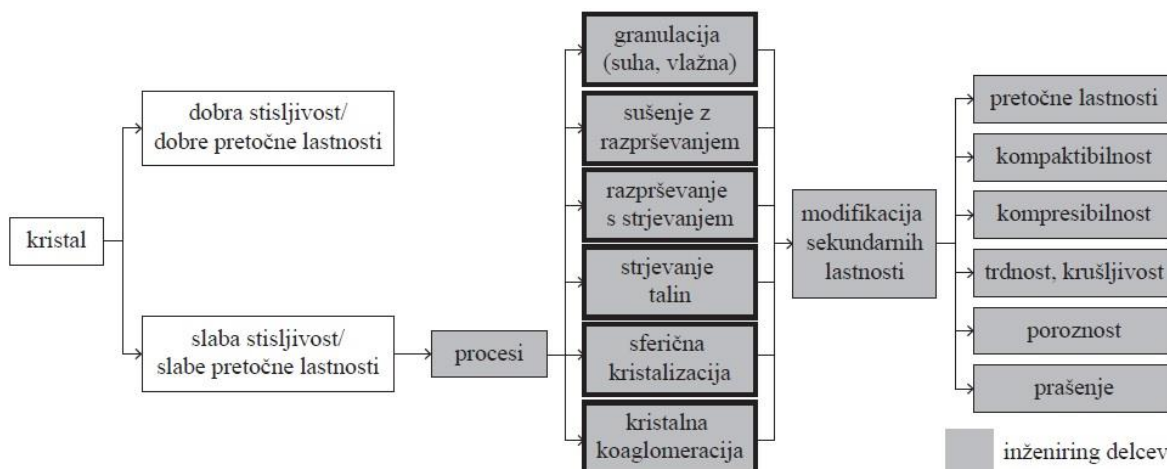
w' - Walker-jev koeficient

1 UVOD

Zadnjih nekaj desetletij je v farmaciji veliko pozornosti posvečeno inženiringu farmacevtskih delcev, s katerimi bi lahko uspešno odgovorili na prisotne izzive pri oblikovanju in izdelavi trdnih farmacevtskih oblik (1). Gre za formulacijo ali oblikovanje delcev z definirano morfologijo, velikostjo in porazdelitvijo velikosti ter sestavo (2). Izzivi so predvsem posledica različnih fizikalno-kemijskih in mehanskih lastnosti delcev, tako primarnih kot sekundarnih. V skupino primarnih fizikalno-kemijskih lastnosti štejemo velikost, obliko in morfologijo delcev, notranjo strukturo in zunanjo obliko kristala ter gostoto. Med sekundarne lastnosti pa uvrščamo njihove pretočne lastnosti, kompresibilnost, kompaktilnost, trdnost, krušljivost in poroznost (1).

Peroralna aplikacija trdnih farmacevtskih oblik je najpogostejši način dostave zdravilne učinkovine, in tablete so med njimi najbolj zastopane (3). Preferenčna metoda izdelave tablet je direktno stiskanje, pri tem pa mora zmes za tabletiranje imeti določene ugodne lastnosti, predvsem dobre pretočne lastnosti in stisljivost, kar po navadi dosežemo z dodajanjem ustreznih pomožnih snovi (4). Za izboljšavo lastnosti delcev zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi v farmacevtski tehnologiji uporabljamo različne tehnike njihovega preoblikovanja v večje aglomerate, najpogosteje suho in mokro granuliranje (slika 1). Najbolj zastopani so procesi mokrega granuliranja v hitro vrtečih mešalnikih in zvrtničenih plasteh, ki zajemajo različne faze priprave delcev, kot so mešanje, razprševanje granulacijske tekočine, aglomeracija, sušenje in sejanje. Oba načina mokrega granuliranja sta energijsko, ekonomsko in časovno dokaj potratna, saj obsegata veliko število proizvodnih stopenj, poleg tega lahko te vplivajo na stabilnost snovi, ki so občutljive na povišano temperaturo ali vlago, ali pa lahko povzročijo spremembo v kristalni strukturi delcev (5-8). Leta 1974 sta raziskovalca Kawashima in Capes kot pionirja na tem področju vpeljala model sferične aglomeracije snovi. Delce silicijevega dioksida sta dispergirala v tetraklorometan in med mešanjem pridobila večje sferične aglomerate s pomočjo raztopine kalcijevega klorida (9). Slabih 10 let kasneje je Kawashima predstavil sferično aglomeracijo zdravilne učinkovine (ZU) med procesom kristalizacije. Metodo je poimenoval sferična kristalizacija. Na primeru dveh ZU – salicilne kisline (10) in aminofilina (11) – je pokazal, da je med kristalizacijo možno voditi aglomeracijo posameznih majhnih igličastih delcev, tako da se sčasoma povežejo v večje sferične oz. okrogle aglomerate. Na ta način je bistveno izboljšal

pretočne lastnosti in stisljivost proučevanih ZU ter nakazal, da se je možno izogniti običajno nadaljnjemu ločenemu koraku aglomeracije po prvotni kristalizaciji farmacevtske snovi.



Slika 1: Različni procesi inženiringa delcev za izboljšanje njihovih sekundarnih lastnosti (1).

1.1 KRISTALIZACIJA

Kristalizacija je nastanek in rast kristalne snovi iz nasičene raztopine, taline ali plina (12). Kristalna snov je trdna, sestavljena iz osnovnih gradnikov – atomi, ioni ali molekule. Ti se povezujejo v urejena tridimenzionalna zaporedja, ki jih imenujemo kristalna mreža. Gradniki v kristalni mreži so urejeni v ponavljajoče se motive, ki jih imenujemo osnovne celice ali enote rasti (13). Kristalna faza je posledica agregacije molekul v raztopini, ki vodi v nastanek jeder (angl. nucleus). Ko jedra dosežejo kritično velikost, začnejo rasti v urejeno tridimenzionalno strukturo. Kot posledica ureditve kristala z osnovno celico, je na površini kristalnih ploskev prisoten ponavljajoči se vzorec urejenih molekul, ki služi kot matrica nadaljnje rasti. Površinska adsorpcija, ki nadaljuje že prisotne vzorce urejenih molekul, vodi do podvajanja osnovne celice in s tem do rasti kristala. Na hitrost in mehanizem nastanka kristalov v raztopini vplivajo številne spremenljivke – termodinamične, kinetične in tudi vrsta vezi med kristali. Za potek kristalizacije so potrebne tri stopnje: prenasičenje homogene faze, jedrenje in rast kristala (14).

1.1.1 Prenasičenje

V nasičeni raztopini je kemijski potencial (μ) toplice enak kemijskemu potencialu trdne snovi in je v ravnotežju s trdno snovjo pri določenih pogojih (npr. tlak, temperatura). Za potek kristalizacije mora biti ravnotežna koncentracija oz. topnost snovi presežena. Presežno koncentracijo, topnost ali presežen kemijski potencial imenujemo **prenasičenje**. Raztopina

je prenasičena, ko je kemijski potencial trdne snovi v raztopini nižji kot potencial raztopljenih komponente oz. ko je presežena topnost snovi v raztopini pod določenimi pogoji (14).

Prenasičenje lahko dosežemo na več načinov (14):

- povečanje koncentracije topljenca – izparevanje topila, raztopitev metastabilne oblike (pretvorba amorfne oblike v kristal, brezvodne oblike v hidrat, bolj topnega polimorfa v manj in pretvorba soli v prosto kislino ali bazo)
- znižanje topnosti topljenca – sprememba temperature sistema, dodatek netopila ali pomožnih snovi, ki znižajo topnost topljenca, sprememba pH, dodatek ionov (izsoljevanje)

Prenasičenje (σ) je gonilna sila za jedrenje in rast kristalov in ga lahko izrazimo kot (15):

- razliko v kemijskem potencialu topljenca v prenasičeni (μ) in nasičeni raztopini (μ^*), kjer je R splošna plinska konstanta in T temperatura (enačba 1):

$$\sigma = \frac{\mu - \mu^*}{RT} \quad \text{enačba 1}$$

- ali kot razliko v koncentraciji med prenasičeno (c) in nasičeno raztopino (c^*):

$$\Delta c = c - c^* \quad \text{enačba 2}$$

- ali kot razmerje (S) koncentracij:

$$S = \frac{c}{c^*} \quad \text{enačba 3}$$

$$\sigma = S - 1 \quad \text{enačba 4}$$

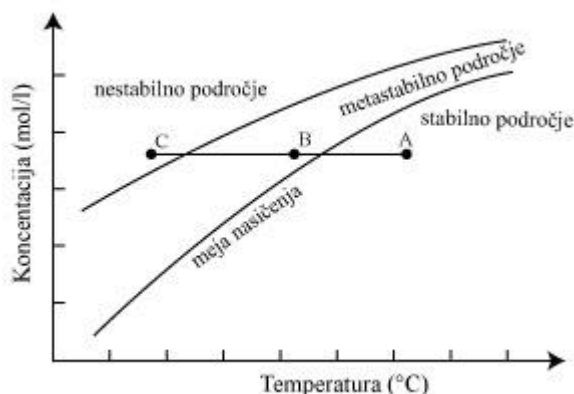
Stopnja prenasičenja je izjemno pomembna, saj sta od nje odvisni tako jedrenje kot rast kristala, zato odločilno vpliva na velikost, porazdelitev velikosti in morfologijo nastalih delcev (16).

1.1.2 Jedrenje

Prenasičene raztopine so metastabilne, kar pomeni, da presežek ravnotežne koncentracije topljenca v raztopini ne vodi v takojšnjo kristalizacijo. To lahko pokažemo na topnostnem diagramu na sliki 2.

Sistem je v točki A nenasičen. Če ohladimo raztopino do točke B, postane ta prenasičena in preide v metastabilno področje. V območju točke B (metastabilno področje) je prenasičenost nizka. Preferenčna je rast kristalov, medtem ko je verjetnost za uspešen potek jedrenja majhna, tako da do kristalizacije lahko pride šele po nekaj dneh ali tednih. Ob nadaljnjem ohlajanju do točke C se stopnja prenasičenosti povečuje in raztopina preide v nestabilno področje. V območju pri točki C je stopnja prenasičenosti velika, kar poveča verjetnost in

hitrost nastajanja kristalizacijskih jeder in rast kristalov. Kristalizacija v tem primeru poteče v zelo kratkem času (15).



Slika 2: Primer topnostnega diagrama za kristalizacijo spojine (15).

Pričakovali bi, da se kristali tvorijo takoj po preseženi ravnotežni koncentraciji, vendar temu ni tako. Pogoj za razvoj kristala v prenasičeni raztopini je prisotnost majhnih jeder določene velikosti, ki predstavljajo začetne točke kristalizacije. Ta nastanejo v procesu jedrenja, ko se atomi, molekule ali ioni topljenca zbirajo oz. agregirajo v jedra velikosti nekaj nanometrov. Jedrenje je začetek kristalizacije in predstavlja rojstvo novega kristala (15). To lahko opišemo z enačbo za spremembo Gibbsove proste energije, ki je potrebna za nastanek jedra (privzamemo okroglo obliko) določene velikosti (14):

$$\Delta G = \Delta G_s + \Delta G_v \quad \text{enačba 5}$$

kjer je ΔG_s (sprememba proste energije površine) pozitivna vrednost zaradi nastajanja nove površine jedra, kar je neugodno in nasprotuje tvorbi jedra. Po drugi strani je vrednost ΔG_v (sprememba proste energije volumna) negativna zaradi ugodnega nastajanja novega volumna kristala (kemijski potencial molekule v kristalu je manjši od molekule v prenasičeni raztopini) kar spodbuja rast oz. tvorbo jeder. Nadalje lahko ΔG_s zapišemo kot:

$$\Delta G_s = 4\pi r^2 \gamma_{12} \quad \text{enačba 6}$$

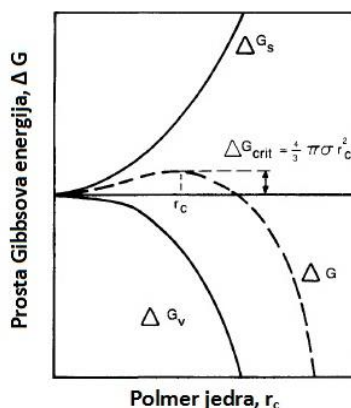
kjer je r polmer jedra in γ_{12} medfazna napetost med površino jedra in kristalizacijskim topilom. Nadalje lahko ΔG_v zapišemo kot:

$$\Delta G_v = -\left(\frac{4\pi r^3}{3V_m}\right) RT \ln(1 + S) \quad \text{enačba 7}$$

kjer je V_m molški volumen topljenca. Iz tega sledi, da je prosta Gibbsova energija nižja pri visokem prenasičenju in nizki medfazni energiji, kar je ugodno za potek jedrenja. Na sliki 3 je prikazan graf spremembe proste energije v odvisnosti od velikosti jedra, na katerem opazimo, da z večanjem velikosti jedra sprememba proste energije doseže maksimum, nato

začne padati. Iz maksimuma lahko z odvajanjem po velikosti jedra in enačenjem enačbe 5 z nič izračunamo kritično velikost jedra (r_c) (enačba 8), ki je točka nad katero rast jedra pomeni zniževanje proste energije in spontano rast ter presega hitrost raztapljanja manjših jeder:

$$r_c = \frac{2V_m\gamma_{12}}{RT\ln(1+S)} \quad \text{enačba 8}$$



Slika 3: Prosta Gibbsova energija v odvisnosti od polmera jedra.

Kritična velikost torej predstavlja minimalno velikost stabilnega jedra. Jedra, manjša od r_c , se raztopijo, saj lahko samo na ta način zmanjšajo svojo prosto energijo, medtem ko jedra, večja od r_c , nadalje rastejo. Razlog za obstoj metastabilnega stanja prenasajenih raztopin je torej v tvorbi jedra s kritično velikostjo, ki lahko poteka v različnih časovnih okvirjih odvisno od stopnje prenasajenja (15, 17).

Ločimo primarno in sekundarno jedrenje. Primarno jedrenje poteka ob odsotnosti kristalov topljenca v raztopini. Ob spontani kristalizaciji iz čiste raztopine govorimo o homogenem jedrenju, ki je običajno zelo redko. V primeru prisotnosti tujih delcev, nečistot in prahu pa o heterogeni kristalizaciji, kjer tuji delci predstavljajo zametek kristalizacijskih jeder. Ti delci znižajo potrebno prosto energijo za jedrenje, zato kristalizacija poteče pri nižjem prenasajenju kot spontano oz. homogeno jedrenje. Sekundarno jedrenje je inducirano s prisotnostjo kristalov snovi v raztopini, zato poteče pri nižjem prenasajenju. Jedrenje je v tem primeru posledica več različnih mehanizmov, kot so dodajanje kristalnih jeder (prašno in igličasto gojenje), abrazija kristalov ob hitrem mešanju ter stično jedrenje (stik kristala z mešalom ali steno posode) (15, 17).

1.1.3 Rast kristalov

Takoj po nastanku stabilnih jeder le-ti začnejo rasti v kristale vidne velikosti. Rast kristalov iz raztopin vključuje dve pomembnejši stopnji. Prva je masni transport enote rasti iz

raztopine na površino kristala z difuzijo, konvekcijo ali kombinacijo obeh mehanizmov, druga pa vgraditev enote rasti v kristalno rešetko v procesu reakcije na površini. Pred popolno vgraditvijo v kristalno rešetko se mora ta najprej adsorbirati na kristalno površino in osvoboditi molekul topila. Hitrost kristalne rasti lahko izrazimo kot hitrost linearne rasti značilne dimenzije ali kot hitrost nalaganja mase (masni tok) (17, 18). Literatura navaja več teorij kristalne rasti, vendar je najpomembnejša teorija o adsorpcijskih plasteh, ki zajema več različnih modelov (17, 18):

- Po Gibbs-Volmer-jevem modelu se enota rasti ob stiku s kristalno površino sprva šibko adsorbira na njo, po njej lahko tudi difundira. Ustvari se t. i. adsorpcijska plast, ki je v dinamičnem ravnotežju z raztopino. Enota rasti se nato poveže v kristalno rešetko v aktivnem centru, kjer so najmočnejše privlačne sile in to se nadaljuje, dokler ni zapolnjena celotna površina. Za rast nove plasti je potreben nastanek novega kristalizacijskega centra – dvo-dimenzionalnega jedra.
- Po Kossel-ovem modelu je navidezno ravna kristalna površina pravzaprav stopničasta in je sestavljena iz več zank. Enote rasti se najlažje integrirajo v kristalno rešetko v področju zank, saj so energijsko najugodnejše za vezavo. Nastanek nove stopnice ponovno omogoči nov kristalizacijski center, ki je običajno na robu površine.
- Redki kristali rastejo v popolnoma idealnih plasteh. Model vijáčne dislokacije (angl. screw dislocation) predpostavlja, da večina kristalov vsebuje nepravilnosti, lome oz. dislokacije zaradi katerih nastanejo stopnice, ki služijo kot promotor rasti kot v primeru kristalizacijskega centra. S tvorbo vijáčne dislokacije lahko kristal neprekinjeno raste v obliki spiralnega stopnišča.

1.2 SFERIČNA KRISTALIZACIJA

Sferična kristalizacija je proces, pri katerem med kristalizacijo »in situ« nastanejo **sferični aglomerati** (19, 20). To se zgodi pri ustreznih pogojih (sestava topil, temperatura, prenasičenje in hitrost mešanja) kar povzroči sočasno aglomeracijo, ki vodi do nastanka sferičnih aglomeratov. Najpogostejši metodi sferične kristalizacije sta sferična aglomeracija (angl. »spherical agglomeration«; SA) in difuzija topila iz kvaziemulzije (angl. »quasi-emulsion solvent diffusion«; QESD). Snov, ki jo želimo sferično kristalizirati, pri obeh metodah raztopimo v topilu, v katerem se dobro topi (topilo), prenasičenje pa nato ustvarimo s topilom, v katerem snov ni topna (netopilo). Poleg njiju obstajata še izpeljanki, to sta kristalo-ko-aglomeracija (angl. »crystal-co-agglomeration«; CCA) in sistem z difuzijo

amonijaka (angl. »ammonia diffusion system«; ADS), ki pa se ne uporabljata tako pogosto kot prvi dve omenjeni metodi (21-23). Natančneje so omenjene metode predstavljene v nadaljevanju. V preglednici I so predstavljene prednosti in slabosti sferične kristalizacije, v preglednici II pa nekaj primerov izdelave sferičnih delcev.

Preglednica I: Prednosti in slabosti sferične kristalizacije (21, 22).

Prednosti	Slabosti
<ul style="list-style-type: none"> • izboljšane pretočne lastnosti delcev • izboljšana stisljivost • izboljšana procesibilnost z ostalimi praški zaradi sferične oblike delcev • možna sprememba profila sproščanja • relativno hitra in enostavna izvedba • manjši stroški, povezani z opremo in prostorom • manjša poraba energije 	<ul style="list-style-type: none"> • zahteven izbor optimalnih topil • manjša robustnost procesa (občutljivost na hidrodinamične pogoje) • zahteven prenos procesa iz laboratorijskega na proizvodni nivo (angl. »scale up«) • možen zaostanek organskih topil

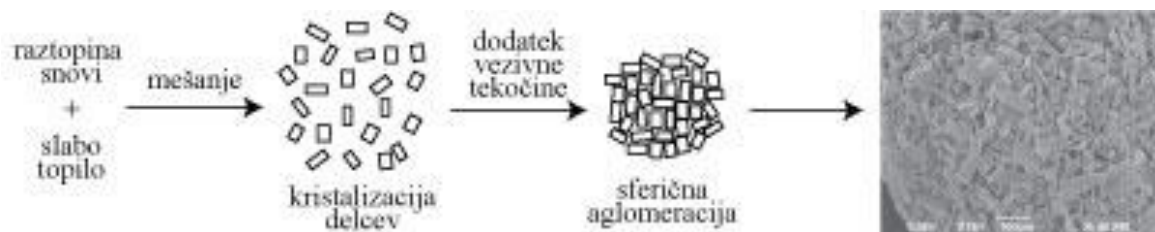
Preglednica II: Nekaj primerov izdelave delcev s sferično kristalizacijo.

Metoda	Snov	Referenca
SA	benzojska kislina	24
SA	natrijev lobenzarit	25
SA	naproksen	26
SA	salicilna kislina	27
SA	karbamazepin	28
QESD	laktoza	28
QESD	ketoprofen	29
QESD	nitrendipin	30
ADS	norfloksacin	31
CCA	ibuprofen, smukec	32
CCA	ibuprofen, paracetamol	33

1.2.1 Sferična aglomeracija

Pri sferični aglomeraciji raztopino topljenca dodajamo v netopilo, ki se meša s topilom. Z zmanjšanjem deleža topila na račun netopila se zmanjša tudi topnost topljenca v novonastali raztopini, kar pripelje do nastanka ustreznega prenasičenja topljenca, ki nato kristalizira. Reakcijsko zmes v kristalizacijskem reaktorju med procesom mešamo z ustrežno hitrostjo. Afiniteta med topilom in netopilom mora biti močnejša kot afiniteta med topilom in topljencem, kar povzroči takojšna kristalizacijo majhnih primarnih kristalov. Pri tej metodi dodamo še tretje topilo, t. i. vezivna tekočina (angl. »bridging liquid«), ki deluje kot interpartikularno vezivo, ki pospeši aglomeracijo primarnih kristalov v sekundarne večje

sferične aglomerate (slika 4). Vezivna tekočina mora omočiti nastale kristale in se ne sme mešati z netopilom, kar pripelje do tvorbe tekočinskih mostičkov med kristali. Če tvori vezivna tekočina pri močenju delcev kot močenja manjši od 90 stopinj, na površini delcev nastane konkavni meniskus. Zaradi kapilarnih sil in višje medfazne napetosti med tekočinama vezivna tekočina aglomerira in krogliči delce zaradi zmanjševanja stične površine. Močenje vezivne tekočine in medfazna napetost sta ključni, saj prenizka napetost med vezivno tekočino in netopilom ne povzroči uspešne aglomeracije kristalov, tudi če je močenje dobro. Prav tako previsoka napetost vodi do zmanjšanja velikosti in trdnosti aglomeratov (21, 24, 34). Pomemben parameter je množina vezivne tekočine, saj samo pri optimalni vrednosti nastanejo sferični aglomerati. Nekateri raziskovalci so preučevali vpliv množine vezivne tekočine na velikost delcev in ugotovili, da z večanjem njene množine aglomerati zrastejo do večjih velikosti, vendar samo do določene meje, saj lahko prevelika množina vodi do lepljenja delcev, pastoznosti in prevelikih skupkov, premajhna množina pa ne povzroči dovoljšne aglomeracije in privede do tvorbe delcev nepravilnih oblik. Delež vezivne tekočine je odvisen od uporabljenih topil ter snovi, ki jo želimo aglomerirati med kristalizacijo (35-37). Poleg tega imajo velik vpliv na potek sferične aglomeracije in lastnosti nastalih delcev temperatura sistema, koncentracija snovi, hitrost dodajanja raztopine in hitrost mešanja. Z višjo hitrostjo mešanja se povečujejo strižne sile, ki lahko deformirajo delce in preprečijo nastanek aglomeratov (38).

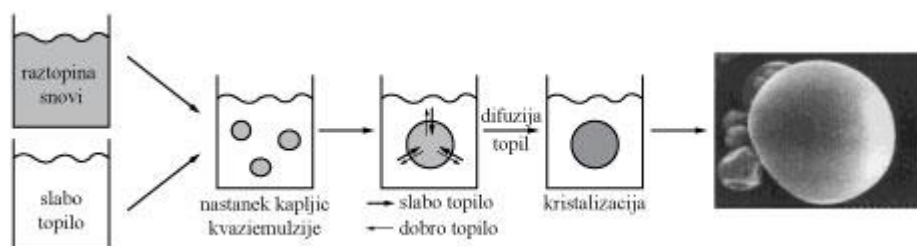


Slika 4: Mehanizem sferične aglomeracije.

1.2.2 Difuzija topila iz kvaziemulzije

Pri tej metodi sta potrebni samo dve topili. Interakcije med snovjo, ki jo kristaliziramo, in topilom so močnejše kot interakcije med topilom in netopilom. Med dispergiranjem raztopljenе snovi v netopilo nastanejo kapljice kvaziemulzije zaradi povišane medfazne napetosti, čeprav se topilo in netopilo lahko mešata. Topilo postopno difundira iz nastalih kapljic v okoliško netopilo, to pa difundira v kapljice, v katerih zmanjša topnost snovi in s tem poveča prenasičenje ter povzroči kristalizacijo snovi na površini kapljice (slika 5). Sferični delci nastanejo s strjevanjem kapljice ter ohranijo prvotno obliko nastale

kvaziemulzijske kapljice. Kristalizacija v kapljicah je mogoča zaradi masnega transporta (difuzija topil v nasprotnih smereh) in prevajanja toplote (razlika v temperaturi med topiloma). Pomembno je zagotoviti stabilnost nastalih kapljic, za kar se lahko uporabljajo površinsko aktivne snovi. Velikost kapljic je odvisna od masnega transporta, koncentracije površinsko aktivne snovi in hidrodinamičnih pogojev (hitrost mešanja in hitrost dodajanja snovi, ki jo želimo kristalizirati). Zaostalo dobro topilo v kapljicah v tem primeru deluje kot vezivna tekočina (19, 21, 39, 40).



Slika 5: Mehanizem sferične kristalizacije z metodo difuzije topil iz kvaziemulzije.

1.2.3 Sistem z difuzijo amonijaka

Metoda je prirejena in predvsem primerna za amfoterne snovi, saj so te topne v kislih in alkalnih vodnih medijih, slabše topne pa v bolj nevtralnih medijih. Vodna raztopina amonijaka je v tem primeru topilo, deluje pa tudi kot vezivna tekočina. Netopilo se mora mešati s topilom. V sistemu je prisotno tudi tretje topilo, ki se ne meša z vodo. Običajno je to ogljikovodik ali pa halogenirani ogljikovodik. Njegova naloga je, da inducira sprostitvev amonijaka iz kapljic amonijeve raztopine. Aglomeracija poteka v treh korakih. Slabo topilo najprej vstopi v kapljice raztopine amonijaka in zaradi zmanjšane topnosti kristalizira snov. Med kristalizacijo poteka sočasno tudi aglomeracija. Iz nastalih aglomeratov pa hkrati difundira amonijak v netopilo, kar počasi vedno bolj zmanjšuje njegovo zmožnost tvorbe aglomeratov in s tem določi končno velikost delcev (21, 41). Pri tej metodi je pomembna optimalna izbira topil za čim bolj učinkovito kristalizacijo ter koncentracija in volumen raztopine amonijaka, kar se je pokazalo pri kristalizaciji norfloksacina, ko so raziskovalci proučili vpliv teh parametrov na proces in izdelane aglomerate (31).

1.2.4 Kristalo-ko-aglomeracija

Je razširjena metoda sferične kristalizacije, pri kateri hkrati kristaliziramo in aglomeriramo dve ZU ali ZU v kombinaciji s pomožno snovjo, kot je polnilo ali polimer. Kot pri prejšnjih metodah imamo tudi tu topilo, ki raztaplja snov, netopilo, ki povzroči prenasičenje in vezivno tekočino, ki tvori tekočinske mostičke in se ne sme mešati z netopilom. Večina ZU

je hidrofobnih in topnih v organskih topilih, medtem ko je veliko pomožnih snovi hidrofilnih in prav zaradi različnih fizikalno-kemijskih lastnosti ZU in pomožnih snovi je največji izziv prav izbira prave kombinacije in sestave topil. S to metodo je možno doseči različne profile sproščanja, kar je bilo pokazano na primeru ko-aglomeracije ibuprofena in smukca, ko so raziskovalci dosegli podaljšano sproščanje ZU iz tablet (21, 32, 42, 43).

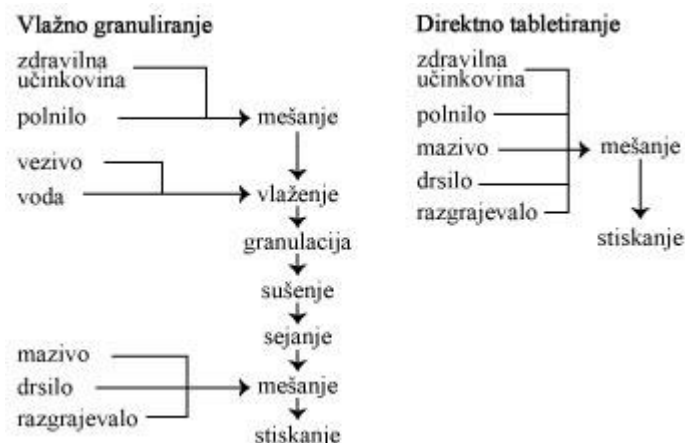
1.3 TABLETIRANJE

Tableta je trdna farmacevtska oblika, ki vsebuje enkratni odmerek ene ali več ZU in je izdelana s stiskanjem enotnega volumna delcev, kar imenujemo tabletiranje (44). Poleg ZU je v tableti še vrsta pomožnih snovi, ki zagotavljajo nemoten proces tabletiranja in ustrezne lastnosti tablet. Odvisno od njihove funkcije jih delimo v več skupin: polnila, razgrajevala, veziva, maziva, drsila in antiadhezivi. Za tabletiranje uporabljamo dve vrsti tabletirk: tabletirko na udarec, ki ima nizko kapaciteto proizvodnje (do 6000 tablet na uro) in jo uporabljamo predvsem na laboratorijskem nivoju ali za proizvodnjo manjših serij, ter rotacijsko tabletirko oz. rotirko, ki ima višjo kapaciteto (omogoča izdelavo do milijon tablet na uro) in se uporablja na industrijskem nivoju. Stiskanje delcev poteka v matrični vdolbini s pomočjo zgornjega in spodnjega pečata, kar tvori komplet tabletirnega orodja, s katerima lahko uravnavamo maso tablete in silo stiskanja. Najpomembnejša razlika med tabletirkama je v tem, da tabletirka na udarec vsebuje samo en komplet tabletirnega orodja, medtem ko ima rotacijska tabletirka le-teh veliko več in so razporejena na obodu matrične mize, zato je lahko tabletiranje na časovno enoto hitrejše. Med stiskanjem se delci približajo med seboj, kar omogoči nastanek vezi med njimi in tvorijo trden, porozen kompaktno definirane oblike (3, 45). Proces stiskanja lahko razdelimo na več stopenj. Najprej poteka gravitacijsko ali prisilno polnjenje matrice. Z višino spodnjega pečata določimo volumen delcev v matrični vdolbini in s tem posredno končno maso tablete. Nato sledi spuščanje zgornjega pečata do svoje najnižje točke in istočasno stiskanje zmesi. S spreminjanjem najnižje lege zgornjega pečata lahko določimo silo stiskanja in s tem posredno trdnost tablete. Zadnja stopnja je dvig spodnjega pečata in izmet tablete. Med tableto in steno matrične vdolbine lahko pride do trenja, kar se pokaže kot povišana sila izmeta (3, 45).

1.3.1 Direktno stiskanje

Za uspešno stiskanje potrebuje zmes za tabletiranje dobre pretočne lastnosti in dobro stisljivost. Za dosego teh lastnosti najpogosteje uporabljamo različne pripravljalne procese,

kot sta mokra in suha granulacija, s katerima povečamo velikost delcev in s tem pretočnost, povečamo homogenost učinkovin in pomožnih snovi, zmanjšamo segregacijo ZU in izboljšamo stisljivost. Za zmesi, ki pa že imajo ustrezne lastnosti za tabletiranje pa uporabljamo **direktno stiskanje**. To je najenostavnejše, saj za izdelavo tablete zajema samo dve tehnološki stopnji, mešanje in stiskanje (slika 6) (3, 4).



Slika 6: Primerjava postopka mokre granulacije in direktnega tabletiranja (4).

Direktno stiskanje je najbolj zaželena metoda izdelave tablet, prav zaradi enostavnosti in ekonomičnosti procesa. Potrebno je manj opreme, manj procesnih stopenj, manjše število validacij opreme in procesa. Tabletiramo lahko ZU, ki so občutljive na vodo in povišano temperaturo, saj se v primerjavi z mokrim granuliranjem izognemo vlaženju in sušenju. Slabost direktnega stiskanja je povišanje tveganja za segregacijo med transportom zmesi, mešanjem in polnjenjem matrične vdolbine zaradi razlik v velikosti delcev in gostoti. Segregacijo lahko omejimo z izbiro ustreznih polnil za direktno stiskanje. Višjih odmerkov ZU s slabo stisljivostjo in pretočnostjo ne moremo pripraviti zaradi neizogibnih visokih količin polnila, s katerim bi omogočili direktno stiskanje, saj hitro presežemo maso oz. prostornino tablete, ki jo še lahko zaužijemo. Polnila za direktno stiskanje so cenovno dražja kot polnila za mokro granulacijo, vendar je končni prihranek še vedno lahko višji na račun manjšega števila stopenj v procesu priprave delcev za tabletiranje (4, 46).

1.3.2 Polnila za direktno stiskanje

Polnilo velikokrat sestavlja več kot polovico mase oz. prostornine tablete, zato je še posebej pomembno. Na izbor primerne polnila za direktno stiskanje vpliva veliko spremenljivk, kot so velikost in oblika delcev, pretočne lastnosti, stisljivost, poleg teh veliko vlogo igrajo

še fizikalno-kemijska stabilnost, cena in dostopnost (47). Idealno polnilo za direktno stiskanje mora izpolnjevati vrsto zahtev, ki so prikazane v preglednici III.

Danes je na voljo veliko različni polnil za direktno stiskanje, vendar se laktoza še vedno najpogosteje uporablja, saj se dokaj hitro raztopi v vodi, ima prijeten okus in dokaj dobro stisljivost. Glavna omejitev za uporabo je laktozna intoleranca pri nekaterih ljudeh (3).

Preglednica III: Najpomembnejše zahteve za idealno polnilo (4, 46).

Zahteve	Pomen
dobre pretočne lastnosti dobra stisljivost učinkovito mešanje nizka občutljivost na drsila inertnost stabilnost	enakomernost mase in vsebnosti tablet sposobnost tvorbe povezav med delci manjše tveganje za segregacijo nizek vpliv na trdnost ne pospešuje fizikalno-kemijskega razpada fizikalno-kemijska stabilnost med shranjevanjem formulacija z zahtevanimi lastnostmi
kompatibilnost z vsemi snovmi v formulaciji konstantna dostopnost kakovost nizka cena	konstanta proizvodnja zdravila kakovostna farmacevtska oblika nižji stroški

1.3.3 Laktoza

Laktoza je disaharid. Preko β -1 \rightarrow 4 glikozidne vezi ga tvorita galaktoza in glukoza. Obstaja v dveh izomernih oblikah, α -laktoza in β -laktoza, ki sta lahko kristalni ali amorfni. Razlika med α -laktozo in β -laktozo je v položaju 1-OH skupine laktoze. Kristalna α -laktoza obstaja v brezvodni obliki in v obliki monohidrata, β -laktoza pa samo v brezvodni. Amorfno obliko lahko pripravimo s sušenjem z razprševanjem raztopine laktoze. Ta se raztaplja hitreje kot kristalna laktoza in ima tudi boljšo stisljivost, po drugi strani pa je precej higroskopska in fizikalno nestabilna, saj lahko spontano kristalizira pri povišani relativni vlagi in temperaturi. Surovo laktozo lahko pridobivamo iz sirotke s kristalizacijo in ultrafiltracijo. Pri temperaturi kristalizacije pod 93,5 °C laktoza kristalizira v α -monohidratni obliki, nad njo v β -brezvodni obliki. α -monohidratno obliko lahko posušimo do brezvodne oblike (3, 46).

α -laktoza monohidrat je najpogosteje uporabljeno polnilo v tabletah. Izhodni delci laktoze, pridobljeni s kristalizacijo iz sirotke, imajo slabe pretočne lastnosti in stisljivost, zato niso ustrezni za izdelavo tablet zahtevane kakovosti. Zato je predhodna obdelava delcev laktoze z aglomeracijo ali sušenjem z razprševanjem neizogibna. Prevladujoč mehanizem deformacije med stiskanjem je fragmentacija, prisotna je tudi plastična deformacija.

Laktoza, sušena z razprševanjem, je bila prvo komercialno dostopno polnilo za direktno stiskanje in se še danes pogosto uporablja. S sušenjem z razprševanjem suspenzije laktoze lahko dobimo produkt, ki vsebuje približno 80 % α -laktoze monohidrata in 20 % amorfne laktoze. Ta tip laktoze ima odlične pretočne lastnosti zaradi sferične oblike delcev in je malo občutljiv na prisotnost maziv in antiadhezivov. Kristalni deli med stiskanjem fragmentirajo, amorfni deli pa se plastično preoblikujejo. Težavo lahko predstavlja nestabilnost amorfnega dela, ki ob povišani relativni vlagi počasi kristalizira, kar zmanjšuje kompaktilnost oz. trdnost tablete. Z aglomeracijo α -laktoze monohidrata dobimo aglomerirano laktozo, ki prav tako izkazuje boljše lastnosti za tabletiranje kot prvotno kristalizirana laktoza (4, 46, 48, 49).

1.4 PROUČEVANJE STISLJIVOSTI DELCEV

Stisljivost delcev zajema dva izraza: **kompresibilnost** in **kompaktibilnost**. Kompresibilnost opisuje sposobnost zmanjšanja prostornine nasutja delcev v matrični vdolbini po aplikaciji sile in jo povezujemo predvsem z deformacijo. Kompaktibilnost pomeni sposobnost delcev, da tvorijo trdne, mehansko močne kompakte po delovanju sile in je močno povezana s trdnostjo izdelanih tablet. Obe lastnosti lahko določimo z različnimi modeli oz. metodami (50, 51).

Proces stiskanja je kompleksen in poteka skozi različne stopnje. V začetni stopnji ob nižji sili stiskanja najprej poteka **prerazporejanje delcev**, ki so se prvotno uredili kaotično ob nasutju v matrico. Na prerazporejanje delcev vplivajo predvsem porazdelitev velikosti delcev, njihova oblika in površinske lastnosti, kar ima vpliv na število stičnih točk ter posledično na trdnost tablete. Pri višanju sile stiskanja trenje med delci prepreči nadaljnje prerazporejanje, zato je nadaljnje zmanjševanje volumna povezano s spremembo oblike delcev. Delci se na obremenitev najprej prilagodijo z **elastično deformacijo**, ki je reverzibilna, saj se lahko po prenehanju delovanja sile le-ti vrnejo v prvotno stanje. Ob naraščajoči sili se preseže mejni tlak plastične deformacije in elastična deformacija preide v **plastično**, ki je ireverzibilna. Če sila še naprej narašča, pride do **fragmentacije** oz. loma delcev. Plastična deformacija ireverzibilno poveča stično površino med delci, lom delcev pa ustvari čiste, gladke površine sposobne močnih povezav in oboje povečuje trdnost nastalih tablet. Elastična deformacija ni zaželena, saj teži k vzpostavitvi prvotne oblike in lahko pretrga povezave med delci kar posledično vodi do laminacije tablet ali tvorbe kopic. Na deformacijo poleg sile vpliva tudi čas izpostavitve le-tej, saj se večina farmacevtskih snovi deformira viskoelastično. Za posamezen delec stopnje deformacije potekajo zaporedno,

medtem ko v nasutju delcev vsi v eni časovni točki niso enako obremenjeni, zato procesi deformacije potekajo vzporedno (50-52).

1.4.1 Kompresibilnost

Eden od modelov za oceno kompresibilnosti je Heckel-ova analiza, ki proučuje zmanjševanje poroznosti v odvisnosti od tlaka stiskanja. Temelji na enačbi 9 (53), ki predpostavlja, da je zmanjševanje poroznosti s tlakom stiskanja analogno kinetiki 1. reda:

$$-\ln \varepsilon = \ln \left(\frac{1}{(1-D)} \right) = k * P + A \quad \text{enačba 9}$$

kjer je ε poroznost tablete ($\frac{1}{1-D}$), k naklon linearnega dela premice (Heckel-ov koeficient), P tlak stiskanja, A odsek na ordinati ekstrapoliranega dela premice in D razmerje med navidezno in pravo gostoto. Naklon k predstavlja sposobnost plastične deformacije delcev in višja vrednost nakazuje bolj izrazito plastično deformacijo materiala pri nižjih tlakih stiskanja. Recipročna vrednost konstante k je mejni tlak plastične deformacije (P_y) in predstavlja najmanjši tlak pri katerem pride do plastične deformacije snovi in je podobno kot k merilo plastičnosti snovi (3).

$$P_y = \frac{1}{k} \quad \text{enačba 10}$$

Za oceno kompresibilnosti se pogosto uporablja tudi modificirana Walker-jeva analiza (53, 54). Ta prikazuje linearno odvisnost specifičnega volumna tablete od logaritmirane vrednosti tlaka stiskanja. Specifični volumen je volumen, ki ga zasede snov na enoto mase. Walkerjev model opišemo z enačbo:

$$V' = w' * \log P + V_{sp}' \quad \text{enačba 11}$$

kjer je V' specifični volumen tablete, w' naklon krivulje (Walker-jev koeficient), P tlak stiskanja in V_{sp}' specifični volumen tablete pri tlaku stiskanja 1 MPa. w' izraža delež zmanjšanja volumna ob povečanju tlaka stiskanja za 10 krat. Snovi z višjim Walker-jevim koeficientom so bolj kompresibilne oz. plastične, saj se njihov volumen znižuje hitreje z naraščajočim tlakom stiskanja.

1.4.2 Kompaktibilnost

Med pretvorbo praška v tableto poteka proces povezovanja delcev. Poznamo več mehanizmov povezovanja delcev med seboj (52, 55):

- **privlačne sile med delci** – je najpomembnejši mehanizem povezav. To so sile na daljših razdaljah (10 – 100 nm). Zajemajo elektrostatske in van der Waalsove sile ter vodikove

vezi. Elektrostatske sile so inducirane predvsem med mešanjem praškov, medtem ko sta slednji pomembnejši med stiskanjem. Van der Waalove sile nastanejo zaradi prisotnosti dipola v molekulah, ki je posledica različne lokalne elektronske gostote v molekulah.

- **snovni in tekočinski mostički** – apliciran tlak se med stiskanjem prenaša med delci skozi stične točke in lahko pride do lokalno zelo povišanega tlaka in temperature, kar lahko povzroči lokalno taljenje snovi. Po odstranitvi tlaka pride do ponovne kristalizacije in ta poveže več delcev skupaj in povzroči večjo trdnost nastale tablete. Tekočinski mostički pripomorejo k povezovanju delcev prek kapilarnih sil atmosferske vlage.
- **mehansko zagozdenje** – med konsolidacijo nasutja delcev pri stiskanju se začnejo ti deformirati, kar vodi do mehanskega spenjanja delcev med seboj, predvsem ob delcih nepravilnih oblik ali hrapave površine, kar poveča število stičnih točk.

Ustrezna trdnost tablet je nepogrešljiva za nemoteno izvedbo nadaljnjih korakov pri izdelavi tablet, kot je oblaganje ali pakiranje. Trdnost tablete določamo z merjenjem sile, potrebne za zlom vodoravno ležeče tablete. Trdnost je odvisna od velikosti tablete, zato jo normaliziramo na njene dimenzije, kar imenujemo natezna trdnost (σ_{NT}). Izračunamo jo z (56):

$$\sigma_{NT} = \frac{2 * F}{\pi * d * H_1} \quad \text{enačba 12}$$

kjer je F trdnost tablete, izražena kot sila, potrebna za lom tablete, d premer tablete in H_1 debelina tablete v nekem času po tabletiranju.

Kompaktibilnost zmesi za tabletiranje največkrat ovrednotimo s kompaktibilnostnim profilom. To je diagram, ki prikazuje natezno trdnost tablete v odvisnosti od apliciranega tlaka. Iz linearnega dela grafa lahko izračunamo naklon premice (C_p), kar predstavlja merilo kompaktibilnosti zmesi in omogoča primerjavo med posameznimi zmesmi. Višji kot je naklon, večja je kompaktibilnost (45).

Po fazi kompresije snovi pride do elastične relaksacije tablete, ki je posledica elastične deformacije med stiskanjem. Relaksacija je najbolj izražena v aksialni, po izstopu tablete iz matrice pa še v radialni smeri. Elastično relaksacijo opredelimo z indeksom elastične relaksacije (ER), ki ga izračunamo z enačbo:

$$ER = \frac{H_1 - H_0}{H_0} * 100 \quad \text{enačba 13}$$

kjer je H_1 debelina tablete po določenem času po tabletiranju, H_0 debelina tablete, ko je zgornji pečat v najnižjem položaju. Večji kot je indeks relaksacije, večja je elastična deformacija, ki lahko vodi do izgube koherentnosti tablete (57).

2 NAMEN DELA

Magistrsko delo ima več namenov:

1. Izdelali bomo sferične aglomerate α -laktoze monohidrata (v nadaljevanju laktoza) v procesu kristalizacije iz vodno-etanolnih zmesi.
2. S spreminjanjem parametrov kristalizacije – temperatura sistema, koncentracija laktoze v raztopini, hitrost mešanja – bomo proučili vpliv le-teh na obliko, morfologijo, velikost in izkoristek izdelanih sferičnih aglomeratov.
3. Glede na parametre kristalizacije in uspešnost izdelave bomo izbrali nekaj serij sferičnih aglomeratov, ovrednotili njihove pretočne lastnosti, krušljivost delcev, izvedli sejalno analizo ter izvedli termično analizo z diferenčno dinamično kalorimetrijo.
4. Izdelane sferične aglomerate laktoze bomo stisnili v tablete, te vrednotili in primerjali stisljivost zmesi za tabletiranje s Heckel-ovo in Walker-jevo analizo. Mehanske lastnosti tablet bomo opisali s kompaktilnostnim profilom, elastičnost zmesi za tabletiranje pa z indeksom elastične relaksacije.
5. Velikost sferičnih aglomeratov, njihove pretočne lastnosti, krušljivost in mehanske lastnosti bomo primerjali z najbolj pogostimi komercialno dostopnimi laktozami: Lactopress[®] SD 250, SuperTab[®] 11SD, SuperTab[®] 14SD, Tablettose[®] 70 in Tablettose[®] 80.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

Pri eksperimentalnem delu smo uporabljali spodaj naštetih materiale.

Laktoza

Uporabljali smo komercialno laktozo, ki je bila pripravljena na različne načine (preglednica IV). Pri pripravi zmesi za tabletiranje smo dodali še suho vezivo kopovidon in antiadheziv magnezijev stearat.

Preglednica IV: Uporabljene snovi pri eksperimentalnem delu.

<i>Snov</i>	<i>Proces priprave</i>	<i>Komercialno ime</i>	<i>Proizvajalec</i>	<i>Vrsta pomožne snovi</i>
α -laktoza monohidrat	kristalizacija in sejanje	Laktoza NF 200 mesh	FrieslandCampina DMV (Nizozemska)	polnilo
α -laktoza monohidrat	aglomeracija	Tablettose® 70	MEGGLE (Nemčija)	polnilo
α -laktoza monohidrat	aglomeracija	Tablettose® 80	MEGGLE (Nemčija)	polnilo
α -laktoza monohidrat	sušenje z razprševanjem	Lactopress® SD 250	DFE pharma (Nemčija)	polnilo
α -laktoza monohidrat	sušenje z razprševanjem	SuperTab® 11SD	DFE pharma (Nemčija)	polnilo
α -laktoza monohidrat	sušenje z razprševanjem	SuperTab® 14SD	DFE pharma (Nemčija)	polnilo
kopovidone	/	Kollidon® VA 64	BASF (Nemčija)	suho vezivo
magnezijev stearat	/	Ligastar MG 700	PETER GREVEN (Nemčija)	antiadheziv, drsilo

Kristalizacijski sistem

- Prečiščena voda
- 96 % etanol, C₂H₅OH
- Filter za filtracijo, Sartorius Stedim 388, Sartorius, Nemčija

3.2 APARATURE

Pri eksperimentalnem delu smo uporabljali naslednje aparature:

- termostat Julabo F12-ED, JULABO GmbH, Nemčija
- mehansko mešalo Eurostar power control-visc P1, IKA, Nemčija
- generično turbinsko mešalo; 4 lopatice, premer 5 centimetrov, naklon lopatic 30°
- pretočna črpalka, notranji premer cevke 2 mm, IKA LABORTECHNIK, Nemčija
- 600 ml laboratorijska časa, premer dna 6 cm
- 1000 ml laboratorijska časa, premer dna 10 cm
- sistem za vakuumsko filtracijo
- laboratorijski sušilnik SP-45, Kambič laboratorijska oprema, Slovenija
- tehtnica, Sartorius BP1200 (1200 g, 0,01 g), Nemčija
- analizna tehtnica, Sartorius AX224 (220 g, 0,1 mg), Nemčija
- laserski difraktomer, Mastersizer S, Malvern, Velika Britanija
- sejalek, RETSCH AS 200 basics, Nemčija
- sejalna sita, RETSCH, Nemčija
- naprava za določanje zbitega volumna, VanKel model 50-1100, ZDA
- laboratorijski 3D mešalnik, Bioengineering Inversina
- naprava za merjenje krušljivosti, enota za krušljivost delcev, TAR10, Erweka, Nemčija
- steklene kroglice za določanje krušljivosti, premer 5 milimetrov
- helijev piknometar, AccuPyc 1330, Micromeritics, ZDA
- tabletirka Killian SP300, IMA, Nemčija
- mikrometer, serija 103-137, Mitutoyo, Japonska (0-25 mm, 0,01 mm)
- naprava za merjenje trdnosti, VK 200, Vankel Vanderkamp, ZDA
- termo-gravimetrična tehtnica, Büchi moisture analyser, Švica
- diferenčni dinamični kalorimeter Mettler Toledo DSC1, opremljen s programsko opremo Star® software v9.30, Švica
- vrstični elektronski mikroskop SEM Supra 35 VP, Carl Zeiss, Nemčija

3.3 METODE DE LA

3.3.1 Sferična kristalizacija – metoda A

Metodo sferične kristalizacije smo povzeli iz literature (28). 33 g laktoze smo raztopili v 50 ml prečiščene vode pri 80 °C v 600 ml čaši. Raztopino smo ohladili na 40 °C. V čašo smo namestili mehansko mešalo in ga postavili na dno. S pretočno črpalko smo v raztopino laktoze dodali 100 ml 96 % etanola s hitrostjo 4,7 ml/min. Reakcijsko zmes smo med dodajanjem in po koncu dodatka etanola mešali s hitrostjo mešala 200 obratov na minuto. Po dodatku smo reakcijsko zmes mešali še nadaljnjih 15 minut. Nato smo delce filtrirali in sušili v laboratorijskem sušilniku 12 ur pri 40 °C.

3.3.2 Sferična kristalizacija – metoda B

Ustrezno maso laktoze smo raztopili v 220 ml prečiščene vode pri povišani temperaturi in nato uravnali temperaturo raztopine na 40 °C. V 1000 ml čašo smo vlili 500 ml etanola, jo namestili v termostat in nastavili ustrezno temperaturo. V čašo smo namestili mehansko mešalo z generičnim turbinskim nastavkom ($2r=5,0$ cm) z lopaticami na višino tik pod gladino etanola in mešali z ustrezno hitrostjo. S pomočjo peristaltične črpalke smo prečrpali raztopino laktoze v etanol s hitrostjo 4,7 ml/min. Po dodatku celotne raztopine laktoze smo kristalizacijski sistem mešali še nadaljnjih 15 minut. Pri sferični kristalizaciji izbranih serij laktoze za tabletiranje smo mešalo namestili na višino 4,5 centimetra nad dnom, čas mešanja po dodatku raztopine laktoze pa podaljšali na 30 min. Suspenzije smo nato vakuumsko filtrirali in delce sušili v laboratorijskem sušilniku 12 ur pri 40 °C. Po sušenju smo stehali maso delcev in izračunali izkoristek. Pri kristalizaciji smo spreminjali in nadzorovali tri parametre – maso laktoze, ki jo raztopimo v 220 ml vode oziroma razmerje mase laktoze in vode in s tem začetno koncentracijo laktoze v raztopini, temperaturo etanola oziroma reakcijske zmesi in hitrost mešanja. Za vsak parameter smo izbrali tri vrednosti ter jih med seboj variirali. Izvedli smo 27 poskusov. V preglednici V so podani pogoji kristalizacije.

Preglednica V: Pogoji kristalizacije.

<i>Razmerje mase laktoze in vode [g laktoze/g vode]</i>	<i>Temperatura etanola [°C]</i>	<i>Hitrost mešanja [min⁻¹]</i>
50/220	5	150
75/220	10	250
100/220	20	350

3.3.3 Merjenje velikosti delcev z lasersko difrakcijo

Posušeni delcem vseh kristalizacijskih serij in komercialno dostopnim laktozam smo izmerili mediano velikosti in povprečno velikost z lasersko difraktometrijo (Mastersizer S, Malvern, Velika Britanija). V enoto za dispergiranje vzorca smo nalili ustrezno količino etanola in vsuli zahtevano maso vzorca. Naprava izmeri kot uklona laserskega žarka na delcih, ki ga računalniški program nato z ustreznim algoritmom pretvori v povprečno velikost in mediano. Manjši delci bolj sipajo žarek oz. dajejo večje uklone. Za refrakcijski indeks laktoze smo uporabili 1,356; za etanol 1,33.

3.3.4 Termična analiza

Termično analizo izbranih sferičnih aglomeratov (SA) in komercialno dostopnih laktoz (KD) smo izvedli z uporabo diferenčnega dinamičnega kalorimetra Mettler Toledo DSC1, opremljenim s programom STARe Software v9.30. Diferenčni dinamični kalorimeter meri razliko v toplotnem toku med vzorcem in referenco, s katerim ovrednotimo eksotermne ali endotermne energijske spremembe, ki se izražajo v vzorcu, ko sta vzorec in referenca podvržena določenemu temperaturnemu programu (segrevanje ali ohlajanje) (58). V aluminijaste lončke smo natehtali med 4 in 6 miligramov posameznega vzorca. Vzorce smo segrevali od 5 °C do 250 °C s hitrostjo 10 °C /min v dušikovi atmosferi s pretokom 50 mL/min.

3.3.5 Prava gostota

Pravo gostoto izbranih SA in KD laktoz smo določili s helijevim piknometrom (AccuPyc 1330, Micromeritics, ZDA). V prazno kalibrirano celico za vzorec smo natehtali med 1 in 2 grama posameznega vzorca. Po vsaki meritvi smo celico za vzorec ustrezno očistili s prečiščeno vodo in etanolom ter posušili s sušilnikom. Za določitev prave gostote posameznega vzorca helijev piknometer izvede tri meritve in izračuna povprečje.

3.3.6 Izguba vlage pri sušenju

Izgubo vlage izbranim SA in KD laktoz smo določili s pomočjo termo-gravimetrične tehtnice. Natehtali smo 1-2 grama posameznega vzorca in 15 minut sušili pri 85 °C do konstantne mase. Rezultat je bil podan kot odstotek znižane mase, ki je posledica izhlapevanja vlage iz vzorca.

3.3.7 Pretočne lastnosti

3.3.7.1 Določanje nasipne in zbito gostote

Delcem smo določili nasipno in zbito gostoto. V plastični valj smo nasuli toliko vzorca, da je bil nasipni volumen 50 ml, stehali maso delcev ter pokrili valj. Na napravi za ugotavljanje zbitega volumna smo merilni valj stresali s 1250 udarci in po stresanju odčitali zbiti volumen na 0,5 ml natančno. Iz natehtane mase, nasipnega in odčitane zbitega volumna smo s pomočjo enačbe 14 in 15 izračunali nasipno in zbito gostoto.

$$\rho_{na} = \frac{m}{V_{na}} \quad \text{enačba 14}$$

kjer je ρ_{na} nasipna gostota (g/mL), m masa vzorca (g) in V_{na} nasipni volumen (mL).

$$\rho_{zb} = \frac{m}{V_{zb}} \quad \text{enačba 15}$$

kjer je ρ_{zb} nasipna gostota (g/mL), m masa vzorca (g) in V_{zb} zbiti volumen (mL).

Za oceno pretočnih lastnosti smo izračunali Housner-jevo razmerje (HR) (enačba 16) in Carr-ov indeks (CI) (enačba 17).

$$HR = \frac{\rho_{zb}}{\rho_{na}} \quad \text{enačba 16}$$

$$CI = \frac{(\rho_{zb} - \rho_{na})}{\rho_{zb}} \quad \text{enačba 17}$$

Vsem kristalizacijskim serijam smo določili Hausner-jevo razmerje in Carr-ov indeks enkrat, izbranim SA laktoze in KD laktozam pa smo ju določili trikrat ter izračunali povprečje.

3.3.7.2 Pretočni čas

Izbranim SA laktoze in KD laktozam smo določili pretočni čas. V zaprt namenski stekleni lij smo nasuli določeno maso vzorca. S štoparico smo izmerili čas, potreben, da je ves vzorec stekel iz lija. Pretočni čas smo podali na eno decimalno mesto sekunde natančno na 100 gramov preiskovane snovi. Vsakemu vzorcu smo čas določili petkrat, izračunali povprečje in standardno deviacijo. V primeru, da so se delci adherirali na steklo lija, smo med posameznim merjenjem lij spihali s stisnjenim zrakom.

3.3.8 Sejalna analiza

Izbranim SA laktoze in KD laktozam smo izvedli sejalno analizo in računsko določili povprečno velikost, mediano in porazdelitev velikosti. Uporabili smo sita velikosti 63 μm ,

125 μm , 180 μm , 250 μm , 355 μm , 500 μm , 710 μm in 1000 μm . S sejalnikom (Retsch AS 200 basics, Nemčija) smo 10 minut sejali ustrezno maso vzorca pri nastavitvi amplitude 30. Pred in po sejanju smo stehali posamezna sita na precizni tehtnici in deleže posameznih frakcij izračunali kot razliko mase med polnimi in praznimi siti.

3.3.9 Krušljivost delcev

Izbranim SA laktoze in KD laktozam smo določili krušljivost delcev. Uporabili smo napravo za merjenje krušljivosti (TAR 10, Erweka, Nemčija) s posebnim bobnom, ki ima na notranjem obodu več lopatic. Pred izvedbo testa krušljivosti smo na vseh vzorcih izvedli sejarno analizo. Zaradi majhne mase vzorcev smo uporabili manjša sita s premerom velikosti odprtim 63 μm , 80 μm , 100 μm , 125 μm , 160 μm , 200 μm , 250 μm , 315 μm , 400 μm in 500 μm . Z avtomatskim stresalnikom (Retsch AS 200 basics, Nemčija) smo ustrezno maso vzorca sejali 10 minut pri nastavitvi amplitude 40 ter iz izračunanih mas frakcij določili povprečno velikost, mediano in porazdelitev velikosti. Vzorcem smo določili še pretočni čas v aluminijastem liju, za vsak vzorec izvedli pet meritev in izračunali povprečen čas ter standardno deviacijo pretoka ter ga podali v sekundah na eno decimalno natančno na 10 gramov vzorca. V bobnen za krušljivost smo dali 10,15 gramov vzorca ter dodali isto maso steklenih kroglic s premerom 5 milimetrov. Bobnen smo vrteli 10 min s hitrostjo 25 obratov na minuto. Po testu smo delcem ponovno določili pretočni čas in izvedli sejarno analizo. Krušljivost smo ovrednotili z indeksom krušljivosti (*IK*) (59), ki ga izračunamo z enačbo 18, kjer je d_f povprečna velikost delcev po testu, d_i pa pred testom.

$$IK = \frac{d_f}{d_i} * 100 \% \quad \text{enačba 18}$$

3.3.10 Priprava zmesi za direktno tabletiranje

Zmesi za direktno stiskanje smo pripravili iz izbranih SA laktoze in KD laktoz. Vsaki zmesi za tabletiranje smo dodali suho vezivo (kopovidon, Kollidon[®] VA 64) in antiadheziv (magnezijev stearat). Delež posamezne laktoze je vedno znašal 99,0 ut/ut %, delež suhega veziva in antiadheziva pa 0,5 ut/ut %.

Posamezno zmes smo pripravili tako, da smo na precizni tehtnici najprej natehtali ustrezno maso laktoze, na analizni tehtnici suho vezivo ter prenesli v plastični lonček prostornine 200 mL, v katerem je vzorec zapolnil približno 1/2 prostornine. Lonček smo postavili v mešalnik s posebnim tridimenzionalnim gibanjem ter najprej mešali 5 min s hitrostjo 60 obratov (stopnja 4,5 od 10 na mešalniku) na minuto. Natehtali smo ustrezno maso antiadheziva in jo

po končani prvi stopnji mešanja dodali v lonček ter ponovno mešali 2 minuti pri isti hitrosti. Vse pripravljene zmesi za tabletiranje smo pred vrednotenjem in stiskanjem vsaj 24 ur shranjevali v eksikatorju, v katerem smo pripravili nasičeno raztopino soli magnezijevega nitrata heksahidrata, ki pri sobni temperaturi uravnana relativno zračno vlažnost na približno 54 % (60). Zmesem za tabletiranje smo ovrednotili pretočne lastnosti na isti način, kot je opisano v poglavju 3.3.7.

3.3.11 Tabletiranje

Zmesi za tabletiranje smo stiskali v tablete. Na tabletirki na udarec (Kilian SP300, IMA, Nemčija) smo najprej nastavili hitrost tabletiranja (25 tablet/min), nato pa ustrezno nastavili položaj spodnjega pečata, da smo dosegli konstantno maso tablete 400 miligramov. Stiskali smo z okroglim, ravnim Euro B pečatom premera 12 mm, ki je brez zaobljenega roba. S premikanjem zgornjega pečata smo nastavili najnižjo silo stiskanja 2,0 kN (18 MPa). Nato smo z vsako stisnjeno tableto povečali silo stiskanja za 0,8 kN (7 MPa) do najvišje sile stiskanja 22,0 kN (195 MPa). V vsaki seriji smo stisnili 26 tablet. Za vsako tableto smo odčitali položaj spodnjega in zgornjega pečata (mm), izpisali silo stiskanja na zgornjem in spodnjem pečatu (kN) ter silo izmeta (N). Vsako tableto smo oštevilčili s svinčnikom.

3.3.12 Vrednotenje tablet

Po stiskanju smo tablete pustili v eksikatorju za 24 ur ter nato izmerili maso, debelino, premer in trdnost tablete. Maso smo določili z analizno tehtnico (Sartorius AX224, Sartorius, Nemčija) na 0,1 miligram natančno. Debelino in premer smo določili z mikrometrom (Mitutoyo, Japonska, serija 103-137) na 0,005 milimetra natančno. Trdnost tablete smo izmerili z napravo za merjenje trdnosti (VK 200, Vanderkamp, ZDA).

3.3.13 Vrednotenje stisljivosti zmesi za tabletiranje

Kompresibilnost zmesi smo določili z izvenmatrično Heckelovo in Walkerjevo analizo. Mehanske lastnosti smo ovrednotili s kompaktilnostim profilom, elastičnost zmesi z indeksom elastične relaksacije. S pomočjo parametrov tabletiranja in vrednotenja tablet smo izvedli serijo izračunov (preglednica VI), ki so nam podali rezultate o stisljivosti.

Preglednica VI: Uporabljene enačbe za vrednotenje stisljivosti zmesi za tabletiranje.

Heckel-ov model

<p><u>Prostornina tablete</u></p> $V_{tab} = \pi \cdot \left(\frac{d}{20}\right)^2 \cdot \frac{h}{10}$ <p>enačba 19</p> <p>V_{tab} = prostornina tablete (cm³) d = premer tablete (mm) h = debelina tablete (mm)</p>	<p><u>Navidezna gostota tablete</u></p> $\rho_{tab} = \frac{m}{1000 \cdot V_{tab}}$ <p>enačba 20</p> <p>ρ_{tab} = gostota tablete (g/cm³) m = masa tablete (mg)</p>	<p><u>Tlak stiskanja</u></p> $P = \frac{F_{zg} \cdot 1000}{S_{pečat}}$ <p>enačba 21</p> <p>P = maksimalni tlak stiskanja tablete (MPa) F_{zg} = maksimalna sila na zgornjem pečatu (kN) $S_{pečat}$ = površina pečata (m²)</p>
<p><u>Poroznost tablete</u></p> $\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{tab}}{\rho_{prava}}$ <p>enačba 22</p> <p>ε = poroznost tablete (%) ρ_{prava} = prava gostota tablete (g/cm³)</p>	<p><u>Heckel-ova enačba</u></p> $-\ln \varepsilon = \ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = k \cdot P + A$ <p>enačba 9</p> <p>k = Hecklova konstanta (naklon krivulje) A = konstanta, ki predstavlja odsek na ordinatni osi</p> <p><u>Mejni tlak plastične deformacije</u></p> $P_y = \frac{1}{k}$ <p>enačba 10</p>	

Walker-jev model

<p><u>Walker-jeva enačba</u></p> $V' = w' \cdot \log P + V_{sp}'$ <p>enačba 11</p> <p>V' = specifični volumen tablete (cm³/g) w' = Walkerjev koeficient (naklon krivulje) V_{sp}' = prostornina tablete (cm³)</p>	<p><u>Specifični volumen tablete</u></p> $V' = \frac{V_{tab} \cdot 1000}{m}$ <p>enačba 23</p>
--	---

Mehanske lastnosti

<p><u>Natezna trdnost</u></p> $\sigma = \frac{2 \cdot H}{\pi \cdot d \cdot h}$ <p>enačba 12</p> <p>σ = natezna trdnost (MPa) H = trdnost tablete (N)</p>
--

Indeks elastične relaksacije

<p><u>Indeks elastične relaksacije</u></p> $ER = \frac{h - H_o}{H_o} \cdot 100$ <p>enačba 13</p> <p>ER = indeks elastične relaksacije (%) H_o = debelina tablete v matrici ob največji tlačni obremenitvi (mm)</p>	<p><u>Debelina tablete pri največji tlačni obremenitvi</u></p> $H_o = x_{sp} + (F_{sp} \cdot def_{sp}) - x_{zg} - (F_{zg} \cdot def_{zg})$ <p>enačba 24</p> <p>x_{sp} = odmik spodnjega pečata (mm) F_{sp} = največja sila na spodnjem pečatu (kN) def_{sp} = deformacija spodnjega pečata (0,00566 mm/kN) x_{zg} = odmik zgornjega pečata (mm) F_{zg} = največja sila na zgornjem pečatu (kN) def_{zg} = deformacija zgornjega pečata (0,00460 mm/kN)</p>
---	---

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

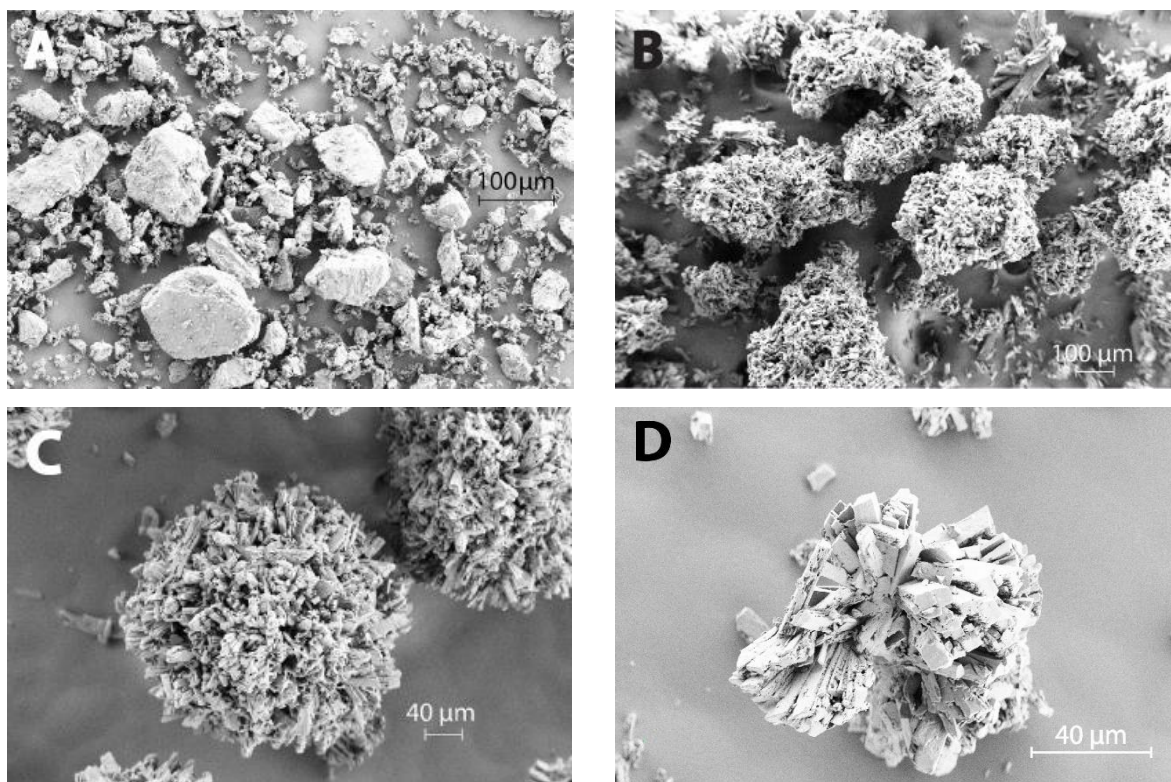
4.1 USPEŠNOST IZDELAVE KRISTALIZIRANIH DELCEV LAKTOZE

Sferična kristalizacija zajema dva bistvena procesa, ki potekata hkrati – kristalizacijo in aglomeracijo. Na potek procesa in lastnosti izdelanih delcev imajo izjemen vpliv parametri kristalizacije, kar se je pokazalo tudi pri našem eksperimentalnem delu. Ti parametri so temperatura, izbor in sestava topil, koncentracija, hidrodinamični pogoji (hitrost mešanja, tip in položaj mešala, količina topil v sistemu, oblika in velikost kristalizacijske posode) in čas trajanja procesa. Vplivajo na obliko, morfologijo, velikost in porazdelitev velikosti delcev ter na izkoristek procesa. Odstopanja od načrtovanih parametrov kristalizacije, predvsem minimalne razlike v hidrodinamičnih pogojih, lahko signifikantno spremenijo produkt, kar lahko nadalje vodi do neželene oz. neprimerne velikosti, oblike in lastnosti delcev za tabletiranje. Bistven korak v postopku je tudi izolacija delcev iz kristalizacijskega medija ter sušenje, kar se je predvsem pokazalo pri aglomeratih manjše velikosti, saj lahko med vakuumsko filtracijo manjši primarni delci mašijo filter, aglomerati pa se lahko precej zbijejo skupaj, kar vodi do nastanka aglomeratov dvojčkov in spremenjene morfologije.

Literatura navaja rezultate, v katerih avtorji opisujejo postopek (metoda A) sferične kristalizacije α -laktoze monohidrat za izboljšanje lastnosti delcev (28). Prenasičenje raztopine laktoze, ki je pogoj za začetek kristalizacije, so dosegli z dodatkom netopila v topilo – v raztopino laktoze z določeno koncentracijo so pretočili etanol pri sobni temperaturi ob ustreznem mešanju. V eksperimentalnem delu smo postopek poskušali ponoviti. Da bi lahko natančneje primerjali morfologijo izdelanih aglomeratov, smo vzorce posneli z vrstičnim elektronskim mikroskopom (SEM). Na sliki 7 je prikazana SEM slika delcev začetne laktoze (A) in pridobljenih delcev z metodo A (B). Opazimo, da so aglomerati primarnih delcev, izdelanih z metodo A, večinoma nepravilnih oblik, ovalni in brez prave sferičnosti. Sodeč po sliki sta velikost aglomeratov in specifična površina večji od začetnih delcev.

Z namenom izboljšanja oblike in lastnosti delcev smo postopek modificirali – metoda B – tako, da smo zamenjali vrstni red dodatka topil – topilo (vodna raztopina laktoze) smo dodali v netopilo (etanol), znižali smo temperaturo etanola v kristalizacijskem sistemu ter ustrezno uravnali začetno koncentracijo laktoze v raztopini in hitrost mešanja. Presenetljivo so nastali aglomerate pravilne, sferične oblike (slika 7C). Glede na morfologijo imajo ti aglomerati

prav tako izrazito višjo specifično površino v primerjavi z začetnimi delci, so večji od začetnih delcev, vendar manjši od delcev izdelanih z metodo A.



Slika 7: SEM slika delcev začetne laktoze (A), delcev laktoze pridobljene z metodo A (B), sferičnih aglomeratov laktoze pridobljene z metodo B (C); radialno povezovanje prizem (D).

Bistvena razlika med postopkoma se kaže v mehanizmu in hitrosti jedrenja ter rasti kristala, saj je razmerje topila in netopila v začetnih časovnih točkah kristalizacije popolnoma drugačno. Pri metodi B se med dodajanjem raztopine laktoze v ohlajen etanol s peristaltično črpalko vsaka kapljica izjemno hitro porazdeli v etanol. Ta zmanjša topnost laktoze v etanolno-vodni zmesi, zato sta prenasičenje in jedrenje hitra. Nastane veliko jeder, iz katerih rastejo primarni delci v obliki podolgovatih prizem oz. iglic. Stranske ploskve primarnih delcev imajo veliko bariero jedrenja za rast kristala, medtem ko imajo vrhnje ploskve le-to manjšo, zato stranske ploskve rastejo počasneje kot vrhnje in posledično nastanejo primarni delci v obliki podolgovatih prizem. Te se z namenom zmanjšanja stične površine z netopilom zaradi privlačnih van der Waalsovih sil radialno povezujejo (slika 7D) v sferične aglomerate, kar je energijsko bolj ugodno, ter nadalje rastejo. V začetnem delu ne izkristalizira vsa laktoza, v etanolno-vodni zmesi ostane še prenasičena raztopina, ki se nato počasi adsorbira na sferične aglomerate ter jih poveča na račun rasti posameznih kristalčkov aglomerata. Pri

kristalizaciji po metodi A se primarni delci povezujejo v ovalne aglomerate, večinoma naključno in brez pravega vzorca ter sferičnosti. Podrobno preučevanje in pojasnitev mehanizma kristalizacije in aglomeracije primarnih delcev bi zahtevalo izvedbo vrsto poskusov, v katerih bi časovno vzorčili nastale delce.

V nadaljevanju eksperimentalnega dela smo proučevali parametre procesa kristalizacije (metoda B) – koncentracija laktoze v raztopini, hitrost mešanja in temperatura kristalizacijskega sistema – ki vplivajo na sam proces in lastnosti izdelanih delcev.

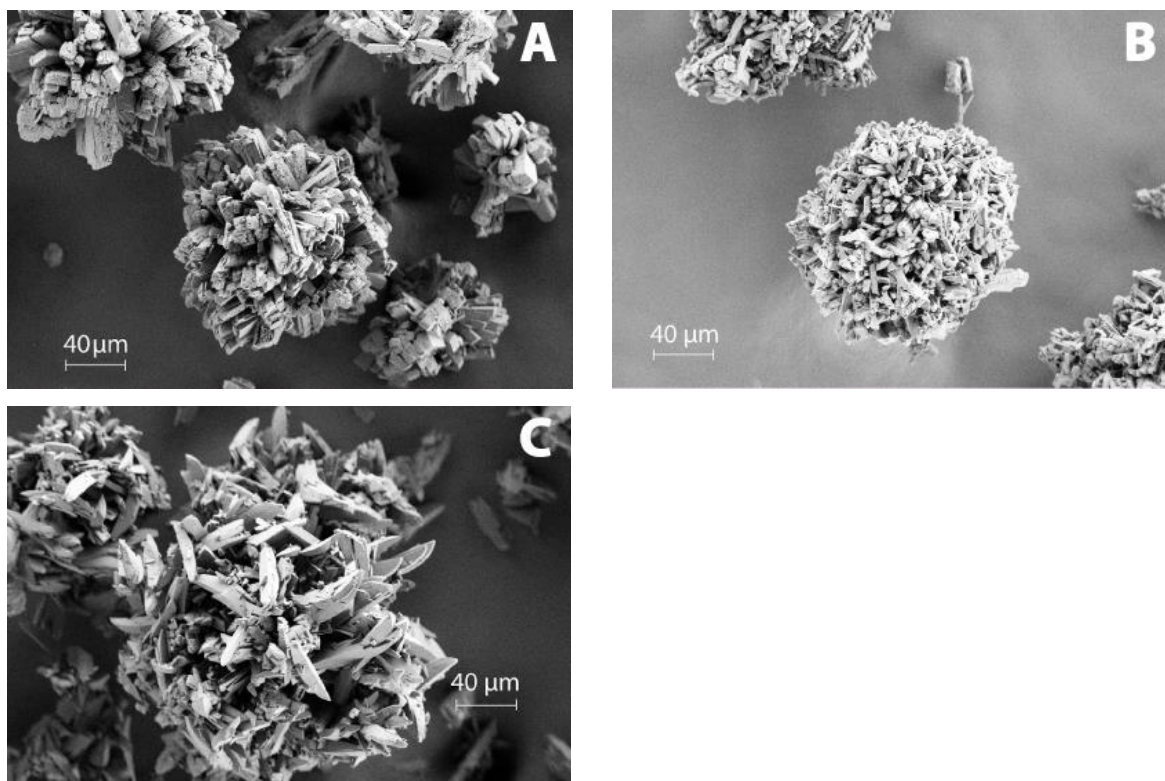
4.2 VPLIV TEMPERATURE NA LASTNOSTI DELCEV

Temperatura ima signifikanten vpliv na lastnosti izdelanih delcev. Vpliva na pogoje v reakcijski zmesi, kot je na primer topnost laktoze in viskoznost kristalizacijskega medija. Na sliki 8 so prikazane SEM slike sferičnih aglomeratov laktoze, ki so bili izdelani pri različnih temperaturah reakcijske zmesi – 5 °C (A), 10 °C (B) in 20 °C (C). Pri tem je bila hitrost mešanja reakcijske zmesi 350 obratov na minuto, razmerje mas laktoze in vode pa 50 g/220 g.

Zunanja oblika oz. morfologija kristalov je posledica razlik v hitrosti rasti posameznih ploskev kristala, pri čemer hitrost rasti najpočasnejše ploskve najbolj vpliva na videz. Poznavanje morfologije kristalov in aglomeratov ter zmožnost njihovega napovedovanja in nadzorovanega pridobivanja sta pomembna pri formuliranju trdnih farmacevtskih oblik, saj omogočata snovanje delcev z ustrezno porazdelitvijo velikosti delcev, ki imajo dobro pretočnost, se dobro mešajo, raztapljajo, stiskajo, ter vodijo do ustrezno trdnih tablet (14).

Oblika aglomeratov, pridobljenih pri različnih temperaturah, je dokaj podobna. Vsi izkazujejo določeno stopnjo sferičnosti, vendar je opazna razlika na sliki 8B, kjer je aglomerat v primerjavi z ostalima najbolj sferičen. Zgradba aglomeratov in njihova površina se razlikujeta, kar nakazuje, da sta ti dve značilnosti funkcija kinetike kristalizacije. Aglomerat izdelan pri temperaturi 5 °C (slika 8A) – topnost laktoze je v tem primeru najnižja, prenasičenje raztopine najvišje in viskoznost reakcijske zmesi najvišja. Opazimo lahko, da so primarni delci v obliki štiristrane prizme in se večinoma radialno povezujejo v aglomerate. Primarni delci so mestoma zelo zgoščeni oz. zbiti in ne izoblikujejo enakomerno zapolnjene sfere, prisotno je mnogo vdolbin oz. praznih prostorov, kar je lahko posledica manj ugodne oblike prizem za povezovanje v popolnoma sferične aglomerate. V primerjavi s prizmami, nastalimi pri višji temperaturi, so pri teh bazna in stranske ploskve širše.

Mestoma je tudi višina le-teh krajša v primerjavi z aglomeratom izdelanim pri 10 °C na sliki 8B oz. 7D in pri 20 °C na sliki 8C (pogoji kristalizacije so razen temperature enaki), kar je lahko posledica višje viskoznosti reakcijske zmesi pri nižji temperaturi in otežene difuzije molekul, ki zavira hitrost rasti prizem, katere bi se bolj enakomerno povezale v sfero.



Slika 8: Sferični aglomerati laktoze izdelani (A) pri 5 °C, (B) pri 10 °C in (C) pri 20 °C, hitrost mešanja reakcijske zmesi je 350 min⁻¹, razmerje mas laktoze in vode 50 g/220 g.

Primarni delci aglomerata, izdelanega pri 10 °C, so prav tako štiristrane prizme, primerljive oz. višje višine kot pri aglomeratu izdelanem pri 5 °C (8A), so pa te ožje, kar omogoča boljše prepletanje in lažje oblikovanje bolj sferičnih aglomeratov pri medsebojnih trkih delcev med mešanjem. Specifična površina in poroznost sta v primerjavi z aglomeratom, izdelanim pri 5 °C (8A), na pogled višji, kar lahko kasneje pomembno vpliva na farmacevtsko-tehnološke lastnosti, kot sta stisljivost in trdnost tablete. Aglomerat, izdelan pri 20 °C (8C), ima primarne delce večinoma v obliki tristrane prizme, ki je na koncu zašiljena. Velikost le-teh je v primerjavi s prejšnjima aglomeratoma večja, kar je posledica manjšega prenasičenja pri višji temperaturi ter manjše viskoznosti reakcijske zmesi. Zaradi manjšega prenasičenja nastane manj delcev, vendar zaradi manjše viskoznosti in lažje difuzije zrastejo do večjih velikosti

in se nadalje povezujejo v aglomerate. To lahko ponazorimo tudi z enačbo 25, ki opisuje vpliv difuzije na hitrost rasti prizem (v_{prizma}) (61):

$$v_{prizma} = \frac{4k_g D V_{mol} (C_b - C_s)}{r} \quad \text{enačba 25}$$

kjer je C_b koncentracija topljenca v raztopini, C_s koncentracija topljenca na površini, k_g faktor geometrije, D difuzijska konstanta, V_{mol} volumen ene molekule in r polmer konice. Zmanjšanje viskoznosti in povišanje temperature vodita do povečanja difuzijske konstante, kar posledično olajša difuzijo molekul in poveča hitrost rasti prizem oz. iglic.

Primarni delci so pri višji temperaturi manj zbiti in posledično so aglomerati na videz bolj krhki.

V prilogi so v preglednici XXII prikazane povprečne velikosti in mediane delcev določene z lasersko difraktometrijo, ocena pretočnih lastnosti z Hausner-jevim razmerjem in Carr-ovim indeksom ter izkoristek procesa vseh pripravljenih serij sferične kristalizacije. Ob podrobnem vpogledu v velikost izdelanih aglomeratov pri različnih temperaturah lahko opazimo, da se v večini primerov velikost le-teh malo povečuje oz. opazimo le rahlo tendenco povečevanja velikosti. To opazimo tudi ob primerjavi povprečne velikosti vseh izdelanih serij pri posamezni temperaturi (preglednica VII).

Preglednica VII: Vpliv temperature reakcijske zmesi na povprečno velikost vseh serij, izdelanih delcev pri posameznih temperaturah.

Temperatura [°C]	Povprečna velikost delcev [μm]
5	235,8
10	253,7
20	261,0

Pri višji temperaturi je sistem ob konstantni koncentraciji raztopine laktoze manj prenasičen, jedrenje je manj intenzivno, teoretično ostane več topljenca za kristalno rast. Hitrost rasti primarnih delcev in aglomeratov je zaradi manjšega prenasičenja sicer počasnejša, vendar ti zrastejo do večje končne velikosti. Predvidevamo lahko, da je viskoznost kristalizacijskega medija pri višji temperaturi manjša, kar vodi do olajšane difuzije molekul laktoze.

V preglednici VIII so podatki o ocenjeni topnosti laktoze v končni zmesi etanola in vode pri sferični kristalizaciji, v kateri je masni delež vode v končni zmesi 35 %. Topnost laktoze v zmesih z različnima deležema vode in etanola ter pri različnih temperaturah smo ekstrapolirali s pomočjo podatkov, dostopnih iz literature (62). V programu Microsoft Excel smo pridobili enačbo potenčne funkcije ($R^2 = 0,982$) in izračunali topnost laktoze pri 5 °C, 10 °C in 20 °C.

$$\text{topnost} \left[\frac{g}{100g} \text{ zmesi} \right] = (6,8270 * 10^{-4}) * T^{2,0240} \quad \text{enačba 26}$$

Preglednica VIII: Izračunana topnost laktoze v odvisnosti od temperature v etanolno-vodni zmesi 35 ut/ut % vode.

<i>Temperatura [°C]</i>	<i>Topnost laktoze [g/100 g zmesi]</i>
5	0,0177
10	0,0721
20	0,2934

Topnost laktoze pri danih temperaturah je zelo majhna, zato bi upravičeno pričakovali tudi visoke izkoristke procesa, vendar se izkaže, da temu ni tako. Pri izračunu izkoristka nismo odšteli mase laktoze, ki je v ravnotežju pri določeni temperaturi, saj s tem dobimo dejanske izkoristke procesa sferične kristalizacije. V preglednici IX so zajeti povprečni izkoristki vseh serij, ki so bile izvedene pri določeni temperaturi. Ti so dokaj nizki in v primeru potencialne proizvodnje na večjem nivoju neekonomični. Nizke vrednosti so lahko tudi pokazatelj, da sama kristalizacija pri uporabljenem času izvajanja eksperimenta še ni potekla do konca, zato je smotrno čas mešanja po pretočitvi raztopine laktoze v etanol pri optimizaciji procesa ustrezno podaljšati, vendar lahko tako potencialno vplivamo tudi na morfologijo in velikost končnih aglomeratov. Predvsem je presenetljivo dejstvo, da izkoristek narašča sorazmerno s temperaturo in ne obratno. Pričakovali smo, da bo le-ta padal, saj se topnost laktoze v etanolno-vodni zmesi niža sorazmerno z nižanjem temperature. Razlog lahko potencialno najdemo v višjem masnem toku oz. prirastku pri višji temperaturi. Difuzija je pri višji temperaturi olajšana, velikost obstoječih delcev in aglomeratov ter s tem tudi masa narašča hitreje kot samo število novih delcev. Vpliv temperature na difuzijo je bolj izražen kot na jedrenje, prevladujoč proces je rast in ne jedrenje.

Preglednica IX: Povprečen izkoristek vseh serij pri posamezni temperaturi reakcijske zmesi.

<i>Temperatura [°C]</i>	<i>Povprečen izkoristek procesa [%]</i>
5	41,8
10	49,0
20	63,1

4.3 VPLIV MEŠANJA NA LASTNOSTI DELCEV

Ustrezno mešanje kristalizacijskega medija je ključno za uspešno aglomeracijo med kristalizacijo. Posebno pozornost je poleg hitrosti mešanja potrebno nameniti tipu in položaju mešala v posodi, saj imajo ti parametri pomemben vpliv na hidrodinamiko v kristalizacijskem sistemu ter na lastnosti delcev. Dispergiranje kapljic raztopine laktoze je boljše in učinkovitejše ob večji hitrosti mešanja, vendar samo do neke stopnje. Mešalo z mešanjem ustvarja strižne sile, ki jih občutijo primarni delci in kasneje aglomerati. Te sile so bistvene za povezovanje delcev v aglomerate, saj povzročajo trke med delci, vplivajo na kristalno rast in jedrenje. Ob preveliki hitrosti so te sile premočne, kar zavira aglomeracijo, saj se delci in aglomerati lahko lomijo ter trgajo. Z večanjem hitrosti mešanja se povprečna velikost aglomeratov znižuje, kar je razvidno tudi iz preglednice X. Na ta način lahko velikost bistveno bolj nadzorujemo kot s temperaturo reakcijske zmesi, kar je tudi bolj zaželeno. SEM slike aglomeratov so na sliki 12.

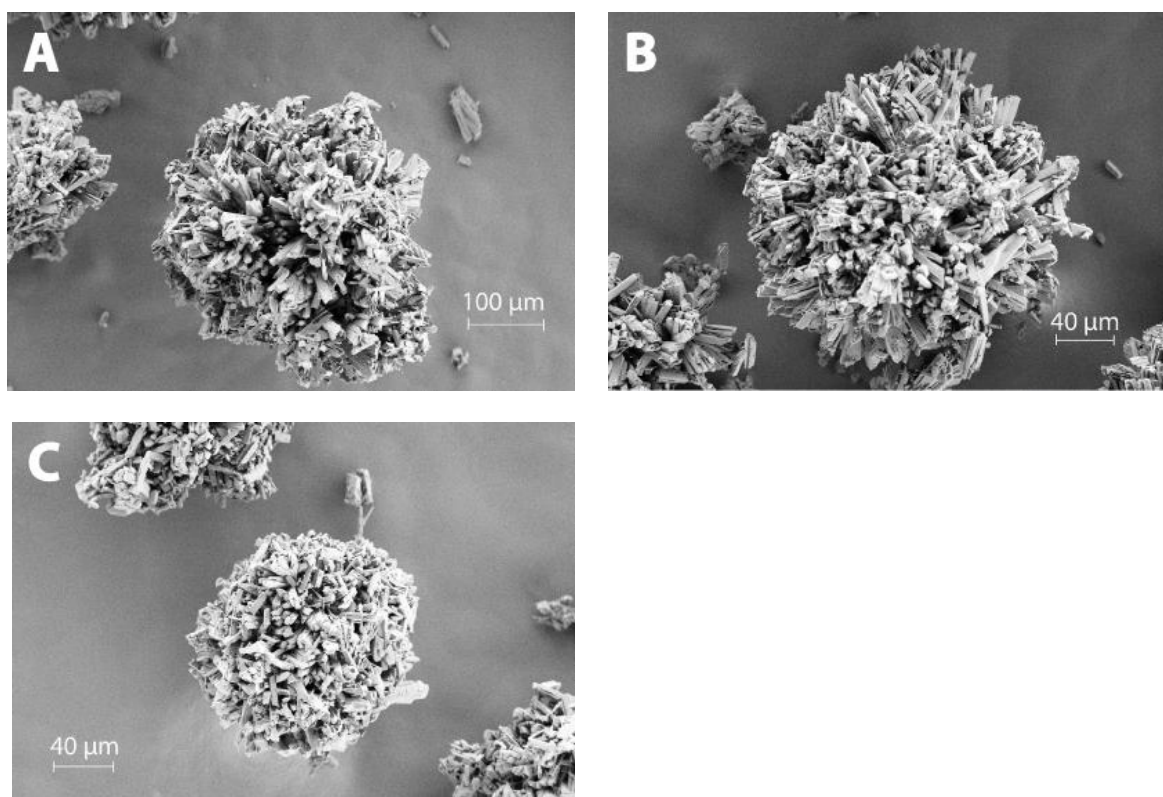
Preglednica X: Povprečna velikost delcev vseh serij izdelanih pri posamezni hitrosti mešanja.

<i>Hitrost mešanja [min⁻¹]</i>	<i>Povprečna velikost delcev [μm]</i>
150	311,8
250	244,4
350	199,6

Odvisnost intenzitete mešanja oz. oddane energije od dimenzij mešala lahko ponazorimo z naslednjo enačbo (61):

$$\frac{P}{V} = \frac{N_p \rho N^3 D^5}{V} \quad \text{enačba 26}$$

kjer je $\frac{P}{V}$ intenziteta mešanja izražena v [W/L], N_p brezdimenzijsko število specifično za tip in geometrijo mešala, D premer mešala, N hitrost mešanja, ρ gostota produkta in V volumen medija. Opazimo, da se intenziteta mešanja sorazmerno povečuje z večanjem hitrosti mešanja na tretjo potenco, ter z večanjem premera mešala na peto potenco, kar pove, da energija mešanja hitro narašča, zato lahko velikost in porazdelitev velikosti delcev tudi bistveno variira ob teh spremembah. Lega oz. višina postavljenega mešala prav tako bistveno spremeni hidrodinamične pogoje, kar se je pokazalo tudi pri eksperimentalnem delu. Namestitev mešala takoj pod gladino etanola v reakcijski zmesi izraža takojšnje in večje strižne sile na kapljice raztopine laktoze pri isti hitrosti mešanja, kar vodi do manjših velikosti končnih aglomeratov. Lega mešala na dnu posode ima obraten vpliv, kapljica bo kasneje in blažje obremenjena s strigom, zato je potrebno najti ustrezno ravnotežje. S pravilno lego mešala zagotavljamo ustrezno homogenost mešanja. Mešanje na izkoristek procesa nima bistvenega vpliva, čeprav z večanjem hitrosti vrtenja mešala teoretično vplivamo tudi na povečanje jedrenja. Čas mešanja prav tako vpliva na nastale aglomerate. Ti se sorazmerno s časom mešanja bolj konsolidirajo in sferično izoblikujejo, poleg tega pa izkoristek procesa narašča sorazmerno z daljšim časom mešanja.

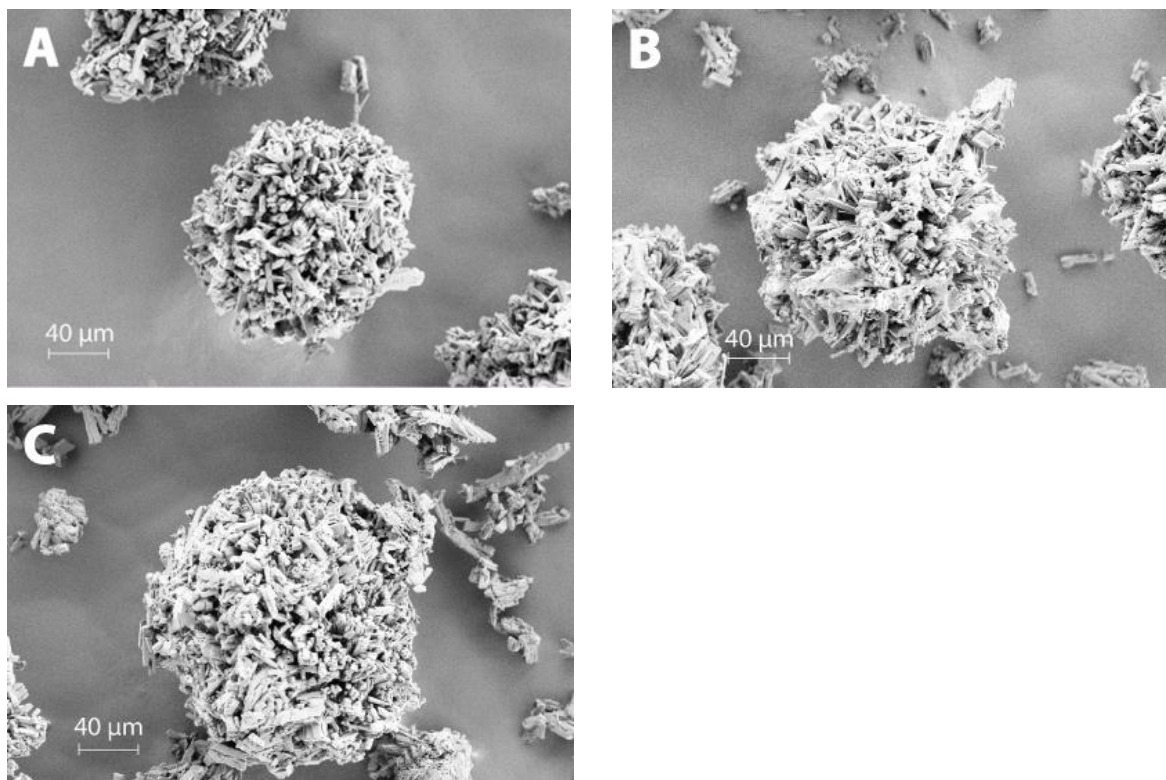


Slika 12: SEM slike sferičnih aglomeratov izdelanih pri 150 min^{-1} (A), 250 min^{-1} (B), 350 min^{-1} (C).

Na sliki 12 so prikazane SEM slike sferičnih aglomeratov izdelanih pri različnih hitrostih mešanja (150 min^{-1} (A), 250 min^{-1} (B), 350 min^{-1} (C) – razmerje mas laktoze in vode ($50 \text{ g}/220 \text{ g}$) in temperatura ($10 \text{ }^\circ\text{C}$) sta bili konstantni). Morfologija aglomeratov je precej podobna (na sliki A je aglomerat dvojček), primarni delci so štiristrane prizme. Zaznamo lahko, da se stopnja sferičnosti aglomeratov zvišuje z višanjem hitrosti mešanja. Prav tako je zgoščenost primarnih delcev na pogled višja. Vsi aglomerati imajo na videz veliko specifično površino. Zaključimo lahko, da hitrost mešanja signifikantno vpliva na velikost aglomeratov, pomembnih razlik v morfologiji pa ne opazimo.

4.4 VPLIV KONCENTRACIJE LAKTOZE NA LASTNOSTI DELCEV

Koncentracija laktoze vpliva tako na hitrost jedrenja kot hitrost rasti kristalov, zato je pomemben parameter pri sferični kristalizaciji. S koncentracijo pravzaprav uravnavamo stopnjo prenasajenja v raztopini; z višjo maso laktoze, ki jo sicer raztopimo pri višji temperaturi, višamo tudi stopnjo prenasajenja in koncentracijo raztopine laktoze pri določeni temperaturi. Na sliki 13 so trije aglomerati, ki so bili izdelani pri različnih razmerjih mas laktoze in vode in s tem pri različnih koncentracijah ($50 \text{ g}/220 \text{ g}$ (A), $75 \text{ g}/220 \text{ g}$ (B), $100 \text{ g}/220 \text{ g}$ (C) – pri tem sta bili hitrost mešanja (350 min^{-1}) in temperatura ($10 \text{ }^\circ\text{C}$) konstantni).



Slika 13: Sferični aglomerati, ki so bili izdelani pri različnih razmerjih mas laktoze in vode – $50 \text{ g}/220 \text{ g}$ (A), $75 \text{ g}/220 \text{ g}$ (B), $100 \text{ g}/220 \text{ g}$ (C).

Morfologija se bistveno ne spremeni, vendar lahko sorazmerno z višjo koncentracijo opazimo nekaj manjših primarnih delcev. Z višjo koncentracijo povečujemo prenasičenje, in ob tem nastane več manjših kristalov. Opazimo tudi, da je pri višji koncentraciji določen delež primarnih delcev bolj ploščatih kot pri nižji, na kar ima vpliv kinetika rasti ploskev kristalov. Pri višji hitrosti rasti rastejo počasneje stranske ploskve kristala zaradi večje bariere jedrenja teh ploskev. V vseh primerih so aglomerati na videz sferični in imajo veliko specifično površino.

V preglednici XI je zajeta povprečna velikost vseh serij delcev, ki so bili izdelani pri določeni koncentraciji. Razvidno je, da povprečna velikost delcev z večjo začetno koncentracijo raste. Na ta način lahko, poleg hitrosti mešanja, precej učinkovito nadzorujemo velikost delcev in jo prilagajamo. Z večjo koncentracijo se večja delež manjših kristalov, ki nastaja pri kristalizaciji in ti se lažje povezujejo oz. ujamejo v aglomerate, kar povečuje velikost delcev. Na to bistveno vplivata temperatura in mešanje, zato ju je potrebno ustrezno prilagajati.

Preglednica XI: Povprečna velikost izdelanih delcev vseh serij pri posamezni začetni koncentraciji laktoze v topilu.

<i>Razmerje mas laktoze in vode</i> <i>[g laktoze/g vode]</i>	<i>Povprečna velikost [μm]</i>
50/220	241,2
75/220	248,6
100/220	286,1

Z višjo koncentracijo se viša tudi povprečni izkoristek procesa (preglednica XII). Razlika med prenasičeno in ravnotežno koncentracijo se viša, to prenasičenje pa je tudi vzrok, da se obori več produkta. Po drugi strani pa je delež topila vedno manjši, kar tudi prispeva k boljšemu izkoristku, saj na koncu ostane manj laktoze raztopljene v zmesi topil.

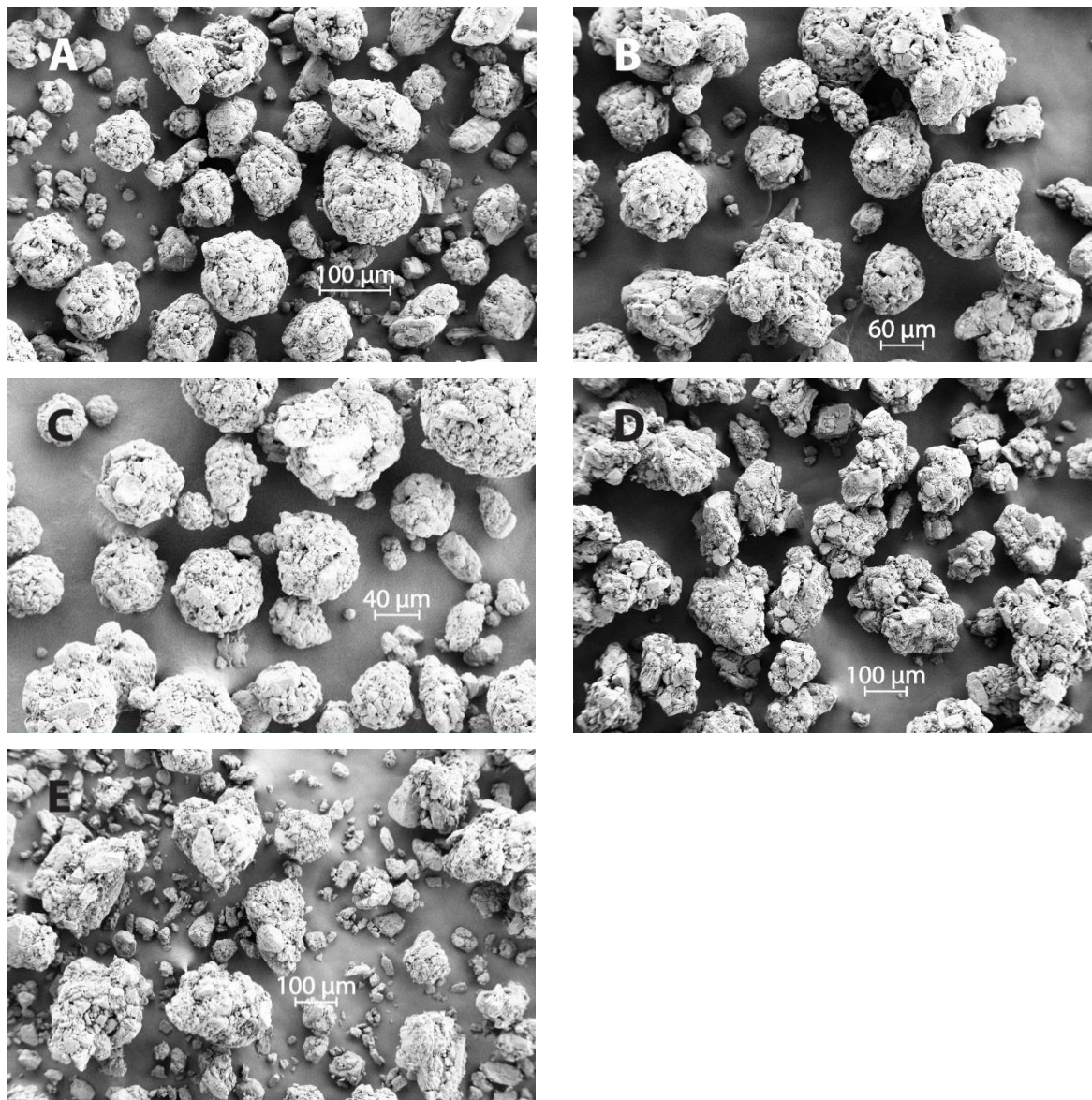
Preglednica XII: Povprečen izkoristek procesa vseh serij pri posameznem razmerju mase laktoze in vode.

<i>Razmerje mas laktoze in vode</i> <i>[g laktoze/g vode]</i>	<i>Povprečen izkoristek [%]</i>
50/220	42,9
75/220	56,5
100/220	60,8

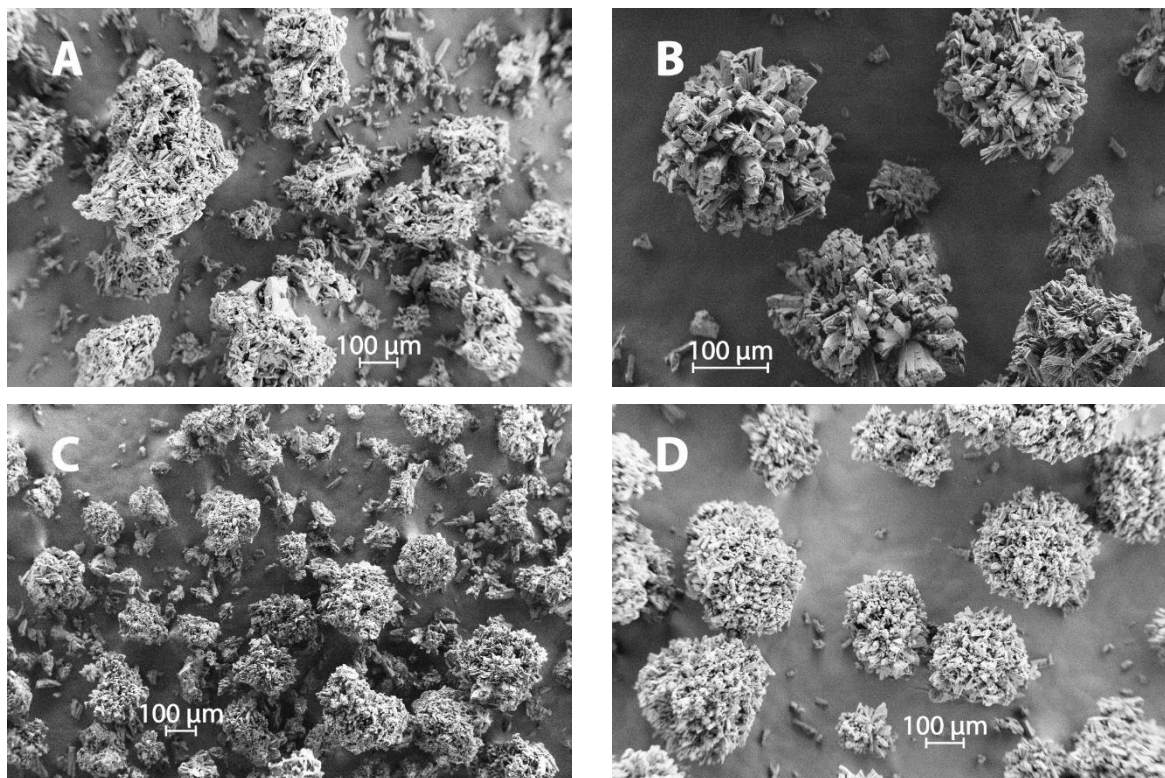
Za uspešno sferično kristalizacijo je potrebno vzpostaviti pravo ravnotežje vseh omenjenih parametrov. S tem lahko pridobimo delce oz. aglomerate z definirano morfologijo, velikostjo in izkoristkom, kar lahko tudi uspešno nadzorujemo. Potencialna optimizacija procesa bi potekala predvsem v smeri povečevanja izkoristka, povečanja ekonomičnosti procesa in spreminjana velikosti delcev. To bi dosegli z višanjem prenasičenosti, ustrezno hitrostjo mešanja, ter z zmanjšanjem količine topil.

4.5 VREDNOTENJE IZBRANIH SERIJ SFERIČNO KRISTALIZIRANIH DELCEV, KOMERCIALNO DOSTOPNIH LAKTOZ IN ZMESI ZA TABLETIRANJE

Laktoza je najpogostejše polnilo za direktno stiskanje, zato nas je v nadaljevanju eksperimentalnega dela zanimala primerjava fizikalnih lastnosti in stisljivosti sferično kristalizirane laktoze in komercialno dostopnih laktoz. Za vrednotenje in stiskanje smo izbrali nekaj komercialno dostopnih laktoz (KD) (slika 14) za direktno stiskanje – *Tablettose*[®] 70, *Tablettose*[®] 80 sta vrsti laktoze, pridobljene z mokro granulacijo, *Lactopress*[®] SD 250, *SuperTab*[®] 11SD, *SuperTab*[®] 14SD so vrste laktoze, pridobljene z metodo sušenja z razprševanjem. Izbrali smo sferično kristalizirano laktozo izdelano z metodo A – LAK-A (slika 15) – ter tri serije sferično kristalizirane laktoze (SK) izdelane z metodo B (slika 15) – SC LAK 100_150_10, SC LAK 50_250_10 ter SC LAK 50_350_10. Prva številka v imenu vzorcev predstavlja razmerje mas laktoze in vode in s tem začetno koncentracijo laktoze (npr. 100 g/220 g), druga ponazarja hitrost mešanja reakcijske zmesi (npr. 150 min⁻¹), tretja pa temperaturo reakcijske zmesi (npr. 10 °C). Vzorce laktoze smo najprej analizirali z diferenčno dinamično kalorimetrijo (DSC), nato smo primerjali velikost in porazdelitev velikosti, pretočne lastnosti vzorcev, naredili test krušljivost delcev ter proučili stisljivost zmesi za tabletiranje.



Slika 14: Komericalno dostopne laktoze: Lactopress[®] SD 250 (A), SuperTab[®] 11SD (B), SuperTab[®] 14SD (C), Tabletose[®] 70 (D), Tabletose[®] 80 (E).



Slika 15: Sferično kristalizirane laktoze: LAK-A (A), SC LAK 50_250_5 (B), SC LAK 100_150_10 (C) in SC LAK 50_350_10 (D).

4.5.1 Termična analiza

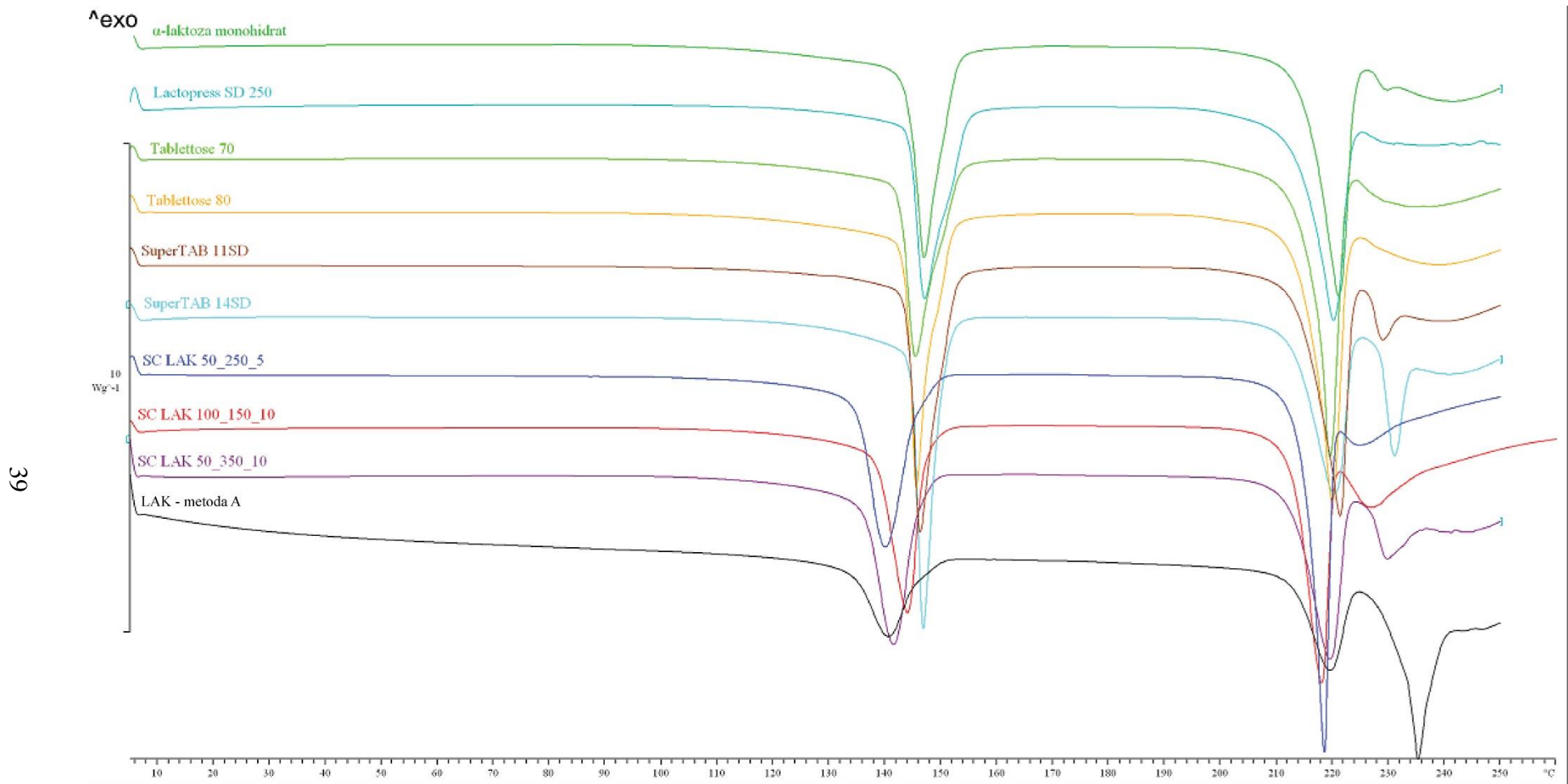
Laktoza se nahaja v dveh izomernih oblikah – α -laktoza, β -laktoza, ali pa je amorfna. Zanimalo nas je, katera izomerna oblika je pravzaprav nastala pri sferični kristalizaciji laktoze, prav tako pa smo preverili izomerno obliko pri komercialno dostopnih laktozah. Za proučevanje smo uporabili diferenčni dinamični kalorimeter (DSC). Rezultati termične analize vzorcev so prikazani v preglednici XIII in na DSC krivuljah na sliki 16.

Vse laktoze izkazujejo dehidracijski vrh kristalno vezane vode, zato gre v vseh primerih za α -laktozo monohidrat. Dehidracijskemu vrhu sledi taljenje brezvodne α izomerne oblike. Pri večini vzorcev (začetna α -laktoza monohidrat, SuperTab[®] 11SD in 14SD ter vse SK laktoze) pa opazimo še tretji vrh, ki predstavlja taljenje β izomerne oblike. Torej je v teh vzorcih v določenem deležu prisotna tudi β oblika. Laktoze, pridobljene s sušenjem z razprševanjem, lahko vsebujejo tudi določen del amorfne laktoze, vendar tega na termogramu ni mogoče zaznati, saj ni nikjer viden T_g oz. temperatura steklastega prehoda.

Preglednica XIII: Rezultati termične analize vzorcev laktoz.

Vrsta laktoze	Dehidrationski vrh		Taljenje α -oblike		Taljenje β -oblike	
	T_{vrh} [$^{\circ}C$]	ΔH_{deh} [J/g]	T_{vrh} [$^{\circ}C$]	ΔH_{tal} [J/g]	T_{vrh} [$^{\circ}C$]	ΔH_{tal} [J/g]
α -laktoza monohidrat	146,3	195,6	220,1	164,0	229,1	3,1
Lactopress [®] SD 250	146,4	167,1	219,0	147,4	/	/
Tabletose [®] 70	144,7	190,4	218,0	169,3	/	/
Tabletose [®] 80	144,7	194,1	218,8	168,7	/	/
SuperTab [®] 11SD	145,2	199,6	220,0	157,6	228,4	14,4
SuperTab [®] 14SD	145,7	192,4	219,5	129,0	230,5	38,2
LAK-A	140,1	85,2	218,6	65,1	233,4	89,8
SC LAK 50_250_5	139,4	184,7	217,0	134,8	224,3	6,0
SC LAK 100_150_10	143,4	182,2	217,0	118,5	226,3	21,7
SC LAK 50_350_10	140,8	169,6	218,6	122,3	229,2	27,7

Na termogramu in v preglednici lahko opazimo, da imajo vse sferično kristalizirane laktoze nižjo temperaturo vrha (T_{vrh}) dehidracije kristalno vezane vode. Predvidevamo lahko, da je razlog za premik vrha k nižji temperaturi morfologija in specifična površina delcev. SK laktoze imajo na podlagi ocene s SEM slik bistveno višjo specifično površino kot KD laktoze, zato lahko dehidracija kristalno vezane vode poteče lažje. Vzorci imajo dokaj primerljive entalpije dehidracije (ΔH_{deh}) kristalno vezane vode, razlika je sicer opazna pri vzorcema Lactopress[®] SD 250 in SC LAK 50_350_10, ki imata malce nižjo entalpijo, pri vzorcu LAK-A pa je za približno polovico nižja. Vzorci imajo primerljive temperature vrha taljenja α -laktoze. Na termogramu poleg drugega vrha opazimo, še posebej pri vzorcih SuperTab[®] 14SD ter LAK-A, izrazit tretji vrh pri približno 230 $^{\circ}C$, kar kaže na prisotnost β -laktoze. Na podlagi entalpij taljenja (ΔH_{tal}) le-te lahko sklepamo o deležu prisotne β -laktoze v vzorcih. Tako se delež zmanjšuje v naslednjem redu: LAK-A, SuperTab[®] 14SD, SC LAK 50_350_10, SC LAK 100_150_10, SuperTab[®] 11SD, SC LAK 50_250_5 in začetna α -laktoza monohidrat.



Lab: METTLER

STAR® SW 9.30

Slika 16: Termogram izbranih vzorcev laktoz.

4.5.2 Velikost, porazdelitev velikosti in pretočne lastnosti delcev

Velikost delcev smo določili z lasersko difraktometrijo, porazdelitev velikosti delcev pa s sejalno analizo. Pretočne lastnosti smo določili s Hausner-jevim razmerjem, Carr-ovim indeksom in merjenjem pretočnega časa. Z vrednotenjem čistih vzorcev laktoze in pripravljenih zmesi za tabletiranje smo primerjali vpliv dodatka antiadheziva (magnezijev stearat) in suhega veziva (kopovidon) na pretočne lastnosti laktoz. Velikost delcev in pretočne lastnosti vzorcev so podani v preglednici XIV. V prilogi so v preglednici XXIII zbrani rezultati nasipne, zbite in prave gostote ter izgube vlage po sušenju.

Preglednica XIV: Vrednotenje čistih laktoz (lak) vzorcev in njihovih zmesi za tabletiranje (tbl).

Oznaka čistih laktoz (lak) in zmesi za tabletiranje (tbl)	Povprečna velikost čiste laktoze [μm]	Hausnerjevo razmerje		Carrov indeks [%]		Pretočni čas / 100g [s]	
		lak	tbl	lak	tbl	lak	ztbl
Lactopress [®] SD 250	111,1	1,33	1,33	25,0	24,7	*	5,2
Tabletose [®] 70	218,8	1,17	1,16	14,3	14,0	5,9	4,4
Tabletose [®] 80	173,5	1,14	1,28	12,3	22,0	4,5	4,4
SuperTab [®] 11SD	135,1	1,30	1,28	22,8	21,7	4,5	5,0
SuperTab [®] 14SD	117,7	1,28	1,28	21,7	22,0	3,9	3,2
LAK-A	348,6	1,58	1,46	36,6	31,6	8,9	9,0
SC LAK 50_250_5	258,1	1,28	1,32	21,7	24,0	10,5	7,5
SC LAK 100_150_10	347,2	1,35	1,33	26,0	24,8	8,8	8,5
SC LAK 50_350_10	244,6	1,31	1,29	23,7	22,3	9,7	8,8

*: prašek steče samo v primeru rahlega udarca v stekleni lij; čas približno 4,5 sekunde

V preglednici XIV opazimo, da je velikost vseh KD laktoz manjša od SK laktoz. Pri pripravi zmesi za tabletiranje smo dodali 0,5 % suhega veziva in 0,5 % antiadheziva. Mediana velikosti magnezijevega stearata je približno 10 μm , kar sicer zniža povprečno velikost zmesi za tabletiranje, vendar je zaradi majhne količine dodatka to znižanje zanemarljivo. Hausner-jevo razmerje (HR) in Carr-ov indeks (CI) sta samo oceni pretočnih lastnosti, saj o pretočnosti sklepamo iz razmerja zbite in nasipne gostote in je ne merimo neposredno. Nižja kot je vrednost HR in CI boljše so pretočne lastnosti. Manjše kot so kohezijske sile med delci in večji kot je vpliv gravitacijske sile, boljše so pretočne lastnosti, saj delci lažje drsijo med

seboj in se bolj zbijejo že pred stresanjem. S pretočnim časom neposredno merimo pretočnost, zato je čas bolj realen pokazatelj. Krajši kot je čas, boljša je pretočnost. KD laktoze imajo krajše pretočne čase kot SK laktoze. Pri Lactopress® SD 250 smo imeli težave, saj prašek ni stekel, če predhodno nismo rahlo udarili steklenega lija. Ko je stekel, je imel primerljiv pretočni čas kot ostale laktoze sušene z razprševanjem (SD). To težavo bi lahko pripisali najmanjši povprečni velikosti delcev, saj manjši delci slabše tečejo. SD laktoza je sferična, površina delcev je bolj ali manj gladka, zato lahko tudi splošno pričakujemo boljši pretočni čas, saj delci lažje tečejo. Delci granulirane laktoze niso sferični, njihova površina je sicer manj gladka kot od SD laktoze, vendar vseeno bolj kot od SK laktoze. Slednja ima hrapavo, grobo površino in zato delci tečejo slabše. Pri eksperimentalnem delu se je pokazalo, da so pretočni časi zmesi za tabletiranje SK laktoz še vedno zadovoljivi, saj masa tablet med tabletiranjem ni bistveno variirala. Pri vzorcu LAK-A smo sicer imeli nekaj manjših težav, vendar masa tablet ni bistveno odstopala.

K zmesi za tabletiranje smo poleg suhega veziva, ki izboljša povezave med delci pri tabletiranju, dodali magnezijev stearat, ki zmanjša lepljenje na pečate in izboljša pretočne lastnosti, saj ima vlogo drsila in antiadheziva. Magnezijev stearat olajša drsenje med delci, poveča nasipno in zbito gostoto in večinoma izboljša tudi HR in CI. Glede na skalo pretočnosti (63), s katero lahko ovrednotimo pretočne lastnosti glede na HR in CI ima zmes za tabletiranje Tablettose® 70 dobre, Tablettose® 80, SuperTab® 11SD, SuperTab® 14SD, Lactopress® SD 250, SC LAK 50_250_5, SC LAK 50_350_10, SC LAK 100_150_10 sprejemljive in LAK-A zelo slabe pretočne lastnosti. V primeru Tablettose® 80 sta se HR in CI poslabšala ob dodatku magnezijevega stearata. To lahko razložimo z dejstvom, da se je zbita gostota povišala bolj kot nasipna, zato je razlika med gostotama večja in posledično višja sta tudi HR in CI. Pretočni časi zmesi za tabletiranje se prav tako skrajšajo, vendar so časi KD laktoz še vedno izrazito krajši kot pri SK laktozi.

Na diagramu 1 je prikazana odvisnost kumulativnega masnega deleža od velikosti delcev, z njega pa lahko kvalitativno ocenimo porazdelitev velikosti delcev. Bolj kot je naklon osrednjega dela sigmoidne krivulje položen, širša je porazdelitev velikosti. V preglednici XV so prikazane vrednosti naklonov linearnih delov krivulj. Višji kot je naklon, ožja je porazdelitev velikosti. Tako vidimo, da ima SuperTab® 11SD najožjo, SC LAK 100_150_10 pa najširšo porazdelitev velikosti. Najožjo porazdelitev velikosti med SK laktozami ima vzorec SC LAK 50_350_10. Ta ima širšo porazdelitev velikosti kot laktoze, pridobljene s

sušenjem z razprševanjem, vendar ožjo porazdelitev kot granulirane laktoze. Opazimo lahko tudi, da proces sferične kristalizacije, ki poteka pri višji hitrosti mešanja, vodi do delcev z ožjo porazdelitvijo velikosti. Porazdelitev velikosti je, poleg same velikosti, izredno pomembna zaradi potencialne segregacije ZU v zmesih za direktno stiskanje, kar vodi v tablete z neenakomerno vsebnostjo ZU. Za zmanjšanje tveganja za segregacijo v zmesih za direktno stiskanje je potrebno izbrati polnila, ki se ustrezno približajo velikosti delcev ZU, prav tako pa imajo ozko porazdelitev velikosti.

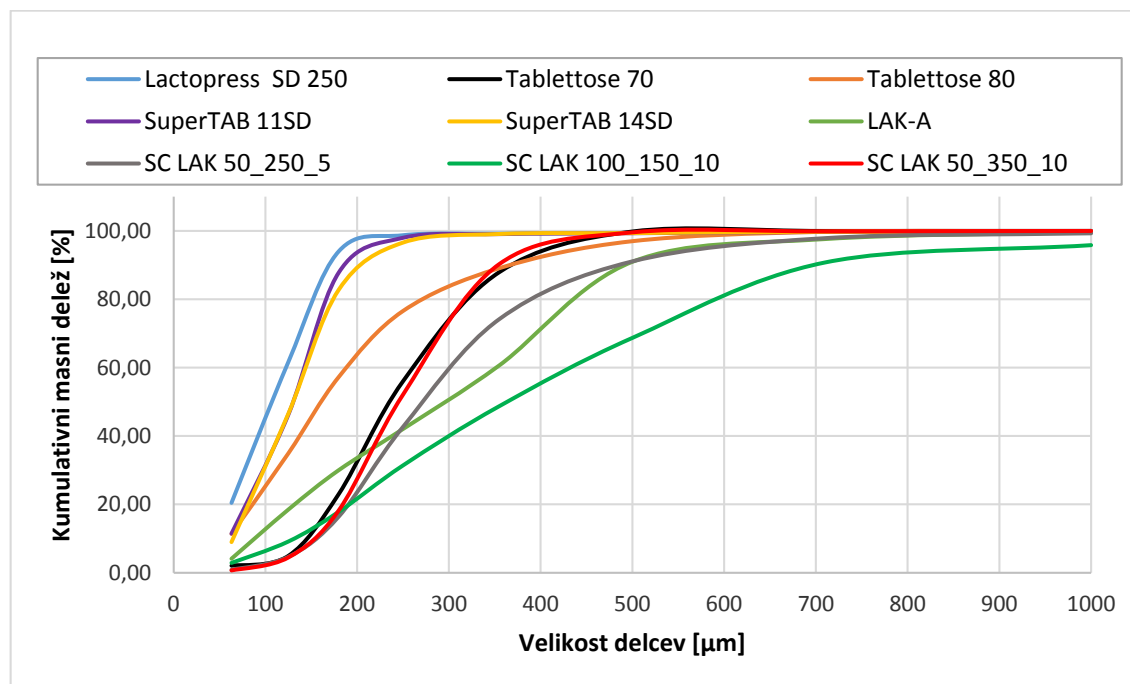


Diagram 1: Kumulativni masni delež v odvisnosti od velikosti delcev.

Preglednica XV: Vrednosti naklonov linearnih delov krivulj.

Vrsta laktoze	Naklon		
SuperTab® 11SD	0,651	najožja porazdelitev velikosti	
Lactopress® SD 250	0,630		
SuperTab® 14SD	0,630		
SC LAK 50_350_10	0,408		
Tablettose® 70	0,368		
Tablettose® 80	0,331		
SC LAK 50_250_5	0,328		
LAK-A	0,182		
SC LAK 100_150_10	0,174		najširša porazdelitev velikosti

4.5.3 Krušljivost delcev

Ključen proces pri pripravi zmesi za direktno stiskanje je mešanje, saj je potrebno zagotoviti homogenost zmesi za tabletiranje. To se v farmacevtski industriji izvaja v mešalnikih različne oblike, velikosti in moči. Med mešanjem se na delce prenašajo različno velike strižne sile in trenje, ki lahko delce poškodujejo oz. zlomijo, povečajo prašenje, zato ima mehanska odpornost delcev velik pomen. Med mešanjem se lahko zniža povprečna velikost delcev, izgubijo lahko prvotno obliko, kar lahko bistveno vpliva na pretočne lastnosti in tudi stisljivost. S testom krušljivosti smo poskušali oceniti odpornost delcev na povečane obremenitve med mešanjem. Uporabili smo steklene kroglice premera 5 milimetrov, ki smo jih dodali vzorcem laktoz v poseben boben, ki ima na notranjem obodu lopatice, ki omogočajo enakomerno pretočnost praška in kroglic. Odpornost delcev smo ocenili z indeksom krušljivosti, ki je razmerje med povprečno velikostjo delcev po testu krušljivosti in pred testom in se izraža v odstotku. Zanimal nas je vpliv testa na pretočne lastnosti delcev, zato smo določili pretočni čas pred in po testu krušljivosti. Rezultati so v preglednici XVI.

Preglednica XVI: Vrednotenje laktoz pred in po testu krušljivosti.

Vrsta laktoze	Povprečna velikost delcev [μm]		Indeks krušljivosti (IK) [%]	Pretočni čas/10 g [s]	
	pred	po		pred	po
Lactopress [®] SD 250	114,3	108,1	94,6	1,8	1,7
Tablettose [®] 70	190,4	154,9	81,4	3,9	3,0
Tablettose [®] 80	174,2	122,8	70,5	2,3	2,3
SuperTab [®] 11SD	131,7	108,5	82,4	1,9	2,2
SuperTab [®] 14SD	130,6	118,2	90,5	1,7	1,8
LAK-A	301,6	215,1	71,3	14,8	7,4
SC LAK 50_250_5	245,0	192,0	78,4	7,5	5,2
SC LAK 100_150_10	325,2	224,6	69,1	11,1	4,7
SC LAK 50_350_10	248,1	202,5	81,6	11,7	7,0

Povprečno velikost delcev pred in po testu smo določili s pomočjo sejalne analize na manjših sitih. Opazimo, da se v vseh primerih povprečna velikost zmanjša, pri SD laktozah še najmanj, kar pomeni, da so najbolj odporne na mehanske obremenitve med mešanjem. Granulirane laktoze so bolj krušljive, prav tako SK laktoze zaradi površine delcev, ki je

hrapava. SK laktoze, izdelane z metodo B, so sestavljene iz majhnih prizem, ki se lahko odlomijo. Najvišji IK ima Lactopress® SD 250, najnižji pa SC LAK 100_150_10. Krušljivost SK laktoze bi lahko zmanjšali med sferično kristalizacijo s podaljšanim časom mešanja po dodatku celotne raztopine laktoze, saj se aglomerati bolj konsolidirajo in bi bili tako bolj mehansko čvrsti. Prisoten je trend, da se večji delci bolj krušijo, saj se vzorcema SC LAK 100_150_10 in LAK-A, ki imata na začetku največjo velikost, ta po testu najbolj zniža. In obratno, manjši delci se manj krušijo.

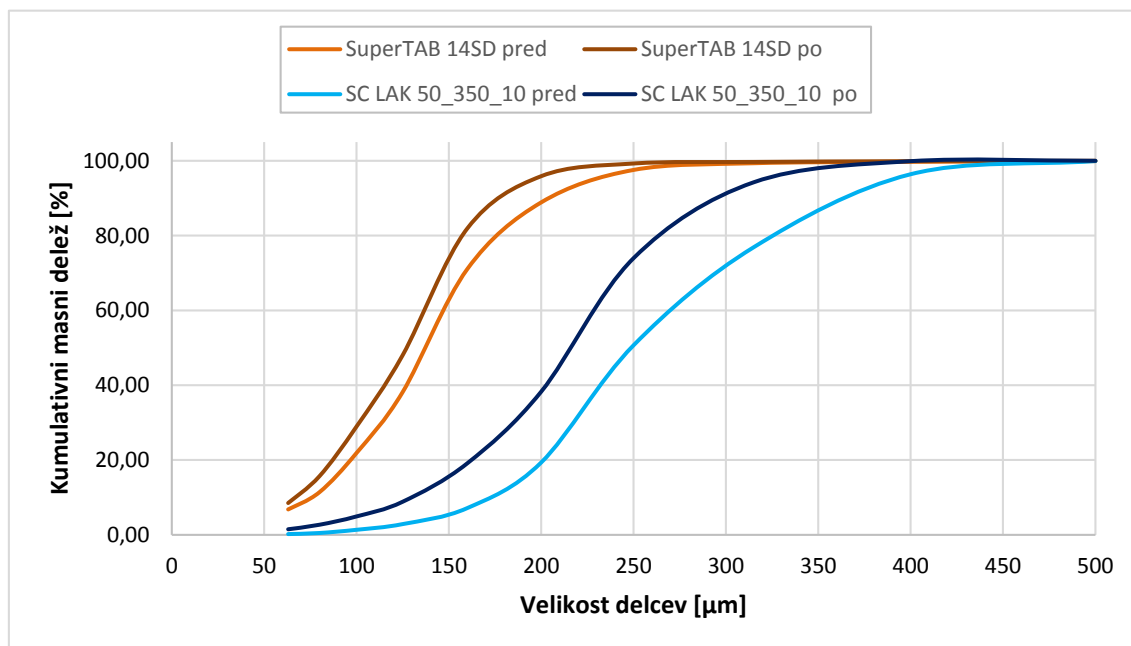


Diagram 2: Kumulativni masni delež delcev v odvisnosti od velikost delcev.

Na diagramu 2 je prikazana porazdelitev velikosti delcev SuperTab® 14SD in SC LAK 50_350_10 pred in po testu krušljivosti. Porazdelitev velikosti se po testu krušljivosti zoži, pri SK laktozi bolj kot pri SD laktozi. Predvidevamo lahko, da se določen delež večjih delcev okruši do velikosti, ki ni več tako občutljiva na mehansko obremenitev s steklenimi kroglicami. Zožitev porazdelitve velikosti pa vodi do izrazito krajših pretočnih časov, predvsem SK in granuliranih laktoz. Pretočni čas se je pri SC LAK 100_150_10 skrajšal za približno 60 odstotkov. Trdimo lahko, da smo s testom krušljivosti do neke mere še izboljšali lastnosti delcev. Pretočni čas smo merili v majhnem aluminijastem liju, s katerim sicer na podoben način merimo pretočne lastnosti kot z velikim steklenim lijem, vendar rezultatov med seboj ne moremo primerjati. Na pretočni čas pomembno vpliva premer odprtine na spodnji strani lija, saj je ta precej manjša kot pri steklenem liju in zato se razmerje med velikostjo odprtine in delcev zmanjša, kar upočasni pretok delcev.

4.5.4 Kompresibilnost zmesi za tabletiranje

Kompresibilnost zajema sposobnost zmanjšanja prostornine nasutja delcev v matrični vdolbini po aplikaciji sile in je merilo deformacijskih lastnosti zmesi za tabletiranje. Kompresibilnost zmesi smo ocenili z izvenmatrično Heckel-ovo in Walker-jevo analizo.

4.5.4.1 Heckel-ova analiza

Heckel-ova analiza opisuje zmanjšanje poroznosti tablet z naraščajočim tlakom stiskanja. Iz profila stiskanja lahko pridobimo naklon krivulje (Heckel-ov koeficient) z linearno regresijo, ki je merilo plastičnosti snovi ter determinacijski koeficient linearnosti (R^2). Recipročna vrednost naklona je mejni tlak plastične deformacije (P_y). V preglednici XVII so zbrani rezultati Heckel-ove analize, na diagramu 3 pa profili vseh zmesi za tabletiranje. Heckel-ov profil smo pripravili v zoženem tlačnem območju, in sicer med 40 in 160 MPa, ker smo na ta način v večini primerov izboljšali linearnost, saj se krivulja pri nizkih in visokih tlakih značilno ukrivi. Ti tlaki so tudi najbolj uporabni v farmacevtski industriji, hkrati pa pride v tem tlačnem območju do večine deformacije zmesi. Tablete nekaterih zmesi za tabletiranje (Lactopress[®] SD 250, Tablettose[®] 70 in Tablettose[®] 80) pri tlaku stiskanja približno 40 MPa niso bile dovolj mehansko močne in trdne za izvedbo potrebnih meritev z mikrometrom (debelina, premer), zato je pri teh začetek tlačnega območja pri nekoliko povišani vrednosti.

Preglednica XVII: Rezultati Heckel-ove analize stiskanja vzorcev laktoze.

Vrsta laktoze	$P_1 - P_2$ [MPa]	$k \cdot 10^3$ [MPa ⁻¹]	P_y [MPa]	R^2
Lactopress [®] SD 250	47-160	4,70	212,9	0,9914
Tablettose [®] 70	54-161	4,15	240,7	0,9915
Tablettose [®] 80	53-159	4,07	245,7	0,9828
SuperTab [®] 11SD	42-156	4,83	206,9	0,9906
SuperTab [®] 14SD	40-159	5,11	195,7	0,9942
LAK-A	54-161	4,49	222,9	0,9925
SC LAK 50_250_5	38-158	4,83	207,1	0,9945
SC LAK 100_150_10	39-159	4,48	223,0	0,9948
SC LAK 50_350_10	45-161	5,05	197,9	0,9946

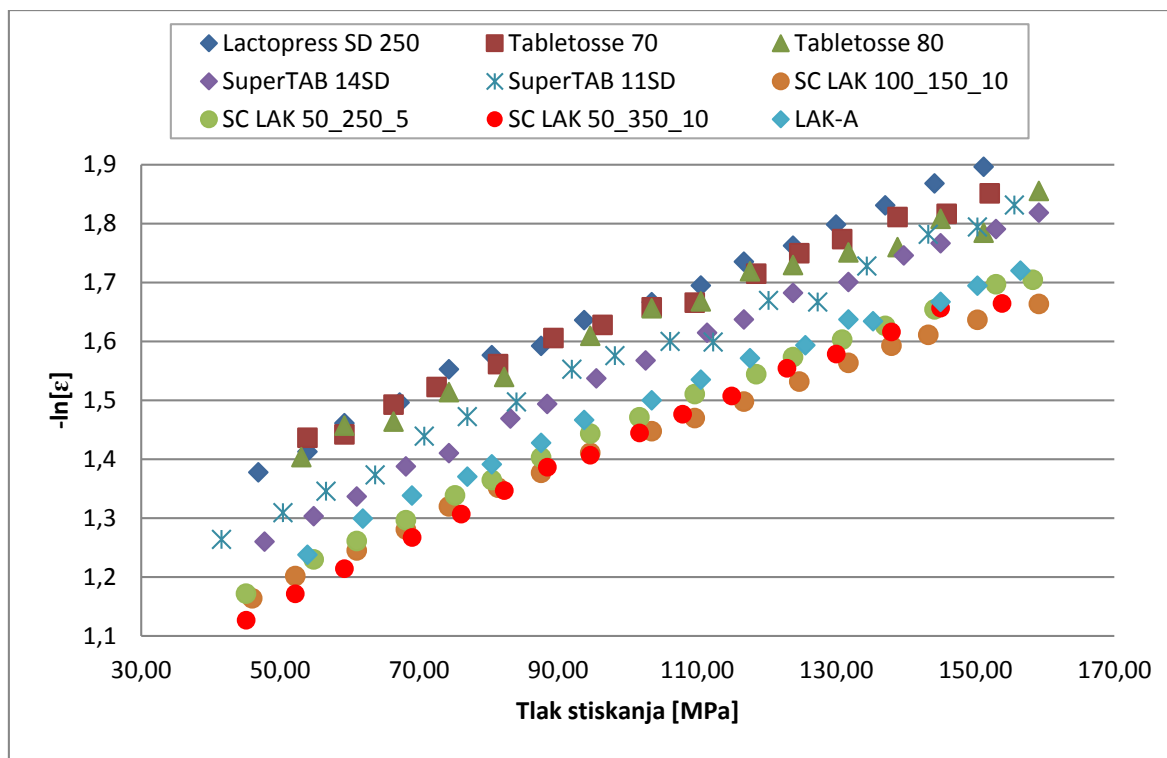


Diagram 3: Heckel-ova analiza vzorcev laktoze, ki prikazuje zmanjševanje poroznosti v odvisnosti od tlaka stiskanja.

Na podlagi krivulj iz grafa 3 opazimo, da so prisotne razlike v kompresibilnosti laktoz. Dominantni mehanizem deformacije oz. zmanjševanja volumna kristalne oblike laktoze je sicer fragmentacija, v določenem deležu pa se prisotni primarni delci ob naraščajočem tlaku preoblikujejo tudi plastično. Amorfnost oblike se deformira predvsem plastično. Najvišjo kompresibilnost ima SuperTab[®] 14SD, kar je pričakovano, saj zaradi procesa izdelave lahko poleg kristalne oblike na površini vsebuje še določen delež amorfne oblike, ki se plastično deformira, čeprav amorfne dela pri termični analizi nismo zaznali. Najnižjo kompresibilnost ima granulirana laktoza Tabletose[®] 80. Ob primerjavi naklonov krivulj se plastičnost znižuje v naslednjem vrstnem redu: SuperTab[®] 14SD in SC LAK 50_350_10 > SuperTab[®] 11SD, SC LAK 50_250_5 in Lactopress[®] SD 250 > LAK-A in SC LAK 100_150_10 > Tabletose[®] 70 in Tabletose[®] 80. Pri tem je potrebno poudariti, da so razlike med SuperTab[®] 14SD, SC LAK 50_350_10, SuperTab[®] 11SD in SC LAK 50_250_5 dokaj majhne, zato jih lahko obravnavamo kot enako kompresibilne.

Poleg naklonov se vzorci razlikujejo tudi v legi oz. višini krivulje na diagramu 3. Opazimo lahko, da imajo nižji položaj vse sferično kristalizirane laktoze, višji pa vse komercialno dostopne laktoze. To pomeni, da imajo tablete SK laktoze pri istih tlakih stiskanja višjo

poroznost. Predvidevamo lahko, da bi to vodilo tudi do potencialno hitrejše razpadnosti tablete v mediju za sproščanje, saj bi le-ta lahko lažje prodrl v bolj porozno tableto. Za potrditev tega predvidevanja bi morali izvesti študijo razpadnosti izdelanih tablet.

4.5.4.2 Walker-jeva analiza

Modificirana Walker-jeva analiza opisuje zmanjševanje specifičnega volumna tablete z naraščajočim tlakom stiskanja in je podobno kot Heckel-ova analiza merilo plastičnosti zmesi za tabletiranje. Iz profila zmanjševanja volumna smo pridobili naklon (Walker-jev koeficient) linearnega dela krivulje z linearno regresijo ter determinacijski koeficient linearnosti. Večja kot je absolutna vrednost Walker-jevega koeficienta, boljša je kompresibilnost materiala. Rezultati vzorcev so zbrani v preglednici XVIII, na diagramu 4 pa je predstavljen Walker-jev profil vseh zmesi za tabletiranje.

Preglednica XVIII: Rezultati Walker-jeve analize kompresibilnosti zmesi za tabletiranje.

<i>Vrsta laktoze</i>	P_1-P_2 [MPa]	$-w' * 100$ [%]	R^2
Lactopress [®] SD 250	47-160	19,91	0,9961
Tablettose [®] 70	54-161	18,05	0,9957
Tablettose [®] 80	53-159	18,29	0,9910
SuperTab [®] 11SD	42-156	22,72	0,9942
SuperTab [®] 14SD	40-159	25,18	0,9989
LAK-A	54-161	25,39	0,9921
SC LAK 50_250_5	38-158	27,32	0,9994
SC LAK 100_150_10	39-159	26,25	0,9996
SC LAK 50_350_10	45-161	30,57	0,9986

V primerjavi s Heckel-ovo analizo se kompresibilnost zmesi za tabletiranje presenetljivo znižuje v drugačnem vrstnem redu. Iz Walker-jevih koeficientov vidimo, da je najbolj kompresibilna sferično kristalizirana laktoza SC LAK 50_350_10. Ob primerjavi naklonov krivulj se kompresibilnost znižuje v naslednjem vrstnem redu: SC LAK 50_350_10 > SC LAK 50_250_5, SC LAK 100_150_10, LAK-A in SuperTab[®] 14SD > SuperTab[®] 11SD > Lactopress[®] SD 250, Tablettose[®] 80 in Tablettose[®] 70. Specifičen volumen se SK laktozam ob naraščajočem tlaku znižuje hitreje kot KD laktozam. Srednjo kompresibilnost imajo laktoze, sušene z razprševanjem, najmanj kompresibilni sta granulirani laktozi. Prav tako

opazimo, da se podatki Walker-jevemu modelu bolje prilegajo kot Heckel-ovemu, saj dobimo v povprečju višje determinacijske koeficiente, tudi v širših tlačnih območjih.

Na grafu 4, ki predstavlja Walker-jeve profile vseh preizkušenih laktoz, vidimo višino posameznih krivulj. Krivulje sferično kristaliziranih laktoz so višje. Med naraščanjem tlaka stiskanja ohranjajo višji specifični volumen, kar pomeni, da imajo te tablete nižjo gostoto. To je skladno z rezultati višje poroznosti pri Heckel-ovi analizi, iz česar lahko sklepamo, da bolj porozna notranja struktura delcev vodi do boljše stisljivosti zmesi za tabletiranje, kar je zelo zaželeno v procesu tabletiranja.

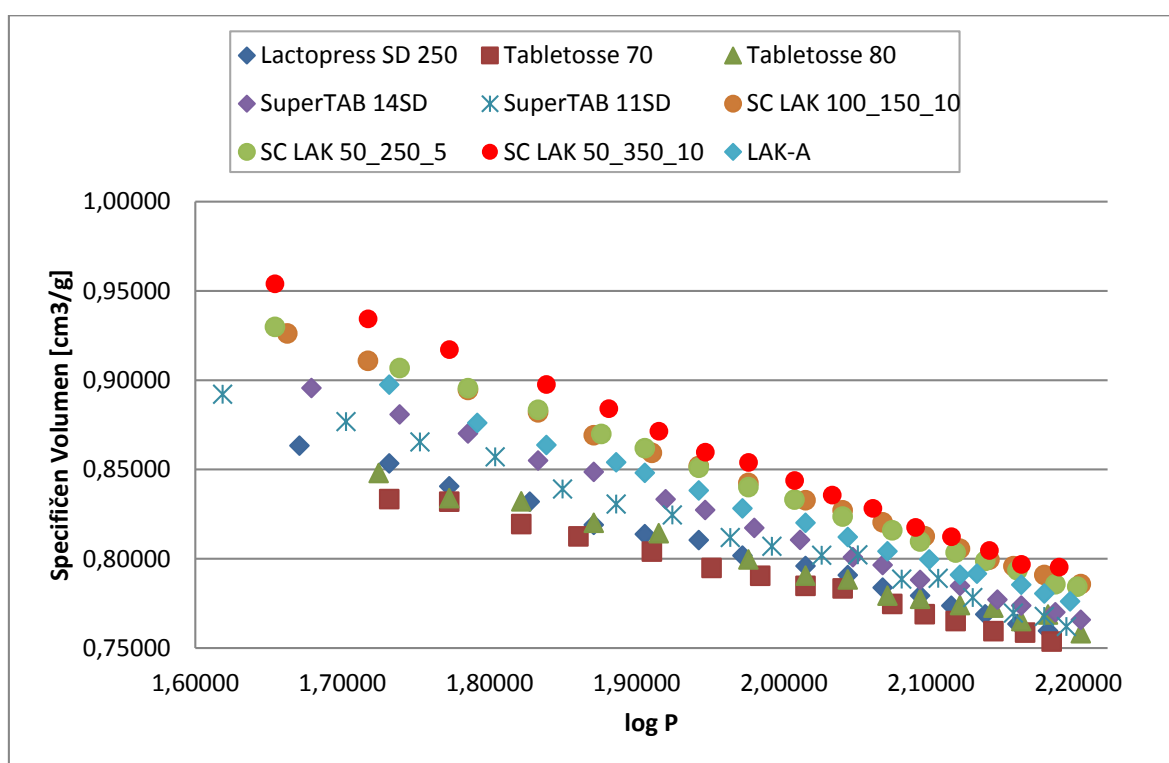


Diagram 4: Walker-jeva analiza, ki prikazuje zmanjševanje specifičnega volumna v odvisnosti od naraščajočega tlaka.

4.5.5 Kompaktibilnost zmesi za tabletiranje

Za oceno kompaktibilnosti zmesi za tabletiranje smo uporabili metodo kompaktibilnostnega profila. Ta opisuje natezno trdnost tablet v odvisnosti od tlaka stiskanja. Kompaktibilnost preiskovane zmesi ocenimo z naklonom (C_p) linearnega dela krivulje in višji kot je C_p bolj je zmes kompaktibilna oz. trdnost tablet s stiskanjem hitreje narašča. Natezna trdnost je

trdnost tablete, ki je normalizirana na njene dimenzije. V preglednici XIX so zbrani rezultati kompaktilnostne študije vzorcev, na diagramu 5 pa je prikazan kompaktilnostni profil.

Preglednica XIX: Rezultati kompaktilnostne študije laktoz.

<i>Vrsta laktoze</i>	<i>P₁-P₂ [MPa]</i>	<i>C_p*1000</i>	<i>R²</i>
Lactopress [®] SD 250	47-160	7,16	0,9944
Tablettose [®] 70	54-161	5,01	0,9902
Tablettose [®] 80	53-159	6,84	0,9887
SuperTab [®] 11SD	42-156	8,85	0,9971
SuperTab [®] 14SD	40-159	9,31	0,9952
LAK-A	54-161	11,52	0,9904
SC LAK 50_250_5	38-158	13,90	0,9960
SC LAK 100_150_10	39-159	13,32	0,9928
SC LAK 50_350_10	45-161	15,03	0,9963

Iz rezultatov v preglednici XIX opazimo bistvene razlike v kompaktilnosti preizkušanih vzorcev. Najbolj kompaktilne so sferično kristalizirane laktoze. Vse SK laktoze izdelano z metodo B (SC LAK 50_350_10 > SC LAK 100_150_10 > SC LAK 50_250_5) so bolj kompaktilne kot ta, ki je izdelana z metodo A (LAK-A). Najbolj kompaktilna je SC LAK 50_350_10. Komercialno dostopne laktoze so v primerjavi s SK bistveno slabše kompaktilne. Laktoze sušene z razprševanjem tvorijo trdnejše tablete kot granulirane laktoze. Dejstvo, da so SK laktoze bolj kompaktilne od ostalih lahko pojasnimo s tem, da je kompaktilnost snovi predvsem odvisna od števila stičnih točk med delci, kar je funkcija velikosti delcev, mehanizma deformacije, poroznosti delcev, morfologije in specifične površine. Med temi lastnostmi zelo pomembno vlogo igra specifična površina. Večja kot je specifična površina delcev, več bo stičnih točk med delci, zato se ti bolj povežejo in tvorijo trdnejšo, mehansko močnejšo in odpornejšo tableto. Aglomerati SK laktoze, izdelane z metodo B, imajo sodeč po SEM slikah višjo specifično površino, sodeč po Heckel-ovi in Walker-jevi analizi pa višjo intrapartikularno poroznost, zaradi posebne morfologije so hkrati bolj nagnjeni k fragmentaciji, saj so štiristrane prizme na površini relativno krhke in se lahko hitro lomijo. Nastali manjši delci zapolnjujejo prazne prostore med večjimi in s tem dodatno povečajo zgostitev. Višja stopnja fragmentacije delcev ustvari več površin, ki so sposobne močnih povezav v neposredni bližini drugih delcev, kar dodatno poveča natezno

trdnost tablete. Plastična deformacija, ki je prisotna pri SD laktozah v večji meri kot pri SK laktozah, na račun prisotnosti amorfnega dela prav tako poveča stično površino med delci in s tem možnost za tvorbo novih in močnejših vezi med delci, vendar je ta učinek mnogo manjši kot pri k bolj fragmentaciji nagnjenih SK laktozah. Vzorca LAK-A in SuperTab® 14SD vsebujeta tudi najvišji delež β -laktoze, ki je bistveno bolj kompaktilna od kristalne α -laktoze (64), saj izkazuje večjo tendenco po tvorbi močnih vezi med procesom stiskanja. Večji delež te oblike v laktozi ne vodi do višje kompaktilnosti od SK laktoz, izdelanih z metodo B. Manjša kot je velikost vstopnih delcev, več stikov lahko delci ob stiskanju tvorijo in bolj se lahko povezujejo, kar vodi do trdnejših tablet. Čeprav je velikost KD laktoz precej manjša kot SK laktoz, je kompaktilnost manjša. Torej lahko upravičeno predvidevamo, da je večja kompaktilnost SK laktoz, še posebej izdelanih z metodo B, predvsem posledica večje specifične površine in posebne morfologije delcev, ki je bolj dovzetna za fragmentacijo.

Ob ustrezni optimizaciji procesa sferične kristalizacije lahko dobimo manjše delce, ki bi izkazovali še višjo kompaktilnost. Vendar po drugi strani z zmanjšanjem velikosti delcev lahko naletimo na težave s pretočnostjo zaradi hrapave površine, ki le-to zavira. V procesu optimizacije je potrebno najti ustrezno ravnotežje.

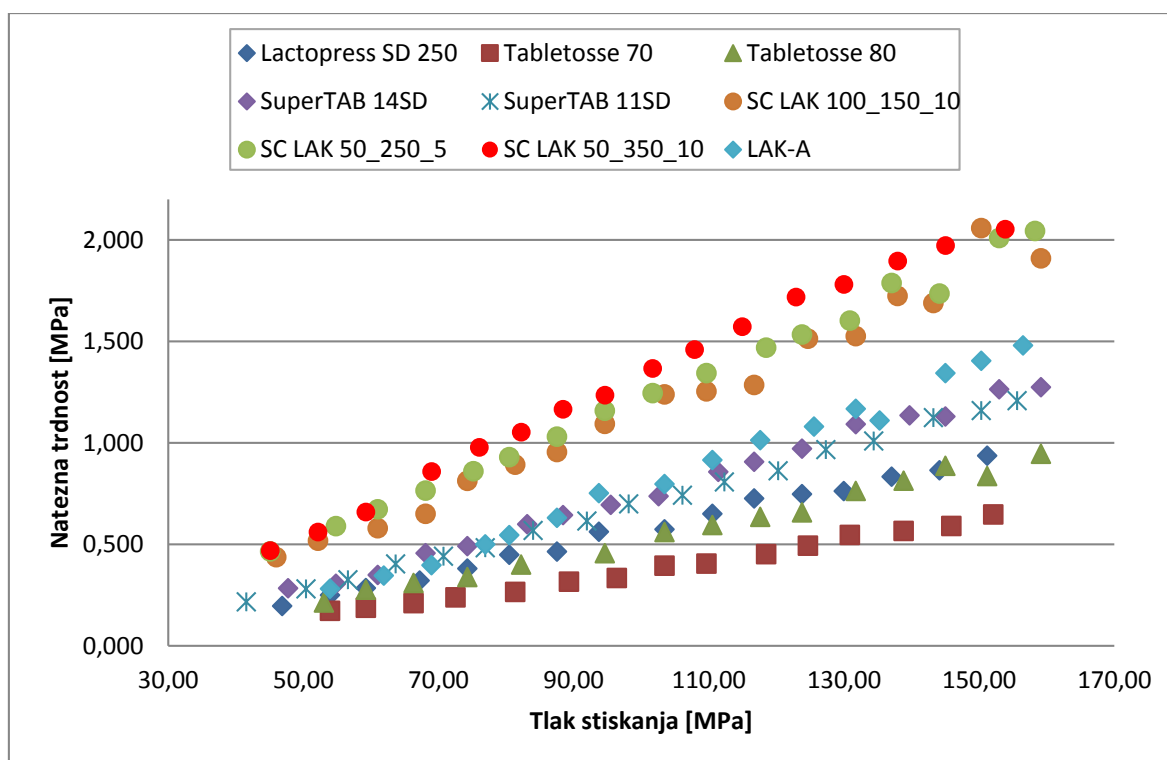


Diagram 5: Kompaktilnostni profili vseh preizkušenih vzorcev laktoz.

Na kompaktilnostnem profilu (diagram 5) ni izražena samo razlika v naklonu krivulje oz. vrednosti C_p . Prav tako so absolutne vrednosti natezne trdnosti tablet SK laktoz, izdelanih z metodo B, mnogo višje kot pri SK laktozah, izdelanih z metodo A, in KD laktozah. Sicer se SK laktoze, izdelane z metodo B, med seboj ne razlikujejo prav veliko. Višja kompaktilnost SC LAK 50_350_10 od SC LAK 100_150_10 je lahko posledica manjše velikosti delcev. V preglednici XX je prikazana natezna trdnost najbolj kompaktilne aglomerirane laktoze (Tablettose[®] 80), SD (SuperTab[®] 14SD) in SK (SC LAK 50_350_10) laktoze pri tlaku stiskanja 130 MPa. Natezna trdnost SC LAK 50_350_10 je za približno 240 % višja od najbolj kompaktilne granulirane laktoze in 72 % od najbolj kompaktilne laktoze sušene z razprševanjem.

Preglednica XX: Natezna trdnost tablet vzorcev laktoz pri tlaku stiskanja 130 MPa.

<i>Vrsta laktoze</i>	<i>Natezna trdnost [MPa]</i>	$\frac{s(SC\ LAK\ 50_350_10)}{s(x)}$ [%]*
Tablettose [®] 80	0,734	240,7
SuperTab [®] 14SD	1,027	72,1
LAK-A	1,129	56,5
SC LAK 50_350_10	1,767	/

*: s = natezna trdnost, x = Tablettose[®] 80 ali SuperTab[®] 14SD ali LAK-A

Višja kompaktilnost SK laktoze v praksi pomeni, da lahko zmes za tabletiranje stiskamo v tablete določene trdnosti pri precej nižjih tlakih. Z uporabo nižjih tlakov stiskanja se lahko poveča hitrost stiskanja, kar pomeni, da lahko proizvedemo več tablet na časovno enoto, kar lahko bistveno izboljša ekonomičnost izdelave. Zaradi nižjih tlakov stiskanja privarčujemo na porabljeni energiji, prav tako je manjša obremenitev na pečatih, kar podaljša njihovo življenjsko dobo. Poleg tega zmanjšujemo tveganje za pojav laminacije in kopic, ki so lahko posledica prisotnosti določenega deleža bolj elastičnega materiala v formulaciji, ki izkazuje elastično relaksacijo po kompresiji.

Zanimiva je tudi zveza med kompaktilnostjo (C_p) in kompresibilnostjo (izražene z Walkerjevim koeficientom), ki je prikazana na diagramu 6. Opazimo naraščajočo pozitivno korelacijo ($R^2=0,9184$) med kompresibilnostjo in kompaktilnostjo zmesi za tabletiranje. Najboljša stisljivost SC LAK 50_350_10 med zmesni za tabletiranje je ponazorjena tako z visoko kompresibilnostjo kot visoko kompaktilnostjo. Snov z visokim koeficientom

kompresibilnosti izkazuje tendenco po večji deformaciji, kar vodi do nastanka večjega števila novih stičnih točk in površin, ki lahko tvorijo močnejše povezave med delci za mehansko močno in trdno tableto.

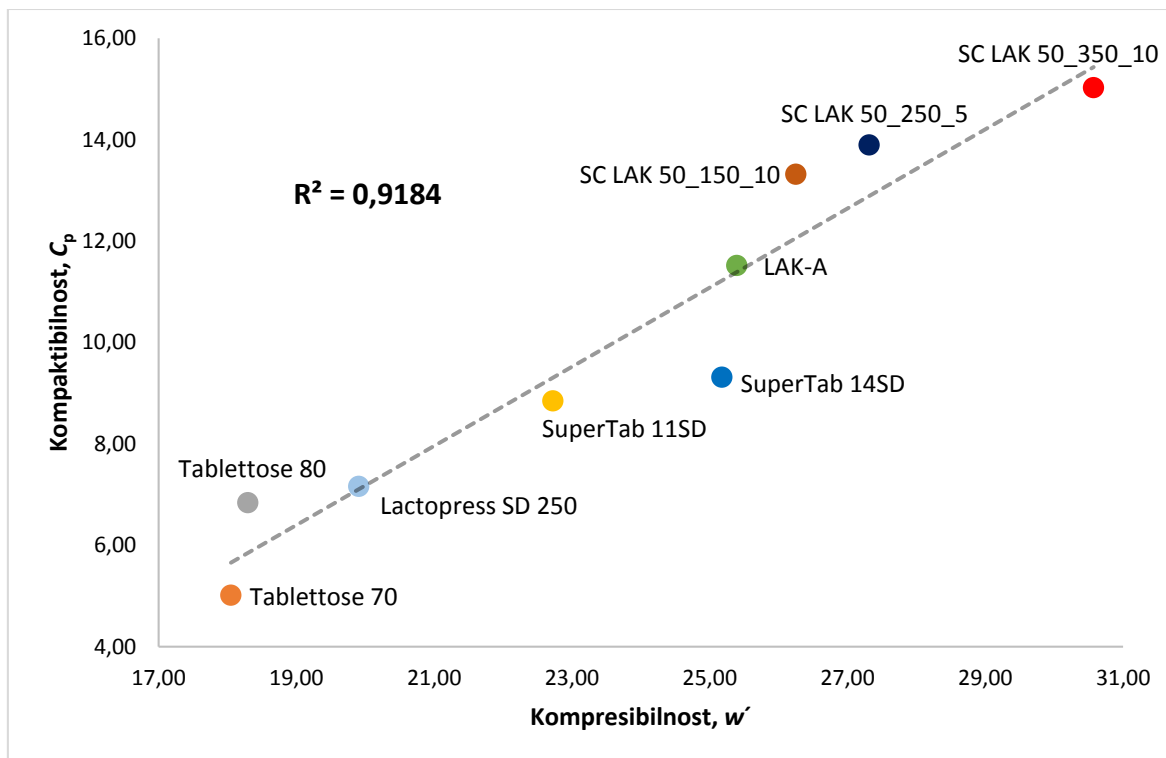


Diagram 6. Korelacija med kompaktibilnostjo (C_p) in kompresibilnostjo (w') določeno z Walker-vejo analizo.

4.5.6 Elastična relaksacija

Po fazi kompresije tablete pride tudi do elastične deformacije, ki se kaže v relaksaciji tablete. Relaksacija je najbolj izrazita v aksialni smeri, manj v radialni. Elastično relaksacijo izdelanih tablet v aksialni smeri smo določili z indeksom elastične relaksacije (ER). Manjši kot je indeks, manj tveganja je za tvorbo kopic ali laminacijo pri tabletah. Rezultati so zbrani v preglednici XXI. Pri izračunu indeksa smo upoštevali tudi elastično deformacijo pečatov in tabletirke. Relaksacijo pa lahko predstavimo tudi grafično (graf 7) kot odvisnost indeksa ER od tlaka stiskanja.

Elastična relaksacija s tlakom stiskanja najhitreje narašča pri vzorcu LAK-A, najpočasneje pa pri SC LAK 50_250_5. Z izjemo teh dveh vzorcev se ostali rezultati ne razlikujejo prav veliko med seboj. Na grafu ER vidimo, da vzorec LAK-A odstopa, saj ima v primerjavi z

ostalimi najvišje vrednosti ER. Morebitni razlog za to se lahko skriva v tem, da so primarni delci teh aglomeratov v povprečju manjši kot pri ostalih zaradi višje stopnje prenasičenja pri izdelavi delcev. Namreč, manjši delci se ne fragmentirajo tako učinkovito kot večji, zato se celotna energija stiskanja ne sprost pri lomu delca, ampak se še kasneje izraža v obliki povišane relaksacije.

Preglednica XXI: Rezultati elastične relaksacije.

<i>Vrsta laktoze</i>	<i>P₁-P₂ [MPa]</i>	<i>K_{ER}*100</i>	<i>R²</i>
Lactopress [®] SD 250	47-160	10,79	0,9951
Tablettose [®] 70	54-161	11,00	0,9878
Tablettose [®] 80	53-159	10,47	0,9923
SuperTab [®] 11SD	42-156	10,63	0,9895
SuperTab [®] 14SD	40-159	11,14	0,9953
LAK-A	54-161	13,51	0,9953
SC LAK 50_250_5	38-158	9,18	0,9975
SC LAK 100_150_10	39-159	9,66	0,9980
SC LAK 50_350_10	45-161	11,11	0,9969

Višja kompaktilnost daje mehansko močnejše tablete, elastična relaksacija pa ima, sorazmerno s stopnjo izraženosti, ravno nasproten učinek. Elastična relaksacija je običajno v obratnem sorazmerju s kompaktilnostjo, torej višja kompaktilnost snovi vodi do manjše elastične relaksacije. Ta pričakovana povezava se kaže z vzorcema SC LAK 50_250_5 in SC LAK 100_150_10, kar lahko vidimo na diagramu 7. Po drugi strani pa vzorca LAK-A in SC LAK 50_350_10 nepričakovano ne kažeta podobnega trenda, saj je elastična relaksacija, še posebej pri vzorcu LAK-A, višja. Obratno sorazmerne povezave med kompaktilnostjo in elastično relaksacijo v našem primeru ne moremo v celoti potrditi.

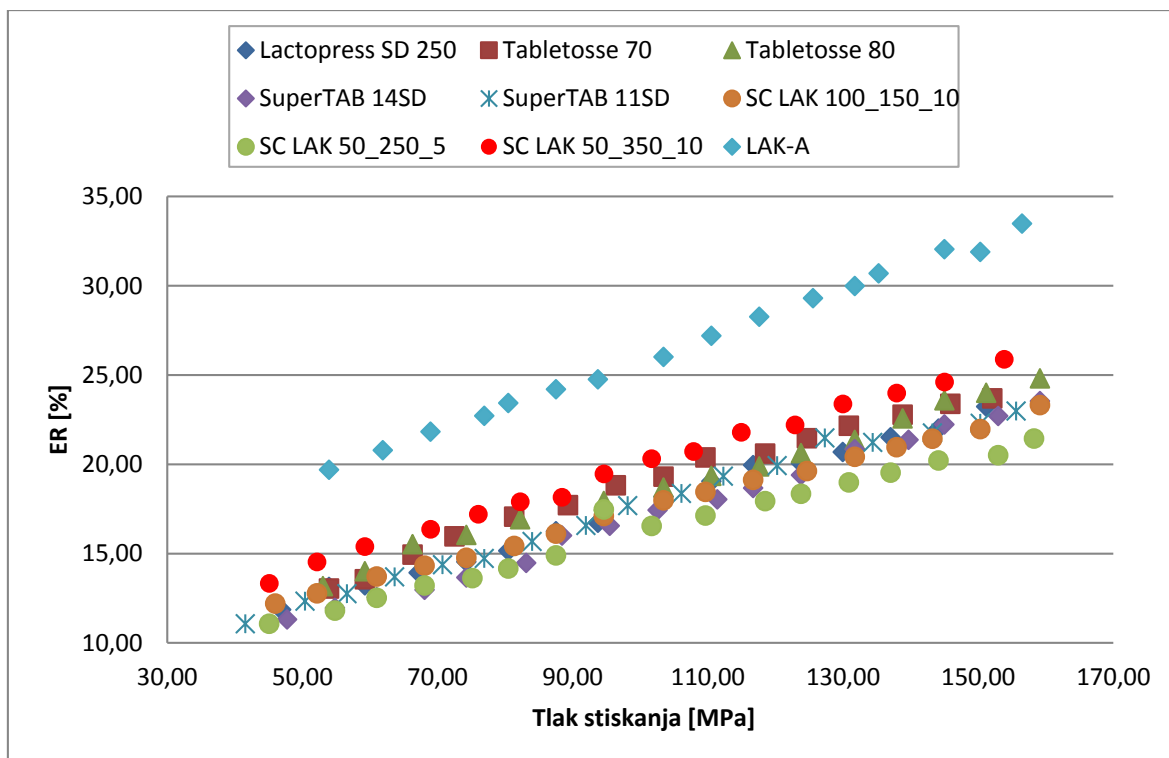


Diagram 7: Indeks elastične relaksacije v odvisnosti od tlaka stiskanja.

5 SKLEP

V okviru magistrske naloge smo prišli do naslednjih ugotovitev:

- Z modifikacijo postopka sferične kristalizacije, opisanega v literaturi (metoda A) – oziroma z zamenjavo vrstnega reda dodatka topilo (topilo v netopilo – metoda B) in ustreznih nastavitvah ostalih parametrov – smo uspeli izdelati sferične aglomerate laktoze, ki so izrazito sferični in so zgrajeni iz prizem, ki se radialno povezujejo.
- Ugotovili smo, da imajo na proces sferične kristalizacije in lastnosti nastalih delcev izjemen vpliv temperatura, hitrost mešanja reakcijske zmesi in začetna koncentracija laktoze.
- Na podlagi SEM slik lahko ugotovimo, da ima temperatura reakcijske zmesi največji vpliv na zgradbo in morfologijo aglomeratov. Z višanjem temperature (v določenem območju temperature) reakcijske zmesi nastajajo ožje prizme, ki se lažje povezujejo v sferične aglomerate. Z višanjem temperature se rahlo povečuje velikost aglomeratov. Izkoristek procesa je presenetljivo naraščal sorazmerno s temperaturo in ne obratno. Iz dobljenih rezultatov lahko sklepamo, da je dominanten proces pri izdelavi sferičnih aglomeratov bolj rast kot jedrenje.
- Pričakovano smo potrdili, da ima mešanje najbolj izrazit vpliv na velikost delcev. Z višjo hitrostjo mešanja reakcijske zmesi velikost delcev pada. Stopnja sferičnosti in zgoščenost primarnih delcev z višanjem hitrosti mešanja rahlo naraščata, pomembnih razlik v morfologiji pa nismo opazili.
- Z višanjem začetne koncentracije opazimo, da se velikost primarnih delcev mestoma zmanjša. Z višanjem začetne koncentracije raste velikost aglomeratov, prav tako tudi izkoristek procesa.
- Sferično kristalizirane laktoze imajo znižano temperaturo dehidracije kristalno vezane vode pri nižji temperaturi. Predvidevamo, da je to posledica višje specifične površine delcev, ki omogoča, da dehidracija pri teh vzorcih lažje poteče. Pri vseh vzorcih, razen Tablettose[®] 70 in Tablettose[®] 80 ter Lactopress[®] SD 250, je opazna prisotnost β -laktoze. Najvišji delež te oblike nastane pri kristalizaciji laktoze z metodo A.
- Vse komercialno dostopne laktoze in njihove zmesi za tabletiranje imajo krajše pretočne čase od sferično kristaliziranih laktoz, kar smo lahko tudi pričakovali na podlagi morfologije posameznih delcev. Pretočne lastnosti vseh zmesi so še vedno sprejemljive za tabletiranje, saj masa tablet ni bistveno variirala med tabletiranjem. Vse sferično

- kristalizirane laktoze imajo večjo velikost kot komercialno dostopne laktoze. Laktoze pripravljene s sušenjem z razprševanjem imajo najnižjo porazdelitev velikosti delcev.
- Test krušljivosti delcev je pokazal trend, da se večji delci krušijo bolj kot manjši. Najmanj krušljivi so delci laktoze, pridobljene s sušenjem z razprševanjem, najbolj delci laktoze, izdelane z metodo A. Pretočne lastnosti delcev se po testu krušljivosti izboljšajo, še posebej sferično kristalizirani laktozi.
 - Heckel-ova analiza je pokazala, da je SuperTab[®] 14SD med stiskanjem najbolj kompresibilna, medtem ko je najmanj Tablettose[®] 80. Sicer so razlike pri laktozah SuperTab[®] 14SD, SuperTab[®] 11SD, SC LAK 50_350_10 in SC LAK 50_250_5 majhne in jih lahko obravnavamo kot enako kompresibilne. Vzorci sferično kristaliziranih laktoz imajo Heckel-ove krivulje nižje na grafu, kar pomeni, da so njihove tablete tudi bolj porozne.
 - Najvišjo kompresibilnost določeno z Walker-jevo analizo ima SC LAK 50_350_10. Specifičen volumen se SK laktozam znižuje hitreje kot KD laktozam. Heckel-ova in Walker-jeva analiza dajeta skladne rezultate o tem, da bolj porozna notranja struktura delcev vodi v višjo kompresibilnost.
 - Najbolj kompaktilna laktoza je SC LAK 50_350_10. Laktoze, izdelane z metodo B so bistveno bolj kompaktilne kot laktoza, izdelana z metodo A in vse SK laktoze so bolj kompaktilne kot KD laktoze. Višja kompaktilnost je posledica morfologije, ki je bolj dovzetna za fragmentacijo in večje specifične površine delcev. Prikazali smo pozitivno korelacijo med kompresibilnostjo in kompaktilnostjo.
 - Elastična relaksacija je najvišje izražena pri vzorcu LAK-A. Obratno sorazmerna povezava med kompaktilnostjo in elastično relaksacijo se kaže pri nekaterih vzorcih, pri nekaterih pa ne, zato te povezave ne moremo v celoti potrditi.

Za izboljšanje razumevanja procesa in posledično optimizacijo bi bilo smiselno celovito proučiti mehanizem in potek aglomeracije delcev v nadaljnjem eksperimentalnem delu. Proces je potrebno nadalje optimizirati tako, da izboljšamo njegov izkoristek in ekonomičnost (manjša poraba topil). Proces lahko smotrno razširimo še na druge pomožne snovi in zdravilne učinkovine.

6 LITERATURA

1. Metin Celik (ur.). *Pharmaceutical powder compaction technology*, 2nd Ed., Informa Healthcare, London, 2011: 235-252
2. Swarbrick J. (ur.). *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 3rd Ed., Volume 4, Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2007: 2567-2581
3. Aulton ME. (ur.). *Pharmaceutics: the science of dosage form design*, 2nd Ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 2002: 397-440
4. Swarbrick J. (ur.). *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 3rd Ed., Volume 6, Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2007: 3673-3683
5. Bacher C, Olsen PM, Bertelsen P, Sonnergaard JM. Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation. *Int J Pharm* 2008; 358: 69-74
6. Šantl M, Ilić I, Vrečer F, Baumgartner S. A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture. *Int J Pharm* 2011; 414: 131-139
7. Salman AD, Hounslow MJ, Seville JPK. (ur.). *Handbook of Powder Technology, Granulation*, Volume 11, Elsevier, Amsterdam, 2006: 1-188
8. Morris KR, Griesser UJ, Eckhardt CJ, Stowell JG. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 48: 91-114
9. Kawashima Y, Capes CE. An experimental study of the kinetics of spherical agglomerations in a stirred vessel. *Powder Technol* 1974; 10: 85-92
10. Kawashima Y, Aoki S, Takenaka H. Spherical crystallization: Direct spherical agglomeration of salicylic acid crystals during crystallization. *AAAS* 1982; 216: 1127-1128
11. Kawashima Y, Aoki S, Takenaka H. Spherical agglomeration of aminophylline crystals during reaction in liquid by the spherical crystallization technique. *Chem Pharm Bull* 1982; 30: 1900-1902
12. Požgan F, Štefane B. *Uvod v laboratorijsko organsko kemijo*, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, 2009: 45-50
13. Vrečer F, Planinšek O (ur.). *Izbrana poglavja iz načrtovanja lastnosti delcev*, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2011: 15-32

14. Swarbrick J. (ur.). Encyclopedia of pharmaceutical technology, 3rd Ed., Volume 2, Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2007: 834-857
15. Myerson Allan S. (ur.). Handbook of industrial crystallization, 2nd Ed., Elsevier Science & Technology Books, Amsterdam, 2001: 1-66
16. Swarbrick J. (ur.). Encyclopedia of pharmaceutical technology, 3rd Ed., Volume 2, Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2007: 858-871
17. Jones AG. (ur.). Crystallization Process Systems, Butterworth-Heinemann, Oxford, 2002: 123-154
18. Mullin JW. (ur.). Crystallization, 4th Ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, 2001: 181-283
19. Thati J. Particle engineering by spherical crystallization: Mechanisms and Influence of Process Conditions, Doctoral thesis, Royal Institute of Technology, KTH, School of Chemical Science and Engineering, Stockholm, 2011: 1-12
20. Kawashima Y, Cui F, Takeuchi H, Niwa, T, Hino T, Kiuchi K. Parameters determining the agglomeration behaviour and the micromeritic properties of spherically agglomerated crystals prepared by the spherical crystallization technique with miscible solvent systems. *Int J Pharm* 1995; 119: 139-147
21. Kovačič B, Vrečer F, Planinšek O. Spherical crystallization of drugs. *Acta Pharmaceut* 2012; 62: 1-14
22. Garg J, Khatry S, Arora S. Spherical crystallization: an overview. *IJPT* 2012; 4: 1909-1928
23. Gupta MM, Srivastava B. Spherical crystallization: A tool of particle engineering for making drug powder suitable for direct compression. *IJPRD* 2010; 1
24. Thati J, Rasmuson CA. Particle engineering of benzoic acid by spherical agglomeration. *Eur J Pharm Sci* 2012; 45: 657-667
25. Amaro-Gonzales D, Biscans B. Spherical agglomeration during crystallization of an active pharmaceutical ingredient. *Powder Technol* 2002; 128: 188-194
26. Nokhodchi A, Maghsoodi M. Preparation of spherical crystal agglomerates of naproxen containing disintegrant for direct tablet making by spherical crystallization technique. *AAPS PharmSci* 2008; 9: 54-59
27. Blandin AF. et al. Modelling of agglomeration in suspension: Application to salicylic acid microparticles. *Powder Technol* 2005; 156: 19-33

28. Nokhodchi A. et al. Preparation of agglomerated crystals for improving flowability and compactibility of poorly flowable and compactible drugs and excipients. *Powder Technol* 2007; 175: 73-81
29. Re MI, Biscans B. Preparation of microspheres of ketoprofen with acrylic polymers by quasi-emulsion solvent diffusion method. *Powder Technol* 1999; 101: 120-133
30. Cui F. et al. Design of sustained-release nitrendipine microspheres having solid dispersion structure by quasi-emulsion solvent diffusion. *J Control Release* 2003; 91: 375-384
31. Puechagut GH, Bianchotti J, Chiale AC. Preparation of norfloxacin spherical agglomerates using the ammonia diffusion system. *J Pharm Sci* 1998; 84: 519-523
32. Pawar A, Paradkar A, Kadam S, Mahadik K. Agglomeration of ibuprofen with talc by novel crystallo-co-agglomeration technique. *AAPS PharmSci* 2004; 4: 30-35
33. Pawar A, Paradkar A, Kadam S, Mahadik K. Crystallo-co-agglomeration: A novel technique to obtain ibuprofen paracetamol agglomerates. *AAPS PharmSci* 2004; 3: 57-64
34. Rossetti D, Simons SJR. A microscale investigation of liquid bridges in the spherical agglomeration process. *Powder Technol* 2003; 130: 49-55
35. Thati J, Rasmuson CA. On the mechanisms of formation of spherical agglomerates. *Eur J Pharm Sci* 2011; 42: 365-379
36. Usha NA. et al. Preparation and, in vitro, preclinical and clinical studies of aceclofenac spherical agglomerates. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 70: 674-683
37. Kawashima Y, Furukawa K, Takenaka H. The physicochemical parameters determining the size of agglomerate prepared by the wet spherical agglomeration technique. *Powder Technol* 1981; 30: 211-216
38. Maghsoodi M. Effect of process variables on physicomechanical properties of the agglomerates obtained by spherical crystallization technique. *Pharm Dev Technol* 2011; 16: 474-782
39. Espitalier F, Biscans B, Authelin J-R, Lahuerie C. Modelling of the mechanism of formation of spherical grains obtained by the quasi-emulsion crystallization process. *Chem Eng Res Des* 1997; 75: 257-267
40. Nocent M, Bertocchi L, Espitalier F, Baron M, Couarraze G. Definition of a solvent system for spherical crystallization of a salbutamol sulfate by quasi-emulsion solvent diffusion (QESD) method. *J Pharm Sci* 2001; 90: 1620-1627

41. Bhadra S. et al. Spherical crystallization of mefenamic acid. *Pharm Tech* 2004; 28: 66-76
42. Chatuverdi A, Sharma KP, Bansal M. A review on recent advancement in crystall-co-agglomeration. *ABR* 2011; 5: 273-281
43. Garala CK, Patel MJ, Dhingani PA, Dharamsi TA. Preparation and evaluation of agglomerated crystals by crystallo-co-agglomeration: An integrated approach of principal component analysis and Box-Behnken experimental design. *Int J Pharm* 2013; 452: 135-156
44. *Ph. Eur.* 7th Ed.:Tablets; 01/2011:0016
45. Swarbrick J. (ur.). *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 3rd Ed., Volume 6, Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2007: 3653-3672
46. Metin Celik (ur.). *Pharmaceutical powder compaction technology*, 2nd Ed., Informa Healthcare, London, 2011: 143-204
47. Augsburger LL, Hoag WS. (ur.). *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*, 3rd Ed., Volume 2, Informa Healthcare USA, New York, 2008: 173-216
48. Bolhuis KG, Armstrong AN. Excipients for direct compaction – un update. *Pharm Dev Technol* 2006; 11: 111-124
49. Gohel CM. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharm Sci* 2005; 8: 76-93
50. Klevan I. *Compression Analysis of Pharmaceutical Powders: Assessment of Mechanical Properties and Tablet Manufacturability Prediction*, Doctoral thesis, University of Tromsø, 2011: 5-12
51. Bunjevac M, Vrečer F, Ilić I, Baumgartner S. Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje. *Farm Vestn* 2009; 60: 327-335
52. Augsburger LL, Hoag WS. (ur.). *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*, 3rd Ed., Volume 1, Informa Healthcare USA, New York, 2008: 555-630
53. Heckel R.W. Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans Metall Soc AIME*, 1961:221:671–675
54. Sonnergaard MJ. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 63: 270-277
55. Metin Celik (ur.). *Pharmaceutical powder compaction technology*, 2nd Ed., Informa Healthcare, London, 2011: 1-8

56. Fell JT, Newton JM. Determination of tablet strength by the diametral compression test. *J Pharm Sci*, 1970; 59: 688–91
57. Armstrong AN, Haines-Nutt FR. Elastic recovery and surface changes in compacted powder systems. *Powder Technol* 1974; 9: 287-290
58. Swarbrick J. (ur.). *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 3rd Ed., Volume 1, Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2007: 393-405
59. Pawar PH, Pawar AP, Mahadik KR, Paradkar AR. Evaluation of tableting properties of agglomerates obtained by spherical crystallization of trimethoprim. *Indian J Pharm Sci* 1998; 60: 24-28
60. Ravnotežna relativna zračna vlažnost. Dostop (september 2013): <http://www.omega.com/temperature/z/pdf/z103.pdf>
61. Heijna CRM. et al. Spherulitic growth of hen egg-white lysozyme crystals. *J Phys Chem B* 2007; 111: 1567-1573
62. Machado JBJ, Coutinho AJ, Macedo AE. Solid-liquid equilibrium of α -lactose in ethanol/water. *Fluid Phase Equilib* 2000; 173: 121-134
63. *Ph. Eur.* 7th Ed.: Powder flow 01/2010:20936
64. Ilić I, Kasa P Jr, Dreu R, Pintye-Hodi K, Srčić S. The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Dev Ind Pharm* 2009; 35: 1271-1280

Serije	Razmerje mas laktoze in vode (g/g)	Hitrost mešanja (min ⁻¹)	Temperatura EtOH (°C)	Povprečna velikost delcev (µm)	Mediana velikosti (µm)	Hausner-jevo razmerje	Carr-ov indeks	Izkoristek procesa (%)
50/150/5	50/220	150	5	282,29	280,15	1,32	24,0	34,96
50/250/5	50/220	250	5	222,84	219,12	1,23	19,0	37,96
50/350/5	50/220	350	5	172,6	156,31	1,30	23,0	40,86
75/150/5	75/220	150	5	312,23	315,26	1,32	24,0	43,01
75/250/5	75/220	250	5	205,41	175,81	1,41	29,0	45,87
75/350/5	75/220	350	5	219,63	203,12	1,35	26,0	48,17
100/150/5*	100/220	150	5	/	/	/	/	/
100/250/5*	100/220	250	5	/	/	/	/	/
100/350/5*	100/220	350	5	/	/	/	/	/
50/150/10	50/220	150	10	279,09	276,13	1,37	27,0	32,32
50/250/10	50/220	250	10	241,56	240,94	1,32	24,0	34,00
50/350/10	50/220	350	10	186,47	184,18	1,37	27,0	42,56
75/150/10	75/220	150	10	317,57	320,12	1,32	24,0	49,64
75/250/10	75/220	250	10	213,13	212,44	1,47	32,0	47,55
75/350/10	75/220	350	10	208,56	217,38	1,37	27,0	49,32
100/150/10	100/220	150	10	334,6	336,52	1,41	29,0	73,09
100/250/10	100/220	250	10	286,52	280,63	1,43	30,0	55,57
100/350/10	100/220	350	10	215,55	179,83	1,39	28,0	57,03
50/150/20	50/220	150	20	285,32	282,14	1,33	25,0	52,50
50/250/20	50/220	250	20	249,27	255,04	1,37	27,0	57,04
50/350/20	50/220	350	20	189,04	196,81	1,35	26,0	53,84
75/150/20	75/220	150	20	308,35	316,3	1,32	24,0	76,53
75/250/20	75/220	250	20	255,32	260,24	1,28	22,0	74,81
75/350/20	75/220	350	20	182,04	188,75	1,35	26,0	73,97
100/150/20	100/220	150	20	375,31	391,26	1,32	24,0	49,94
100/250/20	100/220	250	20	281,18	290,52	1,35	26,0	76,57
100/350/20	100/220	350	20	223,21	213,87	1,37	27,0	52,83

*Sferična kristalizacij pri teh pogojih ne poteka uspešno, saj se zaradi velikega nasičenja tvori kepa, ki lahko poškoduje kristalizacijski sistem (časo, mešalo).

Preglednica XXIII: Preglednica vrednosti gostot in odstotka vlage vzorcev čistih laktoz (lak) in zmesi za tabletiranje (tbl).

<i>Ime</i>	<i>Nasipna gostota [g/ml]</i>		<i>Zbita gostota [g/ml]</i>		<i>Prava gostota (tbl)[g/ml]</i>	<i>Izguba vlage po sušenju (lak) [%]</i>
	<i>lak</i>	<i>tbl</i>	<i>lak</i>	<i>tbl</i>		
Lactopress® SD 250	0,648	0,646	0,864	0,858	1,5488	0,53
Tablettose® 70	0,576	0,587	0,672	0,683	1,5740	0,46
Tablettose® 80	0,591	0,602	0,674	0,772	1,5632	0,63
SuperTab® 11SD	0,604	0,618	0,782	0,785	1,5623	1,07
SuperTab® 14SD	0,616	0,786	0,626	0,802	1,5586	1,09
LAK-A	0,291	0,459	0,340	0,497	1,5694	0,96
SC LAK 50_250_5	0,308	0,393	0,337	0,444	1,5581	1,32
SC LAK 100_150_10	0,337	0,456	0,368	0,489	1,5699	0,85
SC LAK 50_350_10	0,306	0,400	0,327	0,421	1,5507	0,93