

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ŽIVA ZALOŽNIK

MAGISTRSKA NALOGA

MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana, 2014

Univerza v Ljubljani
*Fakulteta za **farmacijo***



ŽIVA ZALOŽNIK

**VPLIV DINAMIKE STISKANJA NA KOMPRESIBILNOST IZBRANIH POLNIL
IN KOMPAKTIBILNOST IZDELANIH TABLET**

**EFFECT OF COMPRESSION DYNAMICS ON COMPRESSIBILITY OF SELECTED
EXCIPIENTS AND COMPACTIBILITY OF PRODUCED TABLETS**

Ljubljana, 2014

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Odonu Planinška in somentorstvom asist. dr. Ilije Ilića.

Zahvaljujem se mentorju, prof. dr. Odonu Planinšku in somentorju, asist. dr. Iliji Iliću, za vse strokovne nasvete med izdelavo magistrske naloge. Hkrati se zahvaljujem vsem zaposlenim na Oddelku za farmacevtsko tehnologijo, ki so mi pomagali pri praktičnem delu. Zahvala tudi vsem družinskim članom, ki ste me podpirali v času študija.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Odonu Planinška in somentorstvom asist. dr. Ilije Ilića.

Živa Založnik

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	III
ABSTRACT	IV
SEZNAM OKRAJŠAV	V
1 UVOD	1
1.1 Tablete in tabletiranje	1
1.2 Metode izdelave tablet	3
1.2.1 DIREKTNO TABLETIRANJE	4
1.3 Preučevanje stisljivosti	5
1.3.1 KOMPRESIBILNOST	6
1.3.2 KOMPAKTIBILNOST	10
1.4 Časovna odvisnost stisljivosti polnil za direktno tabletiranje	12
2 NAMEN DELA	14
3 MATERIALI IN METODE	15
3.1 Materiali	15
3.1.1 MIKROKRISTALNA CELULOZA	15
3.1.2 LAKTOZA SUŠENA Z RAZPRŠEVANJEM	16
3.1.3 KALCIJEV HIDROGENFOSFAT DIHIDRAT	16
3.2 Naprave	17
3.3 Metode dela	17
3.3.1 VREDNOTENJE POLNIL	17
3.3.2 PRIPRAVA ZMESI ZA TABLETIRANJE	19
3.3.3 VREDNOTENJE ZMESI ZA TABLETIRANJE	20
3.3.4 TABLETIRANJE	20
3.3.5 VREDNOTENJE TABLET	21
4 REZULTATI IN RAZPARAVA	23
4.1 Vrednotenje polnil in zmesi za tabletiranje	23
4.1.1 VREDNOTENJE POLNIL	23
4.1.2 VREDNOTENJE ZMESI ZA TABLETIRANJE	24
4.2 Vpliv mase na mehanske lastnosti zmesi za tabletiranje s polnilom MCC	26
4.2.1 KOMPRESIBILNOST	26
4.2.2 KOMPAKTIBILNOST	27
4.2.3 ELASTIČNOST	29

4.3	Vpliv dinamike tabletiranja na mehanske lastnosti zmesi za tabletiranje s polnilom MCC.....	30
4.3.1	KOMPRESIBILNOST	30
4.3.2	KOMPAKTIBILNOST.....	34
4.3.3	ELASTIČNOST	36
4.4	Vpliv mase na mehanske lastnosti zmesi za tabletiranje s polnilom SD-lak..	38
4.4.1	KOMPRESIBILNOST	38
4.4.2	KOMPAKTIBILNOST.....	38
4.4.3	ELASTIČNOST	38
4.5	Vpliv dinamike tabletiranja na mehanske lastnosti zmesi za tabletiranje s polnilom SD-lak.....	39
4.5.1	KOMPRESIBILNOST	39
4.5.2	KOMPAKTIBILNOST.....	42
4.5.3	ELASTIČNOST	43
4.6	Vpliv mase na mehanske lastnosti zmesi za tabletiranje s polnilom DCPD ..	44
4.6.1	KOMPRESIBILNOST	44
4.6.2	KOMPAKTIBILNOST.....	45
4.6.3	ELASTIČNOST	46
4.7	Vpliv dinamike tabletiranja na mehanske lastnosti zmesi za tabletiranje s polnilom DCPD	46
4.7.1	KOMPRESIBILNOST	46
4.7.2	KOMPAKTIBILNOST.....	49
4.7.3	ELASTIČNOST	50
4.8	Primerjava lastnosti posameznih polnil za direktno tabletiranje	51
5	SKLEPI	55
6	LITERATURA.....	56
	PRILOGA	VI

POVZETEK

Za izdelavo kakovostnih tablet je treba zagotoviti dva osnovna pogoja: dobro pretočnost in dobro kompresibilnost zmesi za tabletiranje. Ta dva pogoja omogočata izdelavo tablet z ustrežno maso in mehanskimi lastnostmi.

Namen magistrske naloge je bil preučiti vpliv mase tablet in dinamike tabletiranja, torej hitrost in podaljšanje rezidualnega časa stiskanja (RČS), na kompresibilnost zmesi za tabletiranje ter kompaktilnost in elastičnost izdelanih tablet. Tablete smo izdelali iz polnil za direktno tabletiranje, ki smo jim dodali majhen delež veziva in drsila. Izbrali smo polnila z različnim dominantnim načinom zmanjševanja volumna delcev med tabletiranjem: za mikrokristalno celulozo (MCC) je značilna plastična deformacija, za kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (DCPD) fragmentacija in za laktozo, sušeno z razprševanjem (SD-lak), kombinacija plastične deformacije in fragmentacije.

Kompresibilnost zmesi za tabletiranje smo preučevali s pomočjo Heckelove in Walkerjeve analize, kompaktilnost tablet s kompaktilnostnim profilom in elastičnost z indeksom elastične relaksacije (ER). Pri polnilu MCC smo pričakovali izboljšanje kompresibilnosti in kompaktilnosti pri manjši hitrosti tabletiranja oz. podaljšanem RČS, pri polnilu DCPD pa ne. Študija vpliva mase na kompresibilnost ni pokazala razlik. Tablete z manjšo maso so se bolj elastično relaksirale ne glede na izbrano polnilo in izkazale slabšo natezno trdnost. Izjema je bilo polnilo SD-lak, pri katerem masa tablete ni vplivala na njeno natezno trdnost. Heckelova analiza je pri manjši hitrosti tabletiranja in podaljšanem RČS nakazala rahel trend izboljšanja kompresibilnosti za polnilo MCC. Hitrost tabletiranja ni pri nobenem polnilu pokazala bistvenega vpliva na kompaktilnost. Podaljšan RČS je izboljšal kompaktilnost plastično deformabilnega polnila (MCC), medtem ko ni imel vpliva na natezno trdnost in kompaktilnost ostalih dveh polnil. Le pri polnilu SD-lak smo opazili povečanje elastične relaksacije pri večji hitrosti tabletiranja. Ne glede na vrsto polnila je bila elastična relaksacija vseh polnil manjša pri podaljšanem rezidualnem času stiskanja. Magistrska naloga je kljub drugačnim pričakovanjem pokazala le majhen vpliv dinamike tabletiranja na obnašanje zmesi za tabletiranje in lastnosti izdelanih tablet.

ABSTRACT

The production of quality tablets requires two basic conditions: good flow properties and good compaction properties of the tableting mixture. These two conditions allow production of tablets with uniform mass and mechanical properties.

The purpose of this thesis was to evaluate the influence of varying tablet mass and compression dynamics on compressibility of tablet mixtures and compactibility and elasticity of produced tablets. Tablets were made using direct compression fillers with small amounts of binder and lubricant added. Fillers were selected according to their dominant compression behavior: microcrystalline cellulose (MCC) is known for its plastic deformation, dicalcium phosphate dihydrate (DCPD) for fragmentation and spray-dried lactose (SD-lak) for combination of both mechanisms.

The compressibility of tableting mixtures was studied using Heckel and Walker analysis, tablet compactibility with compactibility profiles and elasticity with elastic recovery index (ER). With MCC as a filler we expected an improvement in compaction properties with lower compression rates and extended residual time of compression (RČS). Contrary, there were no such expectations for DCPD. The study revealed no effect of varying tablet mass on compressibility, although lighter tablets displayed higher elasticity and lower tensile strength. SD-lak was an exception showing no effect on tensile strength. The Heckel analysis indicated only slight improvements in compressibility for MCC at lower compression rates and extended RČS. We observed no effect of compression rate on compactibility for all studied fillers. Extended RČS improved compactibility of MCC tablets, however, it had no effect on tensile strength and compactibility of other two fillers. Higher compression rate resulted in higher ER for tablets with SD-lak. Regardless of filler type, extended RČS showed a reduction of elastic relaxation. Despite different expectations, the study showed only a limited effect of compression dynamics and residual time of compression on compaction properties of examined tableting mixtures.

SEZNAM OKRAJŠAV

MCC – mikrokristalna celuloza

DCPD – kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

P_y – mejni tlak plastične deformacije

ER – indeks elastične deformacije

K – Heckelov koeficient

w' – Walkerjev koeficient

C_p – naklon krivulje na kompaktilnostnem profilu

SD-lak – laktoza, sušena z razprševanjem

KČS – kontaktni čas stiskanja

RČS – rezidualni čas stiskanja

IPS – izguba mase pri sušenju

1 UVOD

1.1 Tablete in tabletiranje

Tablete so trdne farmacevtske oblike, kjer vsaka vsebuje enkratno odmerko ene ali več zdravilnih učinkovin. Izdelamo jih s stiskanjem enotnega volumna delcev ali z drugo ustrezno tehnologijo izdelave, npr. ulivanjem, ekstruzijo ali liofilizacijo. Namenjene so peroralni aplikaciji. Nekatere tablete pogoltnemo cele, druge prežvečimo ali raztopimo v ustih, lahko jih pred aplikacijo raztopimo oz. dispergiramo v vodi (1, 2).

Najpogostejši način izdelave tablet je stiskanje enotnega volumna delcev, kar imenujemo tabletiranje. Pri tem procesu delce približamo med seboj ter omogočimo nastanek povezav med njimi, končni izdelek je porozen trden kompaktni definiran oblik (3).

Proces tabletiranja razdelimo na tri stopnje (slika 2): 1) polnjenje matrične vdolbine, 2) stiskanje in 3) izmet tablete (3,4).

1) Polnjenje matrične vdolbine

V tej fazi je spodnji pečat v najnižjem položaju in s tem določa volumen zmesi v matrični vdolbini, kar posredno določa maso tablete. Polnjenje matrične vdolbine je volumetrično, kar pomeni, da za zagotavljanje enakomerne mase tablet potrebujemo dobro pretočno zmes za tabletiranje (4).

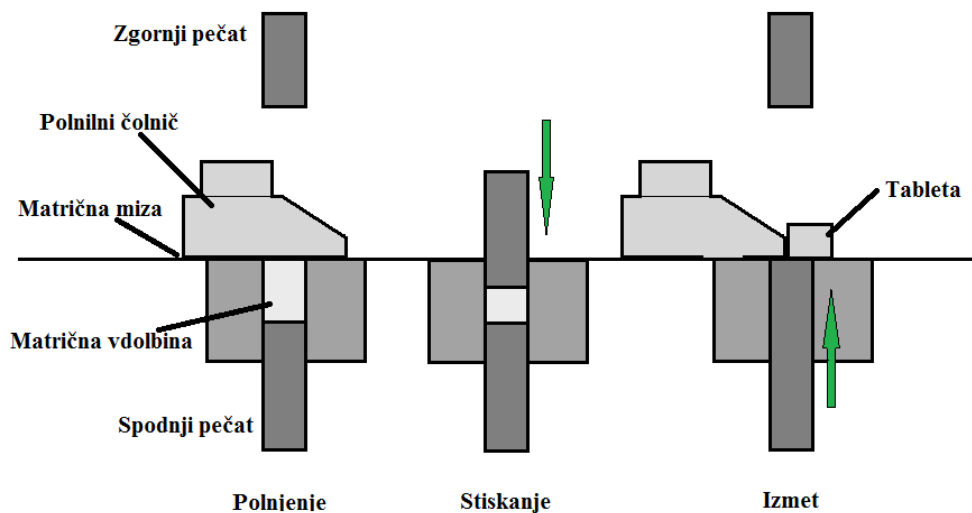
2) Stiskanje tablet

Nastanek tablete je posledica zmanjševanja razdalje med pečatoma. Najmanjša razdalja med njima določa silo, s katero stisnemo tableto. Med stiskanjem se razdalja med delci zmanjšuje, formirajo se privlačne sile med delci, ki povzročijo agregacijo delcev in s tem nastanek tablete (4).

3) Izmet tablete

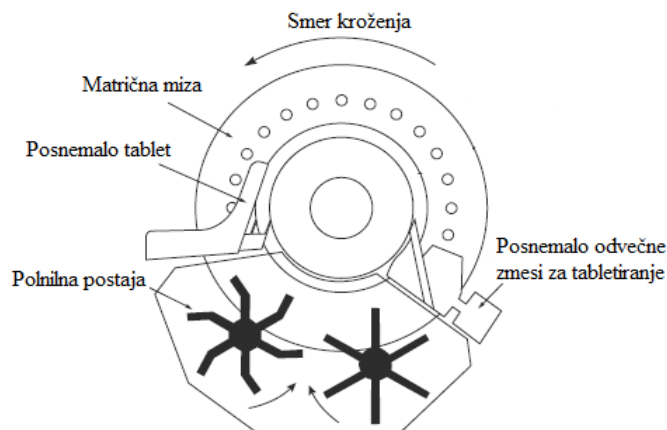
Pred izmetom tablete se zgornji pečat dvigne iz matrice in s tem odpravi silo, ki med stiskanjem deluje na tableto. Po delnem odmiku zgornjega pečata se dvigne tudi spodnji pečat in potisne tableto iz matrice. Med tableto in steno matrične vdolbine pride do trenja, kar zaznamo kot povišano silo izmeta tablete (4).

Za izdelavo tablet uporabljamo dve vrsti tabletirk. Tabletirko na udarec zaradi nizke kapacitete (do 200 tablet na minuto, torej 12000 na uro) uporabljamo zlasti na laboratorijskem nivoju ali za proizvodnjo manjših serij. Vsebuje en komplet tabletirnega orodja (zgornji, spodnji pečat in matrično vdolbino). Princip delovanja je predstavljen na sliki 1. Zmes za tabletiranje napolnimo v polnilni čolniček, ki je na matrični mizi in se giblje nad matrično vdolbino čez in nazaj. Ko je polnilni čolniček v položaju nad matrično vdolbino, jo tabletirna zmes napolni zaradi gravitacijskega pretoka zmesi. Nato se polnilni čolniček odmakne stran od matrične vdolbine in omogoči spuščanje zgornjega pečata, ki stisne zmes za tabletiranje. Sledi izmet tablete, po katerem polnilni čolniček odstrani tableto z matrične mize (3,5).



Slika 1: Stopnje stiskanja tablet na tabletirki na udarec.

Rotacijsko tabletirko (slika 2) oz. rotirko so zasnovali zato, da bi povečali proizvodno kapaciteto tablet. Tako imajo sodobne rotirke kapaciteto do 1,5 milijona tablet na uro, realno pa omogočajo izdelavo do 300000 tablet na uro. Na matrični mizi je več kompletov tabletirnega orodja, ki je razporejeno po obodu matrične mize. Matrična miza in kompleti pečatov med delovanjem naprave skupaj krožijo, tako da vsaki matrični vdolbini pripada svoj komplet pečatov. Ti se gibljejo vertikalno glede na nastavitev tirnic in kompresijskih valjev. Med stiskanjem tablete se pečata pomakneta drug proti drugemu in za razliko od tabletirke na udarec, oba stisneta tableto. Stacionarna polnilna postaja omogoča polnjenje tabletirne zmesi v matrične vdolbine. Rotirajoče lopatice v polnilni postaji prisilno polnijo tabletirno zmes, kar omogoča hitrejše polnjenje oz. izdelavo tablet iz zmesi s slabšimi pretočnimi lastnostmi. Posnemalo odstrani tableto z matrične mize (3,5).



Slika 2: Shema rotacijske tabletirke, pogled od zgoraj (5).

Instrumentacija tabletirke je zelo pomembna z vidika nadzora procesa tabletiranja in kakovosti tablet. Za spremljanje procesa moramo na specifične lokacije na tabletirki namestiti ustrezna tipala. To so t.i. pretvorniki, torej naprave ki pretvarjajo energijo iz ene oblike v drugo, npr. napetost v silo. Pretvorniki navadno merijo aplicirano silo, hitrost ali položaj pečata. Izmerjene signale je treba najprej ojačati, nato pa pretvoriti v digitalno obliko, v kateri meritve beležimo in analiziramo. Instrumentacija tabletirke na udarec je enostavnejša od instrumentacije rotacijske tabletirke, saj ni treba upoštevati rotacije matrične mize in s tem uvajati dragih telemetrijskih metod (6).

1.2 Metode izdelave tablet

Princip stiskanja je enak (tabletirka na udarec ali rotirka) pri vseh zmesih za tabletiranje, medtem ko se pripravljalni procesi med seboj razlikujejo. Za zmesi za tabletiranje z dobro pretočnostjo in stisljivostjo je najbolj primerno direktno tabletiranje, ki je najenostavnejše in vsebuje najmanj tehnoloških korakov. S pripravljalnim procesom granuliranja (suhe ali mokre) izboljšamo pretočnost zaradi povečanja velikosti delcev, zmanjšamo variiranje mase, izboljšamo homogenost, preprečujemo segregacijo, izboljšamo stisljivost in zmanjšamo prašenje. Oba procesa granulacije sta kompleksna in zahtevata več zaporednih tehnoloških korakov, vendar sta v primeru slabo pretočnih in stisljivih zmesi za tabletiranje neizbežna (preglednica I) (4).

Preglednica I: Tehnološki koraki izdelave tablet z vlažno granulacijo in direktnim tabletiranjem (4,7).

Vlažna granulacija	Direktno tabletiranje
Tehtanje	Tehtanje
Mešanje(zdravilna učinkovina, polnilo)	Mešanje (zdravilna učinkovina, polnilo, vezivo, itd)
Navlaževanje (vezivo, topilo)	/
Granulacija	/
Sušenje	/
Sejanje	/
Mešanje (drsila)	Mešanje (drsila)
Tabletiranje	Tabletiranje

1.2.1 DIREKTNO TABLETIRANJE

Direktno tabletiranje je enostaven in poceni proces izdelave tablet. Kot je opisano v preglednici I obsega le 4 korake: tehtanje, mešanje zdravilne učinkovine, polnila in drugih pomožnih snovi, primešanje drsil ter tabletiranje. Poleg nizkih stroškov izdelave zaradi manj tehnoloških operacij in manjše porabe energije, manj potrebne opreme in prostora ter krajšega časa izdelave tablet, je prednost direktnega tabletiranja tudi ta, da lahko tabletiramo na vodo in temperaturo občutljive zdravilne učinkovine, saj procesa vlaženja in sušenja nista potrebna kot pri granuliranju. Zaradi omejitve mase oz. prostornine tablet, ki jih še lahko zaužijemo, direktno tabletiranje ni primerno za visoko odmerne zdravilne učinkovine s slabo pretočnostjo in stisljivostjo. V tem primeru bi bila prostornina tablete prevelika, saj bi morali dodati velik delež polnila. Visoko odmerne zdravilne učinkovine z dobrimi lastnostmi za tabletiranje lahko stiskamo z direktnim tabletiranjem (askorbinska kislina, paracetamol), vendar je takšnih učinkovin malo. Slabost direktnega tabletiranja je možnost segregacije med mešanjem, transportom zmesi praškov in polnjenjem matrične vdolbine. Omejimo jo z uporabo zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi s primerljivimi gostotami in porazdelitvijo velikosti delcev ter z optimiziranim procesom mešanja (7).

Idealno polnilo, primerno za direktno tabletiranje, mora izpolnjevati naslednje zahteve glede fizikalnih in kemijskih lastnosti (3,7):

- Visoka stisljivost, povezave med delci ostanejo po prenehanju delovanja sile stiskanja;

- Dobre pretočne lastnosti, ki zagotovijo homogen pretok zmesi za tabletiranje in s tem ponovljivo polnjenje matričnih vdolbin (enakomernost mase tablet);
- Dobra sposobnost mešanja – izogibanje segregacije;
- Nizka občutljivost na drsila;
- Stabilnost – sposobnost, da ostanejo polnila fizikalno in kemijsko nespremenjena in ohranijo svoje lastnosti med shranjevanjem;
- Inertnost – ne pospešujejo fizikalnega ali kemijskega razpada zdravilne učinkovine ali pomožnih snovi med stiskanjem in shranjevanjem;
- Kompatibilnost z vsemi zdravilnimi učinkovinami in pomožnimi snovmi v formulaciji;
- Ne vplivajo na biološko uporabnost zdravilne učinkovine;
- Pospešujejo razpadnost farmacevtske oblike;
- Pospešuje sproščanje zdravilne učinkovine;
- Dostopnost na trgu;
- Nizka cena;
- Konstantna kakovost fizikalnih in fizikalno-mehanskih lastnosti vseh serij.

Posamezno polnilo navadno ne izpolnjuje vseh zgoraj navedenih lastnosti, zato v praksi uporabljamo kombinacije dveh ali več polnih. Pomembno je vedeti, da kombinacije polnil lahko na določeno lastnost vplivajo sinergistično ali antagonistično. Polnilom za direktno tabletiranje lahko z naslednjimi tehnološkimi postopki predobdelave izboljšamo lastnosti: sejanje, posebne tehnike kristalizacije, sušenje z razprševanjem, granuliranje, aglomeracija, oblaganje, dehidracija, hibridizacija, itd (7).

1.3 Preučevanje stisljivosti

Preučevanje stisljivosti je zelo pomembno, saj izdelava kakovostnih tablet temelji na ustrezni stisljivosti zmesi za tabletiranje (8). Izraz stisljivost lahko razdelimo na dve podpomenki, kompresibilnost in kompaktilnost.

Kompresibilnost je zmožnost zmanjševanja prostornine praška zaradi delovanja zunanje sile (9). Za preučevanje te lastnosti praškov se v praksi uporablja več različnih modelov, ki se imenujejo po njihovih izumiteljih, med najpogostejše rabljene spadata Heckelov (10) in Walkerjev model (11).

Kompaktibilnost je sposobnost praška, da se poveže v kompakte. Navadno jo opisujemo kot funkcijo mehanskih lastnosti tablete, torej njene natezne trdnosti, v odvisnosti od uporabljenega tlaka stiskanja (9).

1.3.1 KOMPRESIBILNOST

Mehanizmi, ki med aplikacijo sile na nasutje delcev pripomorejo k transformaciji nasutja v porozne kompakte, so različni.

Delci se po nasutju v matrično vdolbino uredijo z nasipno gostoto. V začetni fazi stiskanja, ko je tlak stiskanja nizek, pride do preurejanja nasutja delcev. To pomeni, da se delci premikajo v prazne prostore in se približajo. Pri določenem tlaku stiskanja trenje med delci prepreči nadaljnje gibanje in preurejanje. Ko tlak preseže mejni tlak elastičnosti, se prične elastična deformacija. Pri mejnem tlaku plastičnosti preide elastična deformacija v plastično. Medtem, ko je elastična deformacija reverzibilna, je plastična ireverzibilna. Pri dovolj visokem tlaku se delci lomijo oz. fragmentirajo, torej razpadejo na manjše delce. Ti nastali delci lahko zapadejo v ponoven cikel transformacije. Plastična deformacija poveča stično površino med delci in s tem možnost tvorbe vezi med delci v neposredni bližini, podobno tudi lomljenje delcev ustvarja čiste in gladke površine, sposobne tvorbe močnih povezav (12). Pri vseh materialih se zgoraj omenjeni mehanizmi prepletajo in nikoli ni prisotna le ena oblika deformacije. Dominanten mehanizem zmanjševanja prostornine delcev je odvisen od vrste materiala ter od temperature in hitrosti tabletiranja. Pri nižji temperaturi in hitrejšem polnjenju matrične vdolbine (hitrejše tabletiranje) je proces fragmentacije intenzivnejši (13). Praške lahko razdelimo v skupine glede na dominanten mehanizem zmanjševanja prostornine. Plastična deformacija je značilna zlasti za mikrokristalno celulozo (MCC), škrob in natrijev klorid, fragmentacija pa za kalcijev hidrofosfat dihidrat (DCPD) ter kristalno laktozo (13).

Pomembno je poudariti, da za nekatere materiale v farmacevtski industriji deformacija ni odvisna le od tlaka, temveč tudi od časa stiskanja (14). Vrsta snovi v farmacevtski industriji je podvržena viskoelastični deformaciji. Elastični materiali se v trenutku, ko apliciramo silo, deformirajo in se takoj po prenehanju delovanja sile vrnejo v prvotno stanje. Viskoelastični materiali se deformirajo postopoma ob aplikaciji in prenehanju delovanja sile (4).

1.3.1.1 Heckelova analiza

Heckelova analiza temelji na zmanjšanju poroznosti tablet v odvisnosti od sile stiskanja. Heckelov model (enačba 1) predpostavlja, da zmanjševanje poroznosti tablet od tlaka stiskanja sledi kinetiki prvega reda (10), torej tvori naravni logaritem poroznosti tablete od tlaka stiskanja linearno premico s Heckelovim koeficientom k :

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

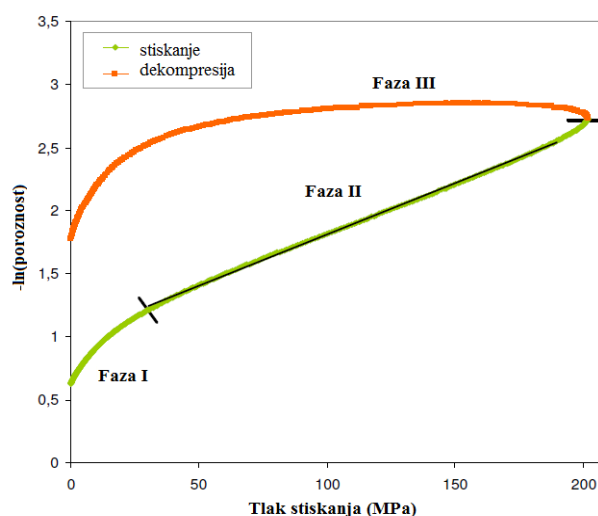
kjer je k Heckelov koeficient (naklon linearnega dela krivulje); A konstanta, ki predstavlja odsek na ordinatni osi; D relativna gostota tablete (razmerje med navidezno in pravo gostoto) pri tlaku P ; ε poroznost ($1 - D$).

Naklon k je kazalnik sposobnosti plastične deformacije delcev v zmesi med stiskanjem (15,16). Večja vrednost konstante k pomeni večjo plastično deformacijo proučevane zmesi. Obratna vrednost konstante (enačba 2) je mejni tlak plastične deformacije (P_y).

$$P_y = \frac{1}{k} \quad \text{/enačba 2/}$$

kjer je P_y najmanjši tlak, pri katerem pride do plastične deformacije med stiskanjem tablet.

Visoke vrednosti P_y pomenijo nedovzetnost proučevane snovi za plastično deformacijo in obratno pri nizkih vrednostih P_y . Snovi z večjo vrednostjo P_y se dominantno zgoščujejo z mehanizmom fragmentacije, snovi z manjšo vrednostjo pa s plastično deformacijo (12,9). Heckelov profil, ki je prikazan na sliki 3, lahko razdelimo na tri osnovna območja (8).



Slika 3: Primer Heckelovega profila s prikazanimi fazami stiskanja tablete (8).

Faza I (preurejanje delcev) predstavlja ukrivljen začetni del Heckelovega profila pri nizkem tlaku stiskanja, pri katerem prihaja v prvi fazi do preurejanja delcev in lomljenja krhkih aglomeratov. V naslednji fazi cikla stiskanja, fazi II, ko je tlak stiskanja že nekoliko višji, je dominantni mehanizem deformacije delcev plastična deformacija. Za plastično deformirajoče snovi je krivulja v fazi II linearna. Sledi dekompresijska faza III, kjer elastična relaksacija snovi povzroči povečanje poroznosti tablete zaradi porušanja nekaterih predhodno ustvarjenih vezi v kompaktu. Posledično se poslabšajo mehanske lastnosti tablet (manjša natezna trdnost), v skrajnih primerih pa lahko ob visoki elastičnosti materiala pride tudi do laminacije ali tvorbe kapic na izdelanih tabletah (17,18).

Stopnjo elastične deformacije lahko napovemo iz stopnje elastične relaksacije (ER), ki jo izračunamo kot relativno povečanje debeline tablete po končanem stiskanju (enačba 3) (7,19,20). Rezultate ER lahko najpreglednejše prikažemo na grafu v odvisnosti od tlaka stiskanja tablet.

$$ER = \frac{h-h_0}{h} \cdot 100 \quad \text{/enačba 3/}$$

kjer je ER indeks elastične relaksacije (%), h_0 debelina tablete v matrici ob največji tlačni obremenitvi (mm), h debelina tablete določen čas po izmetu iz matrice (mm).

Heckelovo analizo lahko izvedemo z dvema metodama: izvenmatrično (angl. out-die) in znotrajmatrično (angl. in-die). Izvenmatrična metoda opredeljuje poroznost tablet, stisnjenih pri različnih tlakih stiskanja, po izmetu tablete iz matrične vdolbine. Z izmerjenim premerom in debelino tablet lahko izračunamo njeno relativno gostoto in poroznost. Znotrajmatrično metodo lahko izvedemo le s pomočjo senzorjev odmika na tabletirki, ki v kratkih časovnih intervalih spremljajo višino stolpca praška v matrični vdolbini v odvisnosti od tlaka stiskanja. Na podlagi teh instrumentalnih podatkov izračunamo poroznost tablete med samim stiskanjem. Z izdelavo ene tablete pridobimo celoten profil stiskanja (12,14).

Zunajmatrična metoda je dolgotrajnejša, saj zahteva obsežno eksperimentalno delo. Za vsako stisnjeno tableto dobimo eno točko in ne celotnega profila stiskanja. Torej je za izdelavo celotnega profila treba stisniti večje število tablet pri različnih tlakih stiskanja. Za razliko od znotrajmatrične metode, zunajmatrična upošteva vpliv elastične relaksacije po izmetu tablete iz matrične vdolbine in zato daje boljšo oceno plastičnosti (12,14).

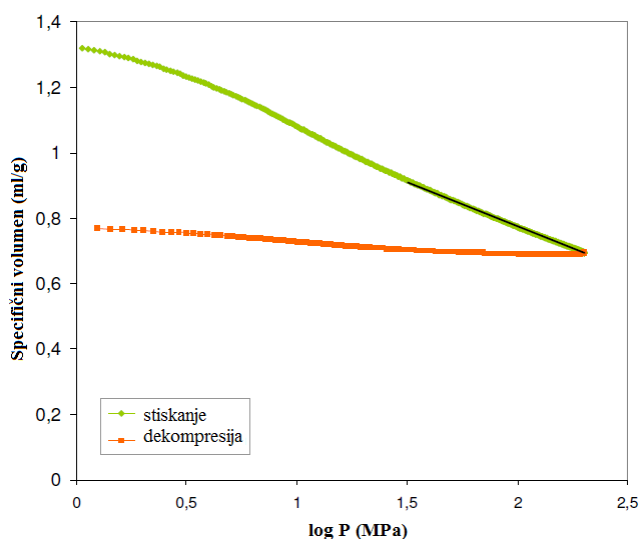
1.3.1.2 Walkerjeva analiza

Walkerjeva analiza prikazuje linearno odvisnost specifičnega volumna tablete, ki pove, kolikšno prostornino zasede enota mase snovi, od logaritmirane vrednosti tlaka stiskanja tablete. Opišemo ga z enačbo 4 (11,21):

$$V' = w' \cdot \log P + V_{sp}' \quad \text{/enačba 4/}$$

kjer je V' specifični volumen tablete; w' Walkerjev koeficient (naklon krivulje); V_{sp}' specifični volumen pri tlaku stiskanja 1 MPa.

w' opisuje zmanjšanje volumna tablete pri desetkratnem povečanju tlaka stiskanja. Navadno se za primerjavo kompresibilnosti snovi uporablja pozitivni 100-kratnik vrednosti w' . S tem predstavimo zmanjšanje volumna v odstotkih ob povečanju tlaka za 10-krat. Območje linearnega dela krivulje na Walkerjevem profilu (slika 4) je videti ožje kot na Heckelovem profilu, vendar je zaradi logaritemske transformacije tlaka stiskanja linearno območje pri obeh modelih približno enako (8,21).



Slika 4: Primer Walkerjevega profila (8).

Podobno kot pri Heckelu je w' merilo plastičnosti stiskane zmesi. Visoka vrednost w' je značilna za plastične snovi, saj se volumen praška hitreje zmanjšuje ob povišanju tlaka stiskanja. Nizka vrednost je značilna bolj za neplastične snovi, ki zmanjšujejo svoj volumen dominantno prek mehanizma fragmentacije (8).

1.3.2 KOMPAKTIBILNOST

Delci v kompaktnosti se med seboj povezujejo z delovanjem različnih vezi. Glavni mehanizmi preko katerih se delci povezujejo med seboj so (13,22):

- 1) Snovni mostički;
- 2) Privlačne sile;
- 3) Mehansko zagozdenje.

Snovni mostički so povezave delcev na nivoju atomov. Do njihovega nastanka pride zaradi sintranja oz. taljenja v pogojih visokega lokalnega tlaka na stičnih površinah. Po strjevanju taline nastane trden snovni mostiček, v katerem atome povezujejo homo- ali heteropolarne kovalentne ali ionske vezi. Te vezi so močne in delujejo na kratkih razdaljah (13,23).

Medmolekulske privlačne sile so fizikalne sile med delci, ki jih delimo na vodikove, Van der Waalove ali elektrostatske vezi. Delujejo na večjih razdaljah (100-1000 Å) a so šibkejši narave kot snovni mostički. Elektrostatske sile so posledica stalnega (npr. ionska vez) ali trenutnega naboja na molekuli. Delci s polarno površino navadno vsebujejo adsorbirano plast vode na površini, ki omogoča enakomerno porazdelitev naboja po celotni površini. Elektrostatske sile so pomembne tudi v pripravljalnih procesih pred tabletiranjem. Med mešanjem pride do trkov delcev med seboj. V primeru, da so ti delci popolnoma suhi in ne vsebujejo adsorbirane plasti vode, pride ob vsakem trku delcev do prenosa elektronov. Ker je število trkov med mešanjem veliko, je površna delca nabita, nastali privlak ali odboj pa imenujemo triboelektrična sila. Posledica triboelektričnih sil v binarnih zmesih je povečanje nasipne gostote in poslabšanje pretočnih lastnosti, saj so delci obeh komponent zmesi različno nabiti in se zato med seboj privlačijo, hkrati pa tudi omogočajo nastanek urejenih zmesi (13,23).

Delci s polarnimi skupinami na površini lahko tvorijo tudi vodikove vezi. V primeru adsorbirane plasti vode na polarni površini delcev se ob kontaktu delcev tvori skupna plast vode, ki z vodikovimi vezmi povezuje delca. Suhi in okrogli delci imajo premajhno stično površino za vzpostavitev zadostnega števila vodikovih vezi za močno povezavo. Po tabletiranju se kontaktna površina lahko poveča, s tem pa se poveča verjetnost za nastanek vodikovih vezi (13,23).

Van der Waalove sile, ki so posledica induciranih električnih dipolov, nastanejo med nepolarnimi regijami molekul. To so šibke vezi, ki delujejo na kratkih razdaljah in so

najpomembnejše medmolekulske interakcije, ki držijo tableto skupaj po prenehanju obremenitve (24).

Mehansko zagozdenje in rotiranje delcev je odvisno od oblike in strukture površine delcev. Bolj kot je hrapava površina in manj pravilnih oblik so delci, večja je verjetnost zagozditve delcev. Materiali, katerih dominantni mehanizem povezovanja je mehansko zagozdenje, zahtevajo visoke sile stiskanja in imajo nizko trdnost (13).

Interakcije med delci so ključnega pomena pri nastajanju tablete, hkrati pa so pomembne tudi med pripravljalnimi tehnološkimi procesi, ker določajo pretočne lastnosti, nasipno in zbito gostoto, obnašanje med mešanjem in granuliranjem (13).

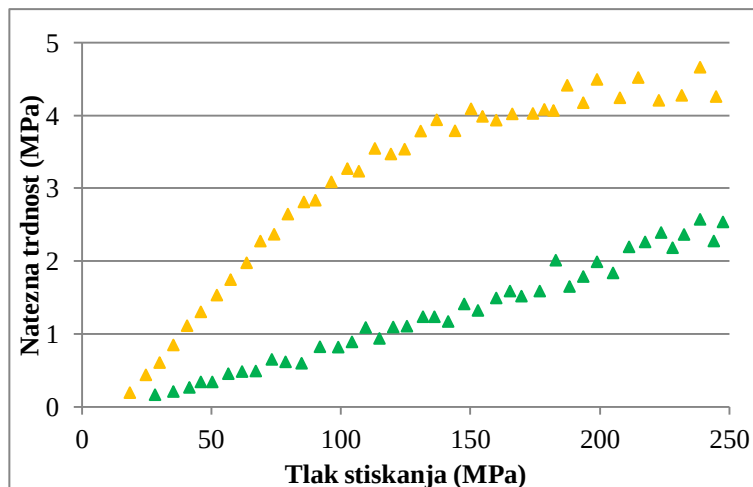
Da lahko tablete nepoškodovane prestanejo vse procese, ki sledijo tabletiranju, morajo imeti ustrezno trdnost. Mehansko so obremenjene zlasti med procesom pakiranja. Poleg tega trdnost tablete vpliva na njeno krušljivost in razpadnost. Mehansko moč tablet določa sila, ki je potrebna za lomljenje tablete v horizontalni smeri. Trdnost tablete je odvisna od njene velikosti pri določenem tlaku stiskanja, zato jo navadno normaliziramo na njene dimenzije kar imenujemo natezna trdnost - σ . Za izračun natezne trdnosti okroglih tablet z ravnimi ploskvami uporabljamo enačbo 5 (8,20).

$$\sigma = \frac{2 \cdot H}{\pi \cdot d \cdot h} \quad \text{/enačba 5/}$$

kjer je H trdnost tablete; d premer tablete; h debelina tablete.

Kompaktibilnost lahko kvantificiramo na različne načine. Najenostavnejši način je enotočkovna ocena, pri kateri določimo minimalni tlak stiskanja, ki je potreben za nastanek tablete ustrezne trdnosti. Natezno trdnost lahko izračunamo tudi pri poljubnem tlaku ali poroznosti. Ker poroznosti ne moremo direktno izmeriti že med tabletiranjem, je enostavneje prikazati odvisnost natezne trdnosti od tlaka stiskanja. Tak diagram imenujemo kompaktibilnostni profil (slika 5) in ima po svoji naravi sigmoidno obliko. Najpomembnejši je linearni del profila, saj prikazuje sposobnost povečevanja natezne trdnosti v odvisnosti od tlaka stiskanja. Kompaktibilnost snovi opišemo z naklonom linearne delu krivulje (C_p), ki omogoča tudi primerjavo mehanske trdnosti različnih snovi (8). Iz slike 5 je razvidno, da je material, označen z oranžno barvo, bolj kompaktibilen kot zeleno označen. To potrjuje dejstvo, ki ga lahko razberemo iz

kompaktibilnostnega profila, da je natezna trdnost materiala, označenega oranžno, pri istem tlaku stiskanja večja kot pri materialu, označenem zeleno.



Slika 5: Primer kompaktibilnostnega profila za boljše (oranžna) in slabše (zeleno) kompaktibilni material.

1.4 Časovna odvisnost stisljivosti polnil za direktno tabletiranje

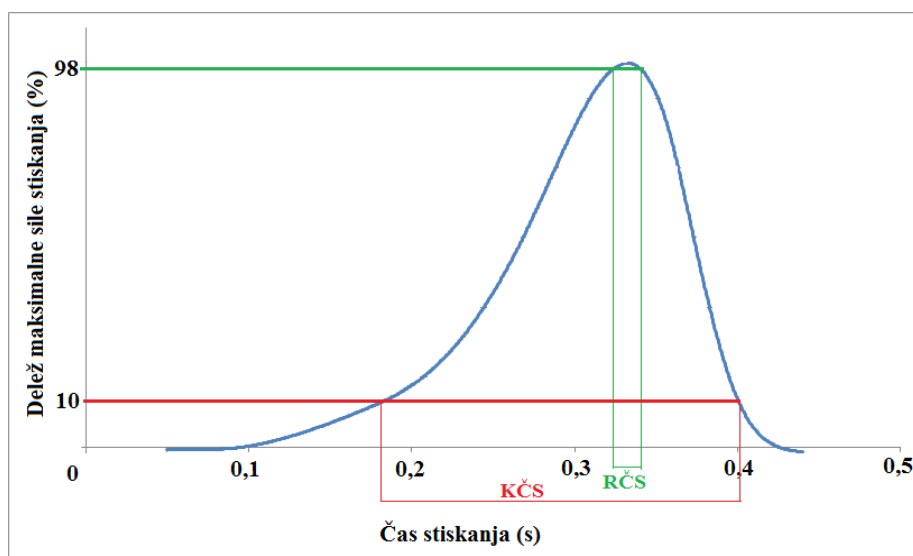
S stališča težav pri tabletiranju je v razvojni fazi najbolj kritičen korak povečevanja serij (angl. scale-up). Medtem ko so v laboratorijski fazi izdelane serije majhne, na pilotni in industrijski ravni le-te povečamo, kar zahteva tudi spremembo procesnih parametrov. Navadno povečamo hitrost tabletiranja (25). Da bi se izognili težavam, je med drugim treba dobro preučiti vpliv hitrosti tabletiranja na stisljivost pomožne snovi za direktno tabletiranje. Pri tem je treba biti pozoren na vrsto preučevanega materiala in glavni način deformacije. Značilni predstavnik polnila za direktno tabletiranje z izrazito plastično deformacijo je mikrokristalna celuloza (MCC), s fragmentacijo kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (DCPD) in kombinacijo obeh laktoza, npr. sušena z razprševanjem (SD-lak), kar potrjujejo tudi rezultati dosedanjih raziskav (preglednica II).

Preglednica II: Rezultati Heckelove analize, Walkerjevega modela in ER znanih polnil za direktno tabletiranje (8,26,27).

Vrsta polnila	Heckelova analiza P_y (MPa)	Walkerjev model w' (%)	Značilna deformacija	Povprečni indeks elastične deformacije ER (%)
MCC	96,6	38,9	plastična	7,9
SD-lak	185,2	23,2	plastična in fragmentacija	4,7
DCPD	291	19,8	fragmentacija	4,7

Iz preglednice je razvidno, da imajo plastično deformirajoče snovi izrazitejšo viskoelastično deformacijo (ER). Ker je ta lahko časovno odvisna, hitrost tabletiranja izrazito vpliva na stisljivost takšnega materiala. Po drugi strani fragmentirajoče snovi nimajo izrazite časovno odvisne viskoelastične deformacije, zato niso občutljive na hitrost tabletiranja (28, 29).

S spreminjanjem hitrosti tabletiranja vplivamo na čas, ko sta oba pečata na tabletirki v stiku s tabletirno zmesjo ter posledično tudi na materiale s prisotno časovno odvisno viskoelastično deformacijo. Ločimo lahko med dvema uveljavljenima izrazoma, ki omogočata primerjavo omenjenega časa pri posamezni hitrosti tabletiranja, in sicer kontaktni čas stiskanja (KČS) in rezidualni čas stiskanja (RČS). Kontaktni čas stiskanja predstavlja čas, ko je izmerjena sila na zgornjem pečatu nad 10 % maksimalne sile (6). Rezidualni čas stiskanja je čas, ko je izmerjena sila na zgornjem pečatu nad 98 % maksimalne sile (slika 6). Pri večji hitrosti tabletiranja sta obe vrednosti krajši kot pri manjši hitrosti tabletiranja. Podaljšamo ju lahko z vpeljavo podaljšanega rezidualnega časa stiskanja (angl. dwell time), ki med tabletiranjem dodatno zadrži zgornji pečat v najnižji poziciji.



Slika 6: Grafični prikaz kontaktnega (KČS) in rezidualnega (RČS) časa stiskanja.

2 NAMEN DELA

Glavni cilj vseh industrijskih panog je v čim krajšem času izdelati čim več kakovostnega izdelka. Tako je tudi v farmacevtski industriji, kjer med drugim hitrost stiskanja posamezne tablete določa čas, potreben za izdelavo serije zdravila. S tem namenom želimo v magistrski nalogi preučiti vpliv hitrosti tabletiranja na stisljivost zmesi za tabletiranje s polnili za direktno tabletiranje. Hkrati bomo ovrednotili tudi viskoelastične lastnosti posameznega polnila ter ugotoviti njihov vpliv na mehanske lastnosti izdelanih tablet. Pred tem bomo iste parametre opazovali tudi s stališča spremembe mase tablet.

Za pripravo zmesi za tabletiranje bomo uporabili tri različna polnila za direktno tabletiranje, vsakega z značilnim mehanizmom zmanjševanja prostornine nasutja. Mikrokristalna celuloza (MCC) je predstavnik polnila z značilno plastično deformacijo, kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (DCPD) s fragmentacijo, laktoza, sušena z razprševanjem (SD-lak), pa predstavnik kombinacije plastične deformacije in fragmentacije. Posameznemu polnilu bomo dodali minimalno količino suhega veziva in drsila.

Pogoj za zagotavljanje uspešnega procesa tabletiranja je dobra pretočnost in stisljivost zmesi za tabletiranje. Pretočne lastnosti bomo ovrednotili s pretočnim časom, Carrovim indeksom in Hausnerjevim razmerjem. Osnovne fizikalno-kemijske lastnosti posameznih polnil in zmesi za tabletiranje bomo pridobili z vrednotenjem porazdelitve velikosti delcev s sejalno analizo, prave gostote in izgube mase pri sušenju.

Za študij kompresibilnosti bomo uporabili izvenmatrično Heckelovo in Walkerjevo analizo. Kompaktibilnost in s tem mehanske lastnosti izdelanih tablet bomo ocenjevali s pomočjo kompaktibilnostnega profila (natezna trdnost v odvisnosti od tlaka stiskanja), elastičnost polnil za direktno tabletiranje pa z indeksom elastične relaksacije (ER).

3 MATERIALI IN METODE

3.1 Materiali

Pri eksperimentalnem delu smo uporabili tri različna polnila: mikrokristalno celulozo (MCC), laktozo, sušeno z razprševanjem (SD-lak) in kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (DCPD). Kot vezivo smo v formulaciji uporabili kopovidon, kot drsilo pa magnezijev stearat. Snovi, uporabljene pri eksperimentalnem delu so prikazane v preglednici III.

Preglednica III: Snovi, uporabljene pri eksperimentalnem delu.

Snov	Komercialno ime in tip	Proizvajalec	Vrsta pomožne snovi
MCC	Avicel PH 200 [®]	FMC Biopolymer (ZDA)	polnilo
SD-lak	SuperTab 14 SD [®]	DFE pharma (NEM)	polnilo
DCPD	DI-TAB [®]	Innophos (ZDA)	polnilo
kopovidon	Kollidon VA 64 [®]	BASF (Nemčija)	suho vezivo
magnezijev stearat	Ligastar MG 700 [®]	PETER GREVEN (ZDA)	drsilo, antiadheziv

Ključne lastnosti uporabljenih polnil za direktno tabletiranje so prikazane v preglednici IV.

Preglednica IV: Ključne lastnosti uporabljenih polnil za direktno tabletiranje (30,31,32,33).

Oznaka polnila	Molekulska masa (g/mol)	Prava gostota (g/cm ³)	Povprečna velikost delcev (μm)
MCC	Odvisna od stopnje polimerizacije 342,30	1,512-1,668	≈ 180
SD-lak	(amorfna/anhidrid) 360,31 (monohidrat)	1,544	≈ 100
DCPD	172,1	2,31	≈ 180

3.1.1 MIKROKRISTALNA CELULOZA

MCC je delno depolimerizirana celuloza v obliki praška bele barve, brez vonja in okusa. Posamezni prašni delci so porozni kristali različnih velikosti, komercialno je dostopna v oblikah z različnimi velikostmi delcev (30,34). Uporabljamo jo kot polnilo v procesih direktnega tabletiranja in mokre granulacije, delno pa opravlja tudi vlogo veziva, razgrajevala in drsila. Ima status GRAS (splošno znano kot varna pomožna snov) (30). Kemijska formula je $C_{6n}H_{10n+2}O_{5n+1}$ (30).

MCC se pri nizkih silah stiskanja elastično deformira, pri nadaljnjem povečevanju sile pa se delci deformirajo predvsem plastično. Kompaktibilnost MCC je odvisna predvsem od vsebnosti vlage. Pri 7,3 % vsebnosti vode je kompaktibilnost najboljša. Z zmanjševanjem

deleža vode se kompaktilnost poslabša zaradi zmanjšane števila vodikovih vezi, s tem pa se poveča verjetnost tudi za nastanek kapic in laminacijo tablet. MCC ima zaradi nizke nasipne gostote in široke porazdelitve velikosti delcev sposobnost, da veže specifično količino zdravilne učinkovine v tableti (7).

3.1.2 LAKTOZA SUŠENA Z RAZPRŠEVANJEM

SD-lak, najdemo v obliki kristalnih delcev praška, ki je bele ali skoraj bele barve, brez vonja in rahlo sladkega okusa. Navadno je sestavljena iz 80-90 % α -laktoze monohidrata ($C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$) in 10-20 % amorfne laktoze ($C_{12}H_{22}O_{11}$) (30). Izdelujejo jo tako, da fino mleto laktozo suspendirajo v vodi. Tako nastalo suspenzijo sušijo z razprševanjem, pri tem pa nastanejo sferični aglomerati (35).

V farmacevtskih formulacijah za direktno tabletiranje SD-lak opravlja predvsem vlogo polnila, deloma tudi veziva in drsila (30). Glavni mehanizem deformacije sta fragmentacija kristalnih območij in plastična deformacija amorfni delov v aglomeratu, torej gre za kombinacijo lomljenja in plastične deformacije (7).

3.1.3 KALCIJEV HIDROGENFOSFAT DIHIDRAT

DCPD, z molekulsko formulo $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$, je bel ali skoraj bel kristalen prašek, brez vonja in okusa (30,36). V farmacevtskih izdelkih ga uporabljamo kot polnilo ali kot vir kalcija v prehranskih dopolnilih (30). Je najpogostejša anorganska pomožna snov za direktno tabletiranje (4).

Polnilo je primerno za direktno tabletiranje predvsem zaradi dobrih pretočnih lastnosti. Material do okoli 80 % relativne zračne vlage ni higroskopen. Dominanten način zmanjševanja volumna ob stiskanju je fragmentacija. Mehanske lastnosti tablet, kot na primer natezna trdnost, se z dodatkom drsil bistveno ne spreminjajo (4).

3.2 Naprave

Pri laboratorijskem delu smo uporabili naslednje naprave:

- Tehnica, GH-300-EC (320 g, 0,1 mg), A&D Instruments, Velika Britanija;
- Tehnica, Sartorius BP1200 (1200 g, 0,01 g), Nemčija
- Laboratorijski 3D mešalnik, Bioengineering Inversina 1,5 L posoda iz nerjavnega jekla, Švica
- Sejalnik, Retsch AS 200 basics, Nemčija
- Naprava za ugotavljanje zbitega volumna, VanKel model 50-1100, North Carolina, ZDA
- Termo-gravimetrična tehnica, Büchi moisture analyser B-302, Švica
- Naprava za merjenje krušljivosti, TAR10, Erweka, Nemčija
- Helijev piknometar, AccuPyc 1330, Micrometritics, Norcross, ZDA
- Tabletirka, Killian SP300, IMA, Nemčija
- Mikrometer, serija 103-137, Mitutoyo, Japonska (0-25 mm, 0,01 mm)
- Naprava za merjenje trdnosti, VK 200, tablet hardness tester, Vanderkamp, New Jersey, ZDA

3.3 Metode dela

3.3.1 VREDNOTENJE POLNIL

Prava gostota

Pravo gostoto smo ugotovili s helijevim piknometrom (AccuPyc 1330, Micrometritics, Norcross, ZDA), ki je vsakemu vzorcu trikrat izmeril prostornino in izračunal pravo gostoto ter povprečje pravih gostot treh meritev. Rezultate smo podali v g/cm^3 .

Izguba vlage pri sušenju

Izgubo vlage pri sušenju (IPS) smo ugotovili s pomočjo termo-gravimetrične tehtnice (Büchi moisture analyser B-302). Natehtali smo 3-4 g posameznega vzorca. MCC in SD-lak smo sušili 15 min pri 85 °C, DCPD pa 30 min pri 105 °C (vse do konstantne mase). Naprava je rezultat avtomatsko podala v odstotkih izgubljene mase.

Nasipna in zbita gostota

V 100 mL merilni valj smo natehtali toliko polnila, da je bil nasipni volumen med 80 in 90 mL in odčitali nasipni volumen (ocena na 1 decimalno mesto natančno), ter merilni valj pokrili. Na napravi za ugotavljanje zbitega volumna (VanKel, model 50-1100) smo merilni valj stresali s 1250 udarci. Po stresanju smo ugotovili zbiti volumen. Vsako meritev smo opravili v treh paralelkah.

Iz natehtane mase in odčitane volumna smo izračunali nasipno (enačba 6) oziroma zbito (enačba 7) gostoto ter za vsak vzorec ugotovili povprečno vrednost in standardno deviacijo.

$$\rho_{na} = \frac{m}{V_{na}} \quad \text{/enačba 6/}$$

kjer je ρ_{na} nasipna gostota (g/cm^3); m natehta vzorca (g); V_{na} nasipni volumen (mL).

$$\rho_{zb} = \frac{m}{V_{zb}} \quad \text{/enačba 7/}$$

kjer je ρ_{zb} zbita gostota (g/cm^3); V_{zb} zbiti volumen (mL).

Z namenom opredelitve pretočnih lastnosti smo s pomočjo nasipne in zbite gostote izračunali Carrov indeks (enačba 8) in Hausnerjevo razmerje (enačba 9).

$$CI = \frac{\rho_{zb} - \rho_{na}}{\rho_{zb}} \cdot 100 \quad \text{/enačba 8/}$$

kjer je CI Carrov indeks (%).

$$H = \frac{\rho_{zb}}{\rho_{na}} \quad \text{/enačba 9/}$$

kjer je H Hausnerjevo razmerje.

Porazdelitev velikosti delcev

S sejalnikom (Retsch AS 200 basics, Nemčija) smo 15 minut presejali 100 g vzorca pri amplitudi 40. Uporabili smo sita velikosti 45, 63, 125, 180, 250, 355 in 500 μm . Posamezna sita smo stehali pred in po sejalni analizi. Deleže posameznih frakcij smo izračunali s pomočjo razlike v masi polnih in praznih sit.

Pretočni čas

V zaprt lij smo stresli 100 g vzorca. Izmerili smo čas, potreben, da ves vzorec steče iz lija. Postopek smo ponovili petkrat ter izračunali povprečni čas (na desetinko sekunde natančno) in standardno deviacijo. Če je bilo treba, smo z enakomernim udarjanjem s stekleno palčko po liju izboljšali pretočnost polnila.

3.3.2 PRIPRAVA ZMESI ZA TABLETIRANJE

Zmesi za direktno tabletiranje smo pripravili iz treh različnih polnil. Vsakemu izmed njih smo dodali ustrezno količino suhega veziva (Kollidon VA64[®]) in drsila (magnezijev stearat), kar je prikazano v preglednici V.

Preglednica V: Količinska sestava posameznih zmesi za tabletiranje.

Oznaka zmesi	Vrsta polnila	Delež polnila (%)	Delež veziva (%)	Delež drsila (%)
MCC zmes	Avicel PH 200 [®]	99,0	0,50	0,50
SD-lak zmes	SuperTab 14 SD [®]	99,0	0,50	0,50
DCPD zmes	DI-TAB [®]	98,75	0,50	0,75

Posamezno zmes smo pripravili tako, da smo natehtali (tehtnica BP 1200, Sartorius) ustrezno količino polnila ter suhega veziva. Natehtani prašek smo združili v 1,5 L posodo iz nerjavnega jekla za mešanje v mešalniku s posebnim tridimenzionalnim gibanjem. Zmes smo mešali 5 minut pri hitrosti vrtenja mešalnika 60 obratov na minuto (nastavitev stopnje mešalnika na 4,5/10). Med tem smo natehtali ustrezno količino drsila in jo po končani prvi fazi mešanja dodali v mešalno posodo ter mešali še 2 minuti pri enakih pogojih. Kadar smo zaradi zagotavljanja ustrezne ponovljivosti rezultatov potrebovali večjo količino zmesi za tabletiranje, smo zmes pripravili v dveh korakih. V prvem koraku smo pripravili dvakrat po 400 g posamezne zmesi po enakem postopku, kot je opisan zgoraj. V drugem koraku smo obe polovici združili v ustrezno velik plastični vsebnik, da je zmes napolnila med 1/2 in 2/3 vsebnika. Nato smo vsebnik zaprli in ga ročno, enakomerno stresali eno minuto. Tako pripravljene zmesi smo vsaj 24 ur pred vrednotenjem in tabletiranjem shranjevali v eksikatorju, v katerem smo uravnavali relativno zračno vlažnost z nasičeno raztopino soli magnezijevega nitrata heksahidrata, ki pri sobnih pogojih (20-25 °C) zagotavlja relativno zračno vlažnost med 52,9 in 54,4 % (37).

3.3.3 VREDNOTENJE ZMESI ZA TABLETIRANJE

Zmesi za tabletiranje smo po 24 h shranjevanju v kontroliranih pogojih vrednotili po enakih postopkih kot čista polnila, postopki so opisani zgoraj (prava gostota, izguba vlage pri sušenju, nasipna in zbita gostota, porazdelitev velikosti delcev, pretočni čas).

3.3.4 TABLETIRANJE

Iz predhodno pripravljenih zmesi za tabletiranje, ki smo jih vsaj 24 ur pred tabletiranjem shranjevali v eksikatorju z regulirano relativno zračno vlažnostjo, smo stiskali tablete v serijah. Tabletiranje je potekalo tako, da smo na tabletirki (Killian SP300, IMA, Nemčija) najprej nastavili hitrost tabletiranja in položaj spodnjega pečata, s katerim smo dosegli ustrezno maso tablet. S premikanjem zgornjega pečata smo poiskali najnižji tlak stiskanja (5-15 MPa), pri katerem so bile tablete dovolj mehansko trdne za vrednotenje. Pri tem tlaku smo stisnili prvo tableto. V vsaki seriji smo stisnili 40 tablet, zato smo vsako naslednjo tableto stisnili pri 6-7 MPa višjem tlaku. Maksimalni tlak stiskanja je bil 250 MPa. Vsako tableto smo previdno oštevilčili z grafitnim svinčnikom in poleg položaja zgornjega in spodnjega pečata (mm) izpisali maksimalno silo na zgornjem in spodnjem pečatu (kN) ter silo izmeta tablete (N). Tablete smo stisnili ravnim Euro B pečatom premera 12 mm, brez zaobljenega roba. Vsako serijo smo stiskali po enakem postopku, serije so se med seboj razlikovale po masi tablet, hitrosti tabletiranja in rezidualnem času stiskanja (RČS). Izdelane serije tablet so prikazane v preglednici VI.

Preglednica VI: Prikaz izdelanih serij tablet.

Oznaka zmesi	Masa (mg) pri hitrosti stiskanja 15 tbl/min			Hitrost tabletiranja (tbl/min)					Rezidualni čas stiskanja (s)			
	400	600	800	20	30	40	50	60	20 tbl/min		40 tbl/min	
MCC zmes	+	+	+	+	+	+	+	+	1	2	1	2
SD-lak zmes	+	+	+	+	+	+	+		1	2	1	2
DCPD zmes	+	+	+	+	+	+	+		1	2	1	2

Tablete za preučevanje vpliva dinamike tabletiranja iz zmesi za tabletiranje s polnilom MCC smo izdelovali ob različnih dneh in dobili variabilne rezultate. Ob ponovitvi tabletiranja te serije smo znižali maksimalni tlak tabletiranja na 160 MPa (25 tablet v seriji). Z namenom zmanjšanja variabilnosti rezultatov pri tej in ostalih zmesih smo čim več ponovljenih serij tabletirali v istem dnevu.

Na instrumentirani tabletirki (Killian SP300, IMA, Nemčija) smo opravili meritve podatkov. S pomočjo programa MS 2000 (Killian IMA, Köln, Nemčija) smo za dva cikla stiskanja tablete izmeril čas (s), silo na zgornjem pečatu (kN), silo na spodnjem pečatu (kN), silo izmeta (N) in odmik zgornjega pečata (mm). Pridobljene podatke smo uporabili za ugotavljanje kontaktnega in rezidualnega časa stiskanja tablet.

3.3.5 VREDNOTENJE TABLET

Tablete smo shranili v eksikatorju z nadzorovano temperaturo in relativno vlažnostjo ter jih vrednotili 24 h po izdelavi.

Ugotavljanje mase tablet

Tablete smo stehali na precizni tehtnici (GH-300-EC, A&D Instruments) na 0,1 mg natančno.

Ugotavljanje debeline in premera tablet

S pomočjo mikrometra (Mitutoyo, Japonska, serija 103-137) smo vsaki tableti izmerili debelino in premer na 0,005 mm natančno.

Ugotavljanje trdnosti tablet

Tabletam smo izmerili trdnost s pomočjo naprave za merjenje trdnosti (VK 200, Vanderkamp, New Jersey, ZDA). Zaradi majhne debeline 400 mg tablet, izdelanih iz polnila DCPD, smo uporabili distančnik, ki je tableto dvignil in omogočil merjenje trdnosti (slika 7).



Slika 7: Prikaz uporabe distančnika (rdeče barve) pri merjenju trdnosti tablet izdelanih iz polnila DCPD.

Vrednotenje stisljivosti polnil

Z namenom vrednotenja kompresibilnosti s pomočjo izvenmatrične Heckelove in Walkerjeve analize smo na podlagi izmerjenih parametrov tabletiranja in lastnosti tablet opravili serijo izračunov, ki so nas pripeljali do rezultatov (preglednica VII, enačbe 10-17). Mehanske lastnosti tablet opišemo s kompaktilnostnim profilom, za katerega

potrebujemo natezno trdnost (preglednica VII, enačba 18). Elastičnost zmesi za tabletiranje opredelimo z indeksom elastične relaksacije (preglednica VII, enačbi 19-20).

Preglednica VII: Enačbe za izračun in oceno kompresibilnosti, kompaktilnosti in elastičnosti zmesi za tabletiranje.

Heckelov model (10)		
<u>Prostornina tablete</u> /enačba 10/	$V_{tab} = \pi \cdot \left(\frac{d}{20}\right)^2 \cdot \frac{h}{10}$	V_{tab} ...prostornina tablete (cm ³) d ...premer tablete (mm) h ...debelina tablete (mm)
<u>Gostota tablete</u> /enačba 11/	$\rho_{tab} = \frac{m}{1000 \cdot V_{tab}}$	ρ_{tab} ...gostota tablete (g/cm ³) m ...masa tablete (mg)
<u>Poroznost tablete</u> /enačba 12/	$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{tab}}{\rho_{prava}}$	ε ...poroznost tablete (%) ρ_{prava} ...prava gostota tablete (g/cm ³) P ...maksimalni tlak stiskanja tablete (MPa)
<u>Tlak stiskanja</u> /enačba 13/	$P = \frac{F_{zg} \cdot 1000}{S_{pečat}}$	F_{zg} ...maksimalna sila na zgornjem pečatu (kN) $S_{pečat}$...površina pečata (mm ²)
<u>Heckelova enačba</u> /enačba 14/	$-\ln \varepsilon = \ln \left(\frac{1}{(1-D)} \right) = k \cdot P + A$	k -Hecklova konstanta (naklon krivulje) A -konstanta, ki predstavlja odsek na ordinatni osi
<u>Mejni tlak plastične deformacije</u> /enačba 15/	$P_y = \frac{1}{k}$	
Walkerjev model (11)		
<u>Walkerjeva enačba</u> /enačba 16/	$V' = w' \cdot \log P + V_{sp}'$	V' ...specifični volumen tablete (cm ³ /g) w' ...Walkerjev koeficient (naklon krivulje) V_{sp}' ...specifični volumen pri tlaku stiskanja 1 MPa
<u>Specifični volumen tablete</u> /enačba 17/	$V' = \frac{V_{tab} \cdot 1000}{m}$	
Mehanske lastnosti (20)		
<u>Natezna trdnost</u> /enačba 18/	$\sigma = \frac{2 \cdot H}{\pi \cdot d \cdot h}$	σ ...natezna trdnost (MPa) H ...trdnost tablete (N)
Indeks elastične relaksacije (8,20)		
<u>Indeks elastične relaksacije</u> /enačba 19/	$ER = \frac{h - H_o}{H_o} \cdot 100$	ER ...indeks elastične relaksacije (%) H_o ...debelina tablete v matrici ob največji tlačni obremenitvi (mm) x_{sp} ...odmik spodnjega pečata (mm) F_{sp} ...največja sila na spodnjem pečatu (kN)
<u>Debelina tablete pri največji tlačni obremenitvi</u> /enačba 20/	$H_o = x_{sp} + (F_{sp} \cdot def_{sp}) - x_{zg} - (F_{zg} \cdot def_{zg})$	def_{sp} ...deformacija zgornjega pečata (0,00566 mm/kN) (13) x_{zg} ...odmik zgornjega pečata (mm) F_{zg} ...največja sila na zgornjem pečatu (kN) def_{zg} ...deformacija zgornjega pečata (0,00460 mm/kN)

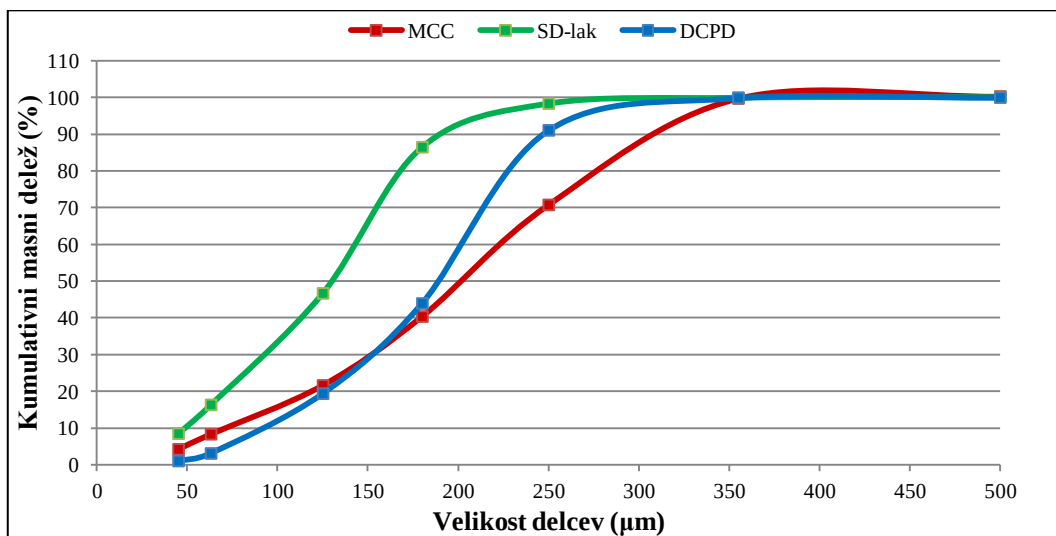
4 REZULTATI IN RAZPARAVA

4.1 Vrednotenje polnil in zmesi za tabletiranje

Vrednotenje čistih polnil nam je omogočilo primerjavo le-teh s pripravljenimi zmesmi za tabletiranje in s tem opazovanje vpliva dodatka veziva in drsila na fizikalne lastnosti polnil. Osredotočili smo se na primerjavo gostot (prava, nasipna, zbita), pretočnih lastnosti (pretočni čas, Carrov indeks, Hausnerjevo razmerje), izgubo vlage pri sušenju (IPS) ter porazdelitev velikosti delcev. Namen merjenja omenjenih lastnosti je bil ugotoviti njihovo povezavo s kompresibilnostjo, kompaktilnostjo, elastično relaksacijo in mehanskimi lastnostmi tablet.

4.1.1 VREDNOTENJE POLNIL

Porazdelitev velikosti delcev za tri vrste polnil za direktno tabletiranje je prikazana na sliki 8. MCC ima najširšo porazdelitev velikosti delcev, njen 50 % kumulativni delež (d_{50}) je približno 200 μm , kar je nekoliko več od specificirane vrednosti (180 μm) (38). Ožjo porazdelitev velikosti delcev ima DCPD z d_{50} okoli 180 μm , kar je primerljivo z literaturno vrednostjo 176,8 μm (39), najožjo porazdelitev pa ima SD-lak z d_{50} približno 130 μm .



Slika 8: Porazdelitev velikosti delcev čistih polnil MCC, SD-lak in DCPD.

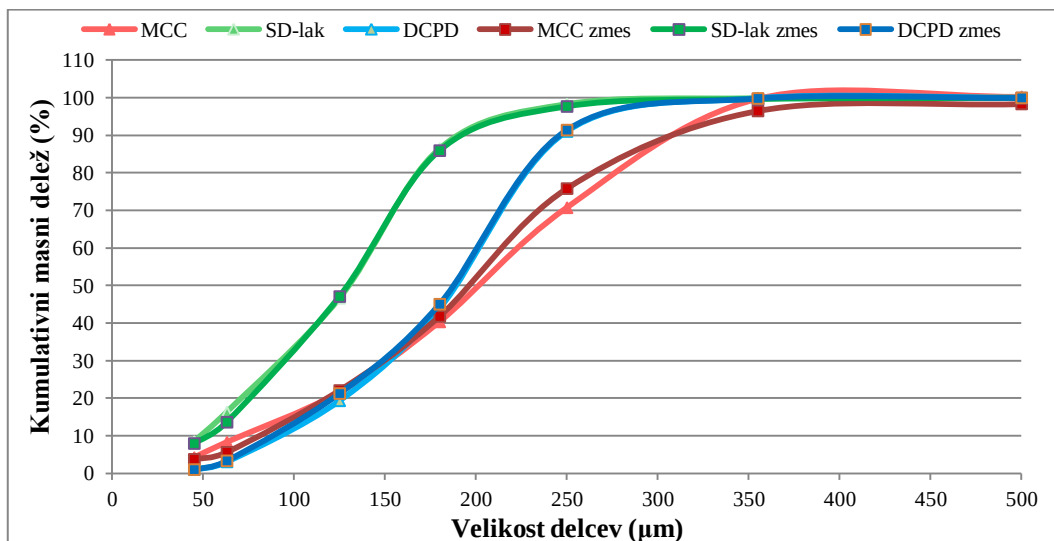
Podatki o pravi, nasipni in zbiti gostoti, Carrovem indeksu in Hausnerjevem razmerju, izgubi vlage pri sušenju (IPS) in pretočnem času za posamezno polnilo so zbrani v preglednici XXVII v Prilogi.

Največjo pravo gostoto ima DCPD, najmanjšo pravo gostoto pa SD-lak, vendar se vrednost slednje bistveno ne razlikuje od MCC. Pretočni časi so podani kot aritmetične sredine petih izmerjenih ponovitev za posamezno polnilo in so podani na 100 g snovi. Čim krajši je pretočni čas prahu skozi lij, tem boljše pretočne lastnosti ima polnilo. Izrazito najdaljši pretočni čas ima MCC, srednjega DCPD in najkrajšega SD-lak, slednja dva imata podobne pretočne čase. Pri meritvah pretočnega časa polnila MCC smo imeli težave zaradi adhezije prahu na zožitvi steklenega lija, zato smo, da smo zagotovili iztek celotne mase prahu, pri vseh nadaljnjih meritvah pretočnega časa za MCC, enakomerno udarjali po liju – kar je še dodano potrdilo najslabše pretočne lastnosti med preizkušeni polnili. Za oceno pretočnih lastnosti služita tudi Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje, ki ju izračunamo iz podatkov o nasipni in zbiti gostoti polnil. Večja vrednost Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja pomeni slabše pretočne lastnosti. Pri prahu z dobrimi pretočnimi lastnostmi so vezi med delci šibke, kar omogoča nasipanim delcem, da lažje drsijo drug ob drugem, ter že brez stresanja dosežejo bolj zbito stanje. V tem primeru je razlika med zbito in nasipno gostoto manjša in zato tudi manjša Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje (40). Najmanjšo izračunano vrednost Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja ima SD-lak, srednje DCPD in največjo MCC. Glede na Carrovo lestvico (41) imata SD-lak in DCPD zmerne, MCC pa zadovoljive pretočne lastnosti. Rezultati Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja, so potrdili pretočne lastnosti določene s pretočnim časom. Z metodo ugotavljanja IPS smo ugotovili, da največ vode (predpostavimo, da je izguba mase med sušenjem izključno posledica izhlapevanja šibko vezane vode) vsebuje MCC, nekaj manj DCPD in zelo malo SD-lak. Izpostaviti moramo tudi, da smo polnilo DCPD sušili dlje in pri višji temperaturi do konstantne mase: 30 min pri 105 °C, ostali polnili pa 15 min pri 85 °C.

4.1.2 VREDNOTENJE ZMESI ZA TABLETIRNJE

Po pripravi in 24-urnem shranjevanju zmesi za tabletiranje v eksikatorju smo le-te ponovno ovrednotili. Glede na to, da zmesi vsebujejo zelo majhen delež dodanih drugih pomožnih snovi (preglednica V), bistvenih razlik pri porazdelitvi velikosti delcev med čistimi polnili in zmesmi za tabletiranje ni (slika 9). Najširša porazdelitev velikosti delcev je ostala pri MCC zmesi ($d_{50} \sim 200$), ozka pri SD-lak zmesi ($d_{50} \sim 130$) in srednja pri DCPD zmesi ($d_{50} \sim 180$). Velikost delcev zmesi in čistih polnil je ravno tako zelo podobna, v primerjavi s čistimi polnili so velikosti nekoliko manjše. Razlog za to se najverjetneje skriva v magnezijevem stearatu, katerega d_{50} je približno 10 μm (30) in premakne porazdelitev

velikosti delcev k nekoliko manjšim vrednostim. Ostale lastnosti zmesi za tabletiranje so prikazane v preglednici XXVIII v Prilogi.



Slika 9: Porazdelitev velikosti delcev čistih polnil (MCC, SD-lak in DCPD) in zmesi za tabletiranje (MCC zmes, SD-lak zmes in DCPD zmes).

Prava gostota zmesi za tabletiranje se povečuje v enakem zaporedju kot pri čistih polnilih: SD-lak < MCC < DCPD in je pri vseh zmesih za tabletiranje rahlo manjša od primerljivih čistih polnil, kar lahko pripišemo manjši pravi gostoti dodanega drsila in veziva. V zmes za tabletiranje smo z namenom izboljšanja pretočnih lastnosti in zmanjšanja lepljenja na pečate dodali drsilo. Njegov vpliv lahko zaznamo kot skrajšanje pretočnega časa, še vedno pa ima zmes s polnilom MCC vsaj 2-krat daljši pretočni čas glede na ostale zmesi. Magnezijev stearat povzroči povečanje nasipne in zbite gostote zmesi za tabletiranje, saj olajša drsenje in preurejanje delcev v nasutju. Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje zmesi sta nekoliko večja kot pri čistih polnilih, kar je presenetljivo, saj magnezijev stearat navadno izboljša pretočne lastnosti zmesi za tabletiranje, kar smo tudi dokazali s pretočnim časom. Do tega pride, ker je povečanje zbite gostote v primerjavi s povečanjem nasipne večje, zato se to odraža v nekaj odstotkov večji razliki med obema gostotama in posledično večjimi vrednostmi Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja. Še vedno zmesi spadajo v iste razrede kot pripadajoča polnila. IPS vrednosti zmesi za tabletiranje so primerljive z IPS pripadajočih polnil.

4.2 Vpliv mase na mehanske lastnosti zmesi za tabletiranje s polnilom MCC

4.2.1 KOMPRESIBILNOST

Kompresibilnost zmesi za tabletiranje smo vrednotili s pomočjo Heckelovega in Walkerjevega modela. Izvenmatrični Heckelovi profili tablet s polnilom MCC in različno maso, 400, 600 oz. 800 mg, v območju stiskanja 0-250 MPa, so prikazani v Prilogi (slika 47), saj ne izkazujejo odvisnosti kompresibilnosti od mase tablet. Na tem profilu predstavlja vsaka točka eno tableto. Poroznost nasutja v matrični vdolbini bi se morala zmanjševati linearno s povečevanjem tlaka tabletiranja, vendar pri profilih vidimo določeno ukrivljenost. To pomeni, da se naklon, ki predstavlja Heckelov koeficient in je merilo vrednotenja plastičnosti, spreminja v odvisnosti od uporabljenega območja tlaka stiskanja, zato je zelo pomembna pravilna izbira tlačnega območja (preglednica VIII).

Preglednica VIII: Pregled Heckelovih koeficientov, P_y in linearnih regresij za 400, 600 in 800 mg tablete s polnilom MCC v območjih stiskanja 1-250 MPa in 50-150 MPa.

Masa tabl. (mg)	P_1-P_2	$k \times 10^3$ (MPa ⁻¹)	P_y (MPa)	R^2	P_1-P_2	$k \times 10^3$ (MPa ⁻¹)	P_y (MPa)	R^2
400	15-242	8,966	111,5	0,9532	52-149	9,961	100,4	0,9913
600	12-246	8,493	117,7	0,9394	49-152	10,098	99,0	0,9903
800	13-241	8,934	111,9	0,9488	52-152	10,236	97,7	0,9945

Opazimo lahko, da se vse tri krivulje lepo prekrivajo, kar pomeni, da Heckelov model ne zazna razlike v kompresibilnosti tablet z različno maso. To trditev potrjuje tudi podobni Heckelovi koeficienti in njihove inverzne vrednosti P_y (preglednica VIII). Pearsonovi koeficienti so pri širšem tlačnem območju od 15 do 250 MPa manjši, kar nakazuje na slabšo linearnost kot pri zoženem območju, od 50 do 150 MPa. Z namenom izboljšanja linearne regresije smo pripravili Heckelov profil v zoženem tlačnem območju stiskanja tablet (50-150 MPa). Ti tlaki so tudi bolj industrijsko uporabni za proizvodnjo. V tem območju poteka velika večina plastične deformacije, saj se pri tlaku okrog 150 MPa poroznost zmanjša z začetnih 55 % pod 10 %. Pri višjih tlakih se gostota tablet približuje njihovi pravi gostoti oz. se poroznost tablet približuje vrednosti nič, z nadaljnjim povečevanjem tlaka tako ne moremo več vplivati na poroznost. Na Heckelovem profilu se ta pojav opazi pri tlaku nad 200 MPa, ko se naklon krivulje začne zmanjševati. V tem tlačnem intervalu pride tudi do večjih odstopanj pri meritvah dimenzij tablet, saj so spremembe prostornin zelo majhne. Pri omejitvi tlaka na 50 do 150 MPa smo linearno regresijo izboljšali na vsaj 0,99, P_y pa se od literaturne vrednosti za tabletirno zmes z

MCC, ki je 96,6 MPa (8,26), razlikuje zelo malo. Takšno odstopanje je pri Heckelovi analizi sprejemljivo, saj vrednosti P_y lahko med študijami in laboratoriji pogosto variirajo za več kot nekaj deset odstotkov.

Pri Walkerjevem profilu na abscisno os nanašamo logaritmirane vrednosti tlaka stiskanja tablet, zato so točke pri nižjih tlakih stiskanja manj zgoščene kot pri višjih. Ob upoštevanju meritev v tlačnem intervalu 0-250 MPa (slika 48 v Prilogi) smo pri vseh masah tablet dobili bistveno večji Walkerjev koeficient - w' (preglednica IX) od pričakovanega iz literaturnih vrednosti (38,9 %) (8,26). Posamezne krivulje različnih mas se med seboj prekrivajo in tudi njihovi nakloni so primerljivi, torej masa tablet ne vpliva na rezultat Walkerjeve analize.

Preglednica IX: Pregled Walkerjevih koeficientov in linearnih regresij za 400, 600 in 800 mg tablete s polnilom MCC v območjih stiskanja 1-250 MPa in 50-150 MPa.

Masa tabl. (mg)	P_1-P_2	$\log P_1-\log P_2$	w' (%)	R^2	P_1-P_2	$\log P_1-\log P_2$	w' (%)	R^2
400	15-242	1,177-2,384	49,12	0,9035	52-149	1,907-1,727	37,79	0,9796
600	12-246	1,092-2,392	50,85	0,8969	49-152	1,925-1,726	39,38	0,9761
800	13-241	1,123-2,383	51,10	0,9078	52-152	1,911-1,724	38,71	0,9822

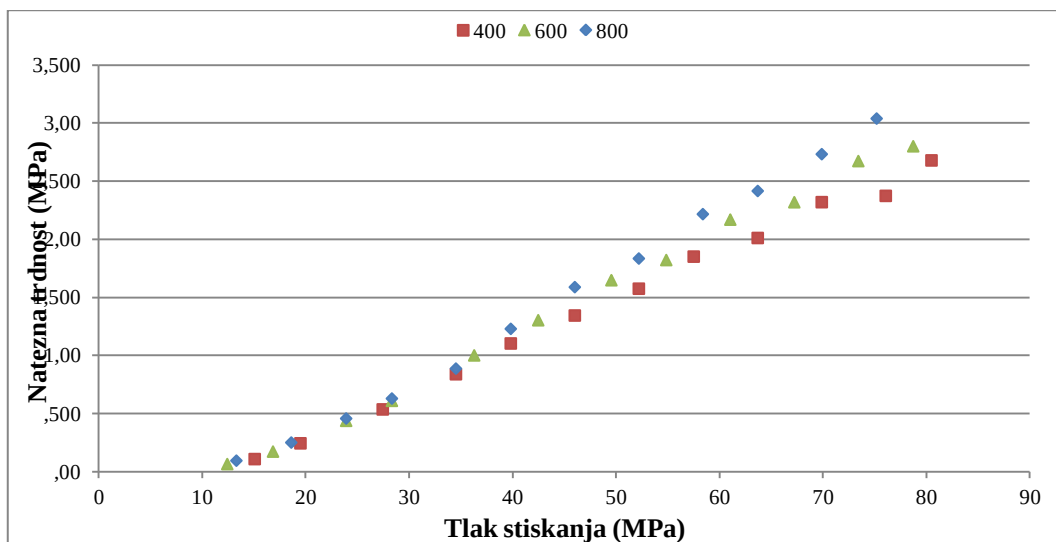
Zaradi slabe linearne regresije ($R^2 \sim 0,90$), kar opazimo zlasti v začetnem delu krivulje pri nižjih tlakih, smo podobno kot pri Heckelovem profilu, omejili tlačno območje na 50-150 MPa, kar je bistveno izboljšalo Pearsonov koeficient ($R^2 \sim 0,98$). Tudi v tem primeru se nakloni krivulj pri vseh masah tablet ujemajo (preglednica IX). Literaturni vrednosti w' smo se približali na 0,5 – 2,8 % (8,26).

Z uporabo obeh metod smo ugotovili, da masa tablete ne vpliva na kompresibilnost zmesi za tabletiranje s polnilom MCC. To smo potrdili v obeh tlačnih intervalih, zato bomo v nadaljevanju magistrske naloge v primeru Heckelove in Walkerjeve analize obravnavali le tlačni interval 50-150 MPa. Ta je bolj reprezentativen, saj znotraj njega poteka večina plastične deformacije, zagotavlja pa tudi večjo linearnost krivulj in s tem boljšo kakovost rezultatov.

4.2.2 KOMPAKTIBILNOST

Kompaktibilnostni profil prikazuje odvisnost natezne trdnosti od tlaka stiskanja. Slika 10 prikazuje kompaktibilnostni profil 400, 600 in 800 mg tablet s polnilom MCC. Njegova oblika je navadno sigmoidna, čeprav na sliki 10 začetni položni sigmoidni del ni razviden,

saj so pri zelo nizkih tlakih stiskanja izdelane tablete premalo mehansko trdne, da bi lahko prestale kasnejšo obdelavo (merjenje mase, dimenzij). Pri nekoliko višjih tlakih stiskanja se krivulje skoraj linearno vzpenjajo do prehoda v zadnji, bolj položni del sigmoidne krivulje, ki pa na sliki ni razviden, saj smo tlačno območje, zaradi lažje primerjave rezultatov, omejili na interval 10-80 MPa.



Slika 10: Kompaktibilnostni profil 400, 600 in 800 mg tablet s polnilom MCC.

Kompaktibilnostni profili na sliki 10 kažejo, da so tablete z večjo maso bolj mehansko odporne. To dejstvo potrjujejo tudi koeficienti C_p , zapisani v preglednici X. Pri vseh masah so Pearsonovi koeficienti zelo visoki ($R^2 > 0,99$).

Preglednica X: C_p tablet z različno maso.

Masa tablete (mg)	Natezna trdnost		
	P_1-P_2	$C_p \times 10^3$	R^2
400	15-80	39,43	0,9983
600	12-78	43,23	0,9976
800	13-75	48,86	0,9976

Na tabletah s polnilom MCC z različno maso smo opravili tudi farmakopejski test krušljivosti (Friability of uncoated tablets 2.9.7. (42)) z namenom, da ugotovimo, kateri test je bolj reprezentativen za predstavitev mehanskih lastnosti tablet. Tablete smo stisnili pri takšnem tlaku, da smo pri vseh dosegli natezno trdnost 1,5 MPa, kar bi moralo pomeniti enako mehansko odpornost. 400 mg tablete smo stisnili s silo zg. pečata 5,6 kN, 600 mg s 5,3 kN in 800 mg s 5,1 kN. Test krušljivosti predpisuje izvajanje na različni količini tablet, odvisno od njihove mase. Zaradi primerljivosti rezultatov smo v testu uporabili po 12 tablet vsake serije.

Vizualno so bili robovi tablete z večjo maso (C) bolj okrušeni kot pri tabletah z manjšo maso (A) (slika 11), razlike v krušljivosti med tabletami različnih mas pa so bile zanemarljive (0,250-0,258 %) (slika 12). S testom smo dokazali, da je krušljivost tablet z enako natezno trdnostjo, a različno maso, enaka. Natezna trdnost služi v tem primeru kot odlično merilo mehanske odpornosti tablet.

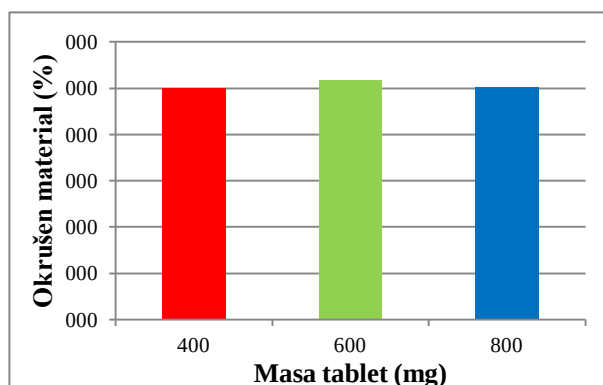


A

B

C

Slika 11: 400 mg (A), 600 mg (B) in 800 mg (C) tablete po testu krušljivosti.



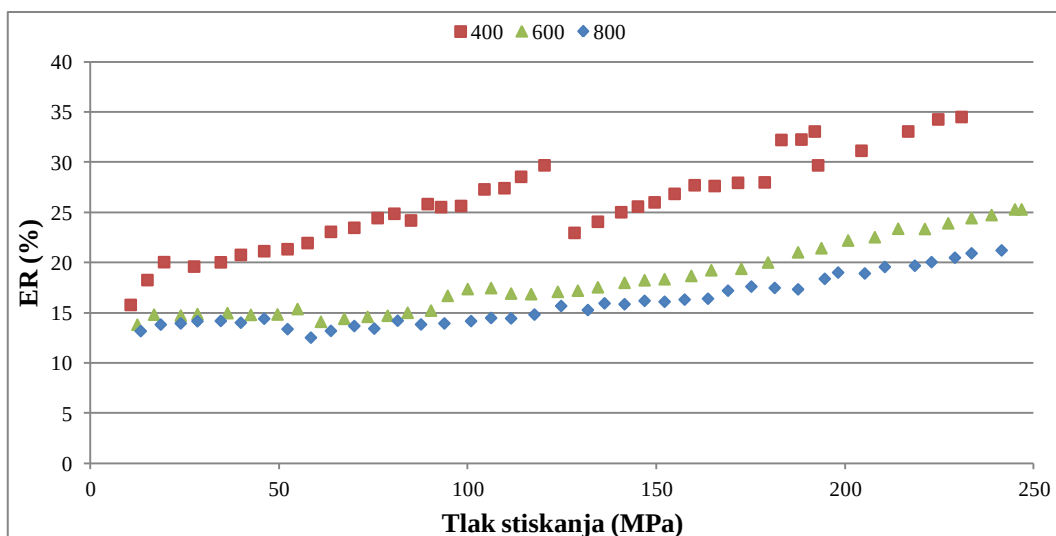
Slika 12: Rezultati testa krušljivosti 400, 600 in 800 mg tablet z natezno trdnostjo 1,5 MPa s polnilom MCC.

4.2.3 ELASTIČNOST

Tableta absorbirano elastično energijo sprosti tako, da se relaksira ob prenehanju obremenitve v glavnem v aksialni smeri, kar merimo z indeksom elastične relaksacije (ER). Radialni raztezek je prisoten, vendar je majhen in zato zanemarljiv. Slika 13 prikazuje vrednosti ER v odvisnosti od tlaka stiskanja, pri izračunu ER pa je upoštevan le raztezek tablete v aksialni smeri. Opazimo lahko, da s povečanjem tlaka tabletiranja narašča tudi ER. Pri 400 mg tabletah je naraščanje ER izrazitejše kot pri 600 oz. 800 mg tabletah. Zaključimo lahko, da je elastičnost tablet z manjšo maso večja in obratno. Rezultati študije

elastičnosti se ujemajo tudi z rezultati mehanskih lastnosti tablet z različno maso, saj bolj elastične tablete z manjšo maso izkazujejo slabšo kompaktibilnost in obratno.

Pri izračunu ER smo upoštevali elastično deformacijo pečatov 0,0046 mm/kN za zgornji in 0,00566 mm/kN za spodnji pečat. Glede na naraščanje vrednosti ER obstaja možnost, da se dejanska deformacija pečatov razlikuje od upošteevane vrednosti. Kljub temu so rezultati ustrezni za medsebojno primerjavo elastičnih lastnosti izdelanih tablet z različno maso oz. hitrostjo tabletiranja.



Slika 13: Indeks elastične relaksacije 400, 600 in 800 mg tablet s polnilom MCC.

4.3 Vpliv dinamike tabletiranja na mehanske lastnosti zmesi za tabletiranje s polnilom MCC

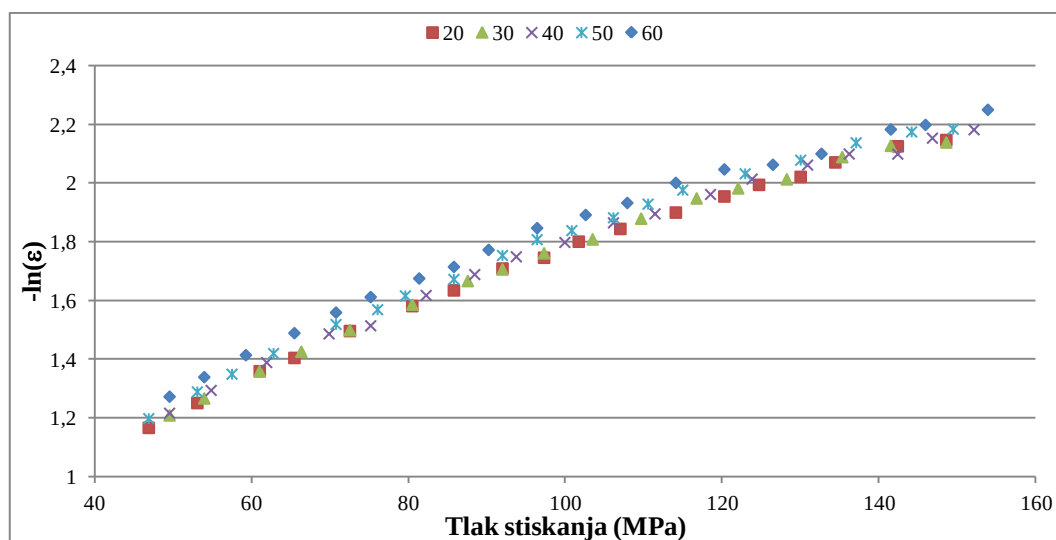
4.3.1 KOMPRESIBILNOST

Z namenom primerjave rezultatov, pridobljenih s tabletirko na udarec, z rezultati, pridobljenimi z rotirkami, smo opravili meritve kontaktnega (KČS) in rezidualnega časa stiskanja (RČS). Pri večji hitrosti tabletiranja sta KČS in RČS krajša, zato pri plastičnih materialih (MCC) pričakujemo poslabšanje kompresibilnosti in kompaktibilnosti, ter večjo elastičnost in obratno pri manjši hitrosti tabletiranja. Izrazitega vpliva hitrosti tabletiranja na omenjene lastnosti pri fragmentirajočih (DCPD) polnilih ne pričakujemo. Pri podaljšanem rezidualnem času stiskanja (1 in 2 s) smo uporabili ekstremne čase, ki so sicer industrijsko neuporabni, vendar primerni za proučevanje njihovega vpliva na kompresibilnost in kompaktibilnost polnil za direktno tabletiranje. Podrobni rezultati KČS in RČS so prikazani v Prilogi (preglednica XXIX).

S Heckelovo analizo smo ocenjevali kompresibilnost zmesi za tabletiranje s polnilom MCC s stališča dinamike tabletiranja, ki smo jo spreminjali tako, da smo tablete stiskali pri različni hitrosti tabletiranja, od 20 do 60 tablet na minuto. Rezultati so prikazani v preglednici XI in na slikah 14 do 16. Heckelovi koeficienti in vrednosti P_y so kot merilo kompresibilnosti oz. plastičnosti zmesi za tabletiranje podobni in primerljivi z literaturno vrednostjo 96,6 MPa (26).

Preglednica XI: Rezultati Heckelove analize tablet s polnilom MCC ob spreminjanju dinamike tabletiranja.

Hitrost (tbl/min)/ RČS	P ₁ -P ₂	$k \times 10^3$ (MPa ⁻¹)	P_y (MPa)	R ²	Poroznost pri izbranem tlaku stiskanja		
					60 MPa	100 MPa	130 MPa
20	46-148	9,677	103,3	0,9880	0,2639	0,1727	0,1367
30	50-149	9,636	103,8	0,9865	0,2604	0,1670	0,1302
40	50-149	9,328	107,2	0,9826	0,2557	0,1614	0,1243
50	47-147	9,757	102,5	0,9825	0,2483	0,1536	0,1166
60	50-154	9,272	107,9	0,9796	0,2463	0,1625	0,1321
20/1s	52-150	10,254	97,5	0,9811	0,2450	0,1547	0,1217
20/2s	51-150	10,476	95,5	0,9862	0,2348	0,1396	0,1028
40/1s	50-145	10,334	96,8	0,9864	0,2352	0,1450	0,1097
40/2s	50-147	10,307	97,0	0,9856	0,2298	0,1377	0,1020

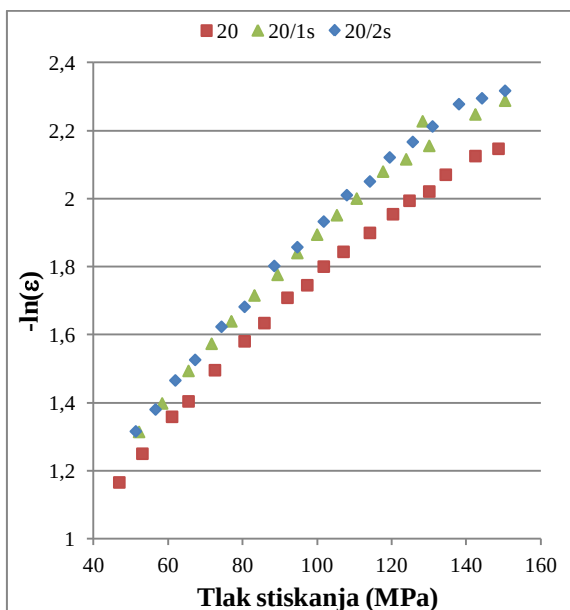


Slika 14: Heckelov profil tablet s polnilom MCC: vpliv dinamike stiskanja.

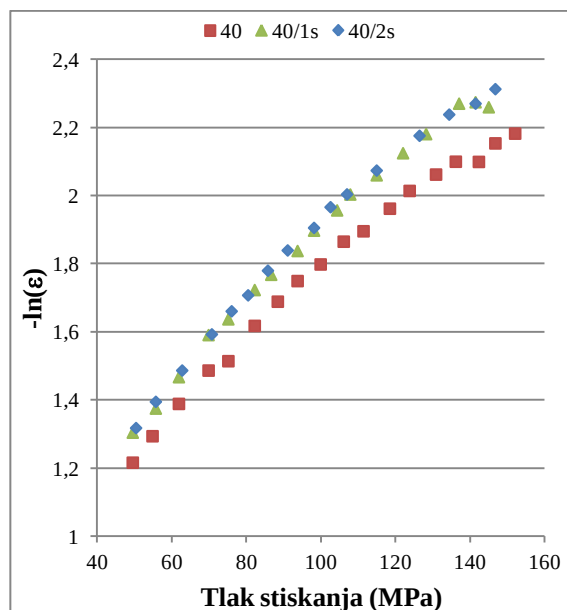
Na sliki 14, ki prikazuje Heckelove krivulje pri hitrosti tabletiranja med 20 in 60 tbl/min, je razvidno, da so krivulje med seboj vzporedne. Opazimo lahko, da so krivulje večjih hitrosti tabletiranja pomaknjene višje od tistih z manjšo hitrostjo. To dejstvo preseneča, saj večje

hitrosti tabletiranja pomenijo krajši kontaktni čas pečatov z zmesjo za tabletiranje in posledično manj časa za vzpostavitev povezav med delci, kar pripelje do večje poroznosti. Pri manjši hitrosti tabletiranja torej pričakujemo manjšo poroznost (in večji $-\ln \epsilon$) tablet pri istem tlaku stiskanja kot pri stiskanju z večjo hitrostjo.

Na Heckelovem profilu (sliki 15 in 16), kjer je prikazana primerjava dinamike stikanja 20 in 40 tbl/min ter podaljšanega RČS 1 s in 2 s pride do premika točk z daljšim RČS navzgor proti manjši poroznosti. Prav tako se ob uporabi RČS poveča naklon v Heckelovem profilu oz. zmanjša vrednost P_y , kar kaže na bolj plastično deformacijo MCC ob uporabi RČS. Daljši kontaktni čas torej omogoča nastanek številčnejših in močnejših interpartikularnih povezav in s tem tableto z manjšo poroznostjo. Bistvenih razlik v naklonih in vzporednih premikih med RČS 1 in 2 s ni. Ob primerjavi P_y lahko opazimo, da pride ob uporabi RČS pri večji hitrosti tabletiranja (40 tbl/min) do večjih razlik kot pri manjši hitrosti tabletiranja (20 tbl/min). Plastična deformacija polnila MCC je torej tudi časovno odvisna, vendar se boljša plastičnost pokaže šele ob drastično podaljšanem RČS.



Slika 15: Heckelov profil tablet s polnilom MCC: vpliv RČS (20 tbl/min).



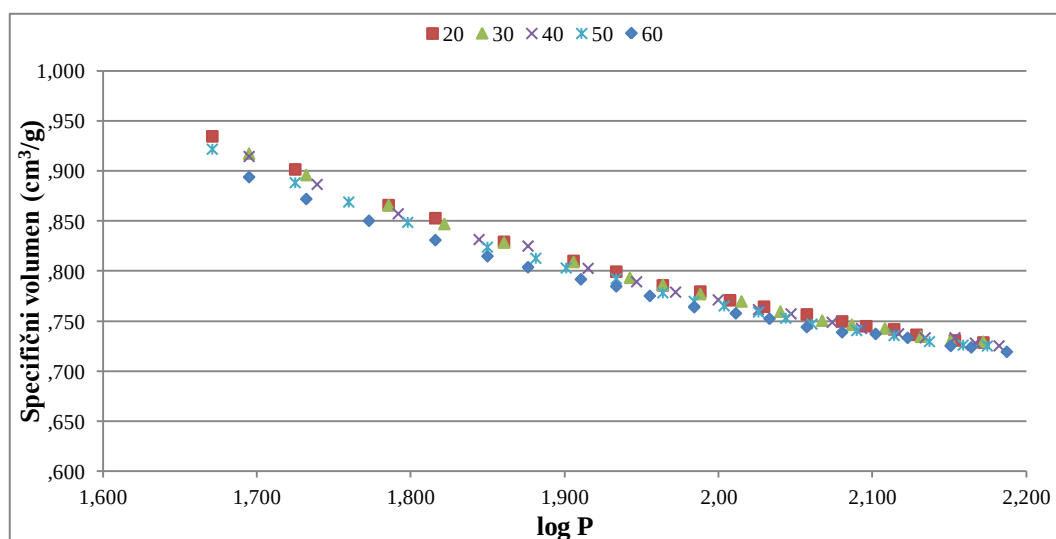
Slika 16: Heckelov profil tablet s polnilom MCC: vpliv RČS (40 tbl/min).

Kompresibilnost zmesi s polnilom MCC smo vrednotili tudi s pomočjo Walkerjeve analize. Pokazala je, da w' kot merilo plastičnosti ni močno odvisen od hitrosti tabletiranja (preglednica XII). Pearsonovi koeficienti ($R^2 \sim 0,97$) kažejo manjše vrednosti kot v primeru Heckelove analize, kar kaže, da Walkerjev model slabše opisuje deformacijski mehanizem

MCC. Iz Walkerjevih koeficientov je razviden trend zmanjševanja plastičnosti s povečevanjem hitrosti tabletiranja. Pri povečevanju hitrosti tabletiranja se pokaže rahel trend padanja specifičnega volumna tablet pri istem tlaku stiskanja. To se na Walkerjevem profilu (slika 17) opazi kot vzporeden premik krivulj navzdol. Torej so krivulje z manjšo hitrostjo tabletiranja višje od krivulj z večjo hitrostjo. Ta odvisnost potrjuje nepričakovano majhen vpliv hitrosti tabletiranja na plastičnost, kar je nakazala že Heckelova analiza.

Preglednica XII: Rezultati Walkerjeve analize tablet s polnilom MCC ob spreminjanju dinamike tabletiranja.

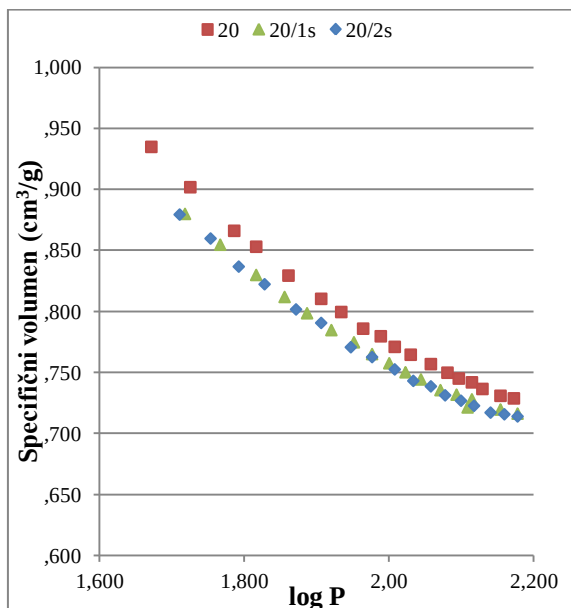
Hitrost tabl.(tbl/min)/ RČS	P_1-P_2	w' (%)	R^2	Specifični volumen pri izbranem tlaku stiskanja (cm^3/g)		
				log 60	log 100	log 130
20	46-149	40,05	0,9767	0,8716	0,7740	0,7408
30	50-149	39,24	0,9779	0,8698	0,7727	0,7398
40	50-152	37,46	0,9731	0,8662	0,7707	0,7387
50	47-149	38,17	0,9723	0,8600	0,7664	0,7355
60	50-154	34,27	0,9695	0,8486	0,7609	0,7326
20/1s	52-150	35,60	0,9747	0,8480	0,7566	0,7262
20/2s	51-150	35,55	0,9777	0,8448	0,7543	0,7239
40/1s	50-145	35,23	0,9764	0,8420	0,7545	0,7248
40/2s	50-147	34,75	0,9739	0,8400	0,7526	0,7236



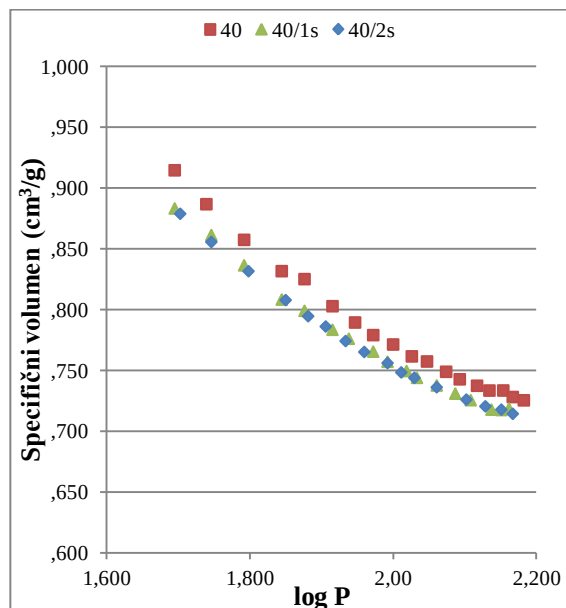
Slika 17: Walkerjev profil tablet s polnilom MCC: vpliv dinamike stiskanja.

Uporaba daljših RČS (1 in 2 s) presenetljivo zmanjša kompresibilnost zmesi za tabletiranje. To se odraža na nekoliko zmanjšani vrednosti w' , ki je po tabletiranju s podaljšanim RČS nekoliko manjši od tistih brez RČS. Hkrati se slabša kompresibilnost odraža z manjšim specifičnim volumenom tablet, stisnjenih s podaljšanim RČS pri istem tlaku stiskanja (sliki 18 in 19), kar opazimo tudi kot vzporedni premik krivulj navzdol.

Vpliv RČS na kompresibilnost se bolj odraža pri hitrosti tabletiranja 20 tbl/min kot pri večji hitrosti.



Slika 18: Walkerjev profil tablet s polnilom MCC: vpliv RČS (20 tbl/min).



Slika 19: Walkerjev profil tablet s polnilom MCC: vpliv RČS (40 tbl/min).

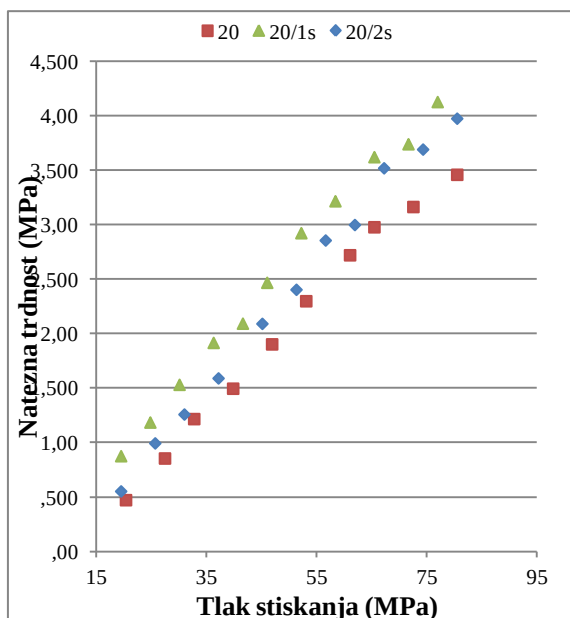
4.3.2 KOMPAKTIBILNOST

Za primerjavo kompaktilnostnih profilov smo omejili tlačno območje na 20-80 MPa, ki zagotavlja dobro linearnost ($R^2 > 0,99$) in s tem možnost primerjanja C_p . Prekrivajoče se krivulje na kompaktilnostnem profilu (slika 49 v Prilogi) ne nakazujejo velikih razlik v natezni trdnosti tablet ob spremembi hitrosti tabletiranja v območju od 20 do 60 tbl/min. To potrjujejo tudi podobne vrednosti C_p (preglednica XIII) ter izračun natezne trdnosti pri izbranem tlaku. Od rezultatov nekoliko odstopa hitrost tabletiranja 20 tbl/min, kjer je C_p nepričakovano majhen, natezna trdnost pa sicer primerljiva z ostalimi hitrostmi tabletiranja.

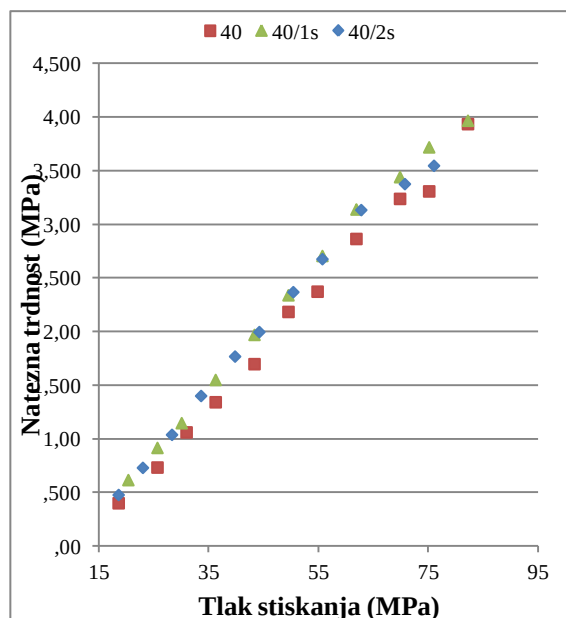
Podaljšan RČS pri hitrosti tabletiranja 20 tbl/min privede do majhnega izboljšanja kompaktilnosti zmesi za tabletiranje, kar se na kompaktilnostnem profilu (slika 20) jasno opazi kot vzporedni premik krivulj navzgor in povečanju C_p iz 51,23 MPa na 56,0 oz. 57,13 MPa (20/1s in 20/2s). Enako, vendar manj izrazito, lahko razberemo iz slike 21, ki prikazuje primerjavo hitrosti tabletiranja 40 tbl/min z RČS 1 in 2 s. Izboljšanje kompaktilnosti s podaljšanjem RČS potrjujejo tudi večje vrednosti natezne trdnosti ob uporabi podaljšanega RČS.

Preglednica XIII: Rezultati analize mehanskih lastnosti tablet s polnilom MCC ob spreminjanju dinamike tabletiranja.

Hitrost tabl. (tbl/min)/RČS	P_1-P_2	$C_p \times 10^3$	R^2	Natezna trdnost (σ) pri izbranem tlaku stiskanja (MPa)	
				45 MPa	65 MPa
20	20-80	51,23	0,9925	1,87	2,85
30	17-80	53,56	0,9973	1,87	2,91
40	19-82	54,92	0,9953	1,85	2,94
50	19-80	53,80	0,9933	1,88	2,92
60	19-81	53,66	0,9937	1,92	2,96
20/1s	24-83	56,00	0,9964	2,09	3,20
20/2s	19-80	57,13	0,9946	2,11	3,23
40/1s	20-82	56,04	0,9955	2,10	3,20
40/2s	19-76	55,34	0,9931	2,09	3,12



Slika 20: Kompaktibilnostni profili tablet s polnilom MCC pri podaljšanem RČS (20 tbl/min).



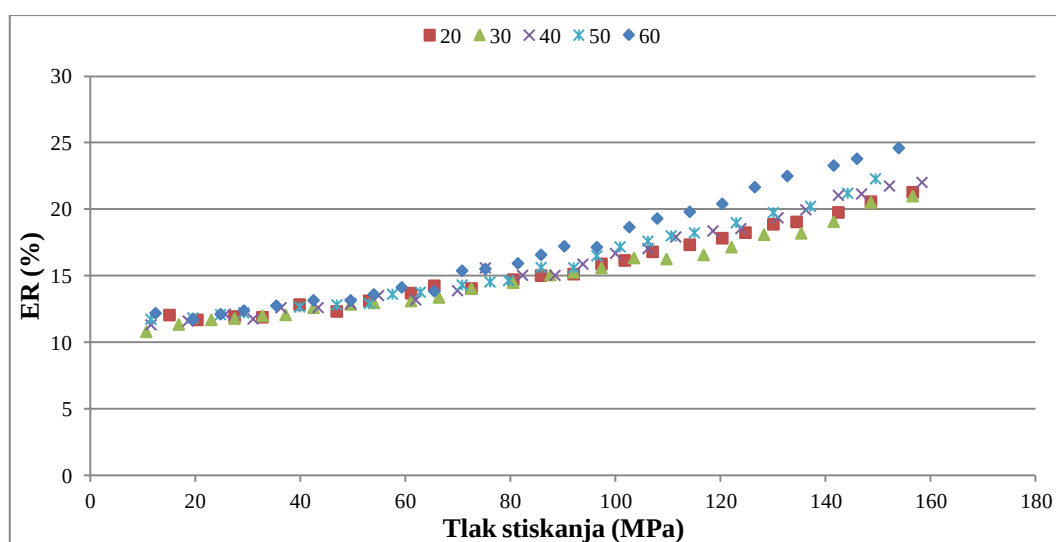
Slika 21: Kompaktibilnostni profili tablet s polnilom MCC pri podaljšanem RČS (40 tbl/min).

Pri merjenju trdnosti tablet smo nad določenim tlakom tabletiranja opazili pojav nepravilnega loma tablete. Navadno tableta v poskusu merjenja trdnosti počne v radialni smeri in razpade na dve polovici. V našem primeru so tablete počile tako, da se je zgornja plast tablete, debela okoli 20 % celotne tablete, privzdignila in se prelomila v radialni smeri na polovico. Ostali del tablete je ostal nespremenjen. Naprava je izmerila le trdnost zgornje privzdignjene plasti tablete, zato izmerjene trdnosti nad mejnim tlakom nepravilnega loma niso realne. Takšen prelom tablete nakazuje tendenco k laminaciji. Tlak, pri katerem je prišlo do nepravilnega loma tablet, je odvisen od hitrosti tabletiranja.

Pri manjši hitrosti tabletiranja je mejni tlak nepravilnega loma večji kot pri povečani hitrosti tabletiranja, ob tem pa se poveča delež tablet z nepravilnim lomom, ki nakazuje laminacijo. Zanimivo je, da podaljšan RČS ni dodatno povišal mejnega tlaka nepravilnega loma. Mejni tlak nepravilnega loma in delež nepravilno lomljenih tablet pri posamezni hitrosti tabletiranja je predstavljen v preglednici XXX v Prilogi.

Ob spremembi hitrosti tabletiranja so bile opazne manjše razlike v kompaktilnostnem profilu in natezni trdnosti tablet, kar je dodatno potrdil pojav nepravilnega loma. S podaljšanim RČS smo na kompaktilnostnem profilu opazili izboljšanje kompaktilnosti in natezne trdnosti, nepravilni lom tega ni potrdil. Pri počasnejšem tabletiranju smo opazili pojavljanje nepravilnega loma pri višjem tlaku tabletiranja in ob tem manjši delež laminiranih tablet.

4.3.3 ELASTIČNOST



Slika 22: ER v odvisnosti tlaka stiskanja za tablete s polnilom MCC pri različni hitrosti tabletiranja.

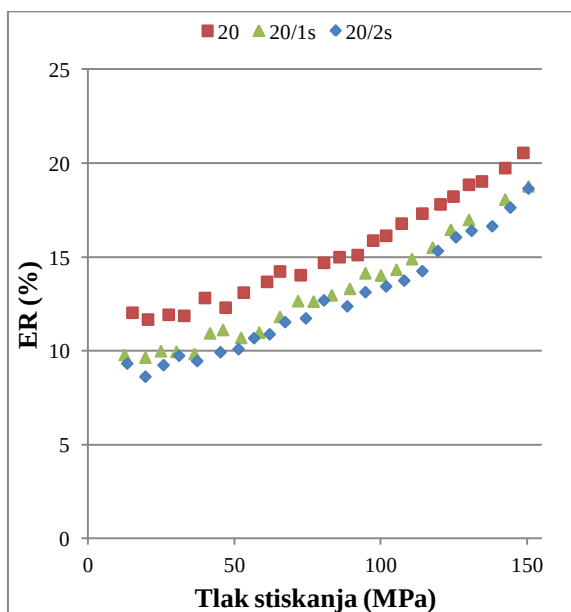
ER je kazalnik elastičnega raztezka tablete v aksialni smeri po izmetu. Slika 22 prikazuje odvisnost ER od tlaka stiskanja. Pri nižjem tlaku je ER manjši kot pri višjem tlaku. Tabletam se pri večji hitrosti tabletiranja ER s tlakom hitreje povečuje kot pri manjši hitrosti tabletiranja. To se odraža kot večji naklon premic pri večji hitrosti tabletiranja (preglednica XIV).

Podaljšan RČS povzroči padec ER v celotnem tlačnem območju. Premice so tako na sliki 23 nižje od premice iste hitrosti brez podaljšanega RČS (20 tbl/min). Naklone premic so

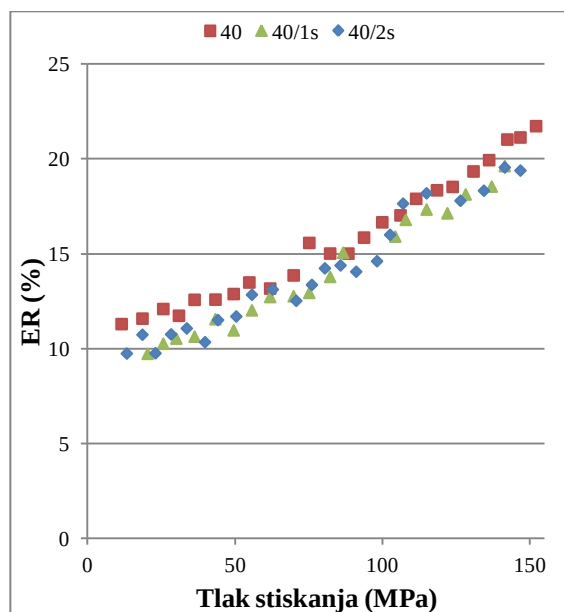
zelo podobni, torej RČS vpliva enako na ER v celotnem tlačnem območju. Vpliv RČS je pri večji hitrosti manj izrazit (slika 24).

Preglednica XIV: Rezultati analize elastičnih lastnosti tablet s polnilom MCC ob spreminjanju dinamike tabletiranja.

Hitrost tabl.(tbl/min) /RČS.	P1-P2	naklon (MPa ⁻¹)	R ²	Izračunan ER (%) pri izbranem tlaku stiskanja		
				60 MPa	100 MPa	130 MPa
20	15-156	0,1144	0,9964	22,4	27,0	30,5
30	10-156	0,1118	0,9925	22,0	26,5	29,8
40	12-158	0,1253	0,9949	22,7	27,7	31,5
50	11-149	0,1267	0,9955	22,6	27,5	31,4
60	12-153	0,1504	0,9947	23,5	29,5	34,3
20/1s	12-155	0,1150	0,9958	20,3	24,9	28,5
20/2s	13-156	0,1165	0,9933	19,4	23,9	27,4
40/1s	14-155	0,1308	0,9912	21,3	26,5	30,6
40/2s	13-157	0,1274	0,9831	21,8	26,9	30,7



Slika 23: ER v odvisnosti tlaka stiskanja za tablete s polnilom MCC pri podaljšanem RČS (20 tbl/min).



Slika 24: ER v odvisnosti tlaka stiskanja za tablete s polnilom MCC pri podaljšanem RČS (40 tbl/min).

Rezultati študije elastičnih lastnosti so nakazali, da so le-te odvisne tako od hitrosti tabletiranja kot tudi od RČS. Bistvenega pomena je torej čas kontakta pečata z zmesjo za tabletiranje. Pri manjši hitrosti tabletiranja in pri podaljšanem RČS je bil ta kontakt daljši, zato je bilo več časa na voljo za vzpostavitev povezav med osnovnimi delci po plastični deformaciji. To so potrdili tudi rezultati kompaktilnosti in natezne trdnosti, ki so pokazali boljše mehanske lastnosti ob ekstremno podaljšanem RČS.

4.4 Vpliv mase na mehanske lastnosti zmesi za tabletiranje s polnilom SD-lak

4.4.1 KOMPRESIBILNOST

S Heckelovo in Walkerjevo analizo smo dokazali, da ima sprememba mase zanemarljiv vpliv na kompresibilnost zmesi za tabletiranje s polnilom SD-lak. Krivulje na Heckelovem in Walkerjevem profilu se v tlačnem območju 50-150 MPa popolnoma prekrivajo, zato smo omenjena profila uvrstili v Prilogo (sliki 50 in 51). Prileganje linearne regresije podatkom je zelo dobro ($R^2 > 0,99$), razlika v Heckelovih in Walkerjevih koeficientih pa minimalna (preglednica XV), kar potrjuje zgornjo ugotovitev.

Preglednica XV: Rezultati Heckelove in Walkerjeve analize ter ocena kompaktilnosti in elastičnosti 400, 600 in 800 mg tablet s polnilom SD-lak.

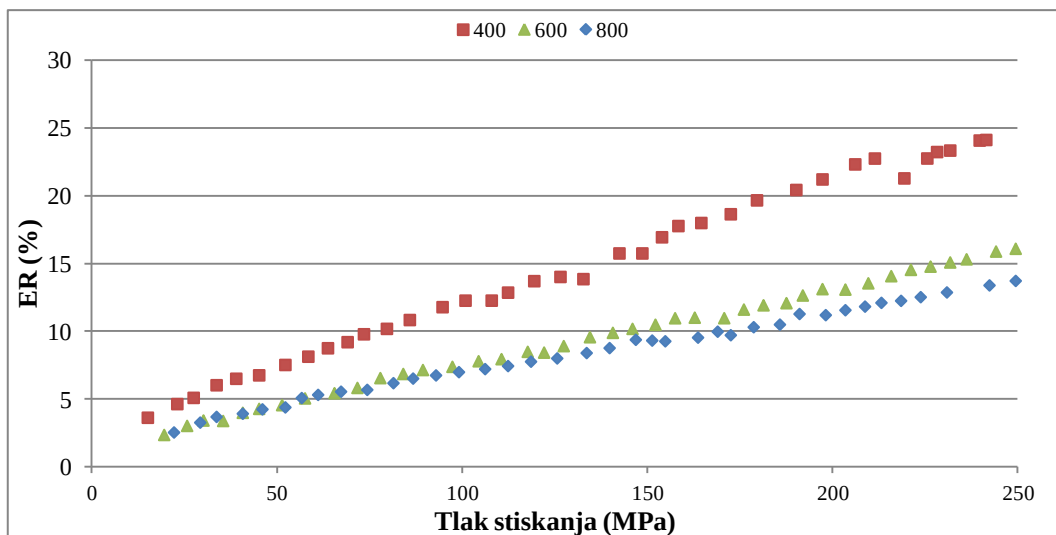
Masa tabl. (mg)	Heckelova analiza				Walkerjeva analiza		Natezna trdnost			Indeks elastične relaksacije	
	P_1-P_2	$k \times 10^3$ (MPa ⁻¹)	P_y (MPa)	R^2	w' (%)	R^2	P_1-P_2	$Cpx10^3$	R^2	ER (%) pri 130 MPa	R^2
400	52-153	5,396	185,3	0,9946	24,84	0,9980	0-250	9,978	0,9892	14,7	0,9945
600	51-152	5,497	181,9	0,9973	25,58	0,9993	0-250	11,00	0,9968	9,18	0,9974
800	52-151	5,646	177,1	0,9968	26,46	0,9990	0-250	9,337	0,9941	8,34	0,9953

4.4.2 KOMPAKTIBILNOST

Krivulje na kompaktilnostnem profilu za razliko od tablet s polnilom MCC, nimajo sigmoidne oblike. Točke opisujejo premico v celotnem tlačnem območju ($R^2 > 0,98$) kar pomeni, da se natezna trdnost premo sorazmerno povečuje s tlakom stiskanja. Manjše odstopanje med tabletami različnih mas lahko opazimo pri višjih tlakih stiskanja (nad 150 MPa), kar se pokaže tudi v manjših odstopanjih naklonov premic. Kljub temu majhnemu odstopanju, ki se pojavi pri visokih tlakih, lahko sklepamo, da bistvenih razlik v mehanskih lastnostih med tabletami z različno maso ni, zato smo omenjeni kompaktilnostni profil uvrstili v Prilogo (slika 52).

4.4.3 ELASTIČNOST

Elastična relaksacija je izrazitejša pri tabletah z manjšo maso, kar se na sliki 25 kaže kot večji ER in večji naklon premice ($R^2 > 0,98$).



Slika 25: Indeks elastične relaksacije 400, 600 in 800 mg tablet s polnilom SD-lak.

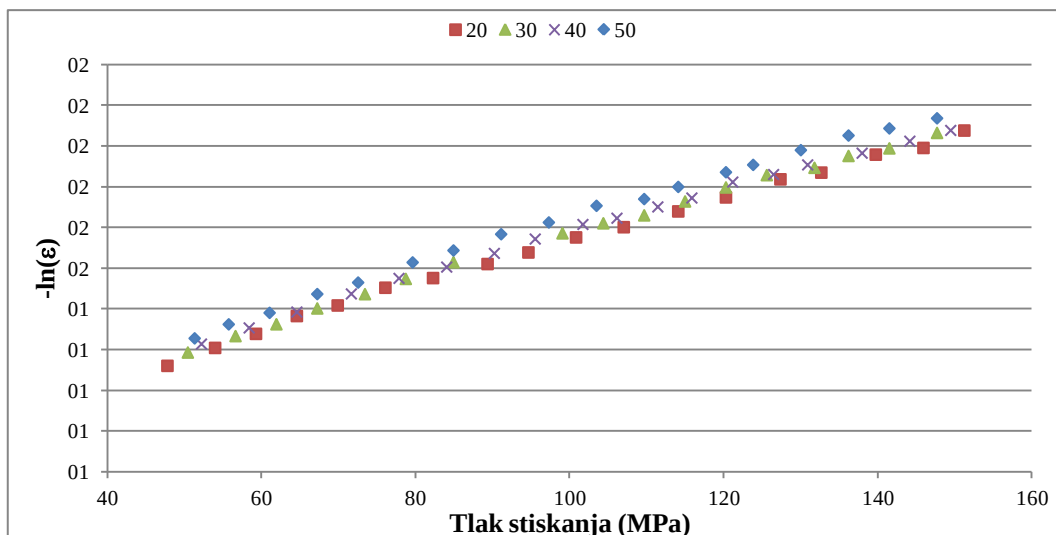
4.5 Vpliv dinamike tabletiranja na mehanske lastnosti zmesi za tabletiranje s polnilom SD-lak

4.5.1 KOMPRESIBILNOST

Heckelovi koeficienti in vrednosti P_y ob spreminjanju dinamike tabletiranja med 20 in 50 tbl/min so podobni (preglednica XVI), hkrati pa se točke zelo dobro prilegajo Heckelovem modelu ($R^2 > 0,99$). Opazni so rahli vzporedni premiki premic (slika 26), ki se odražajo kot manjša poroznost pri večji hitrosti tabletiranja. Razlike v poroznosti so ob spremembi hitrosti tabletiranja zelo majhne, zato lahko zaključimo, da hitrost tabletiranja nima izrazitega vpliva na plastičnost polnila SD-lak.

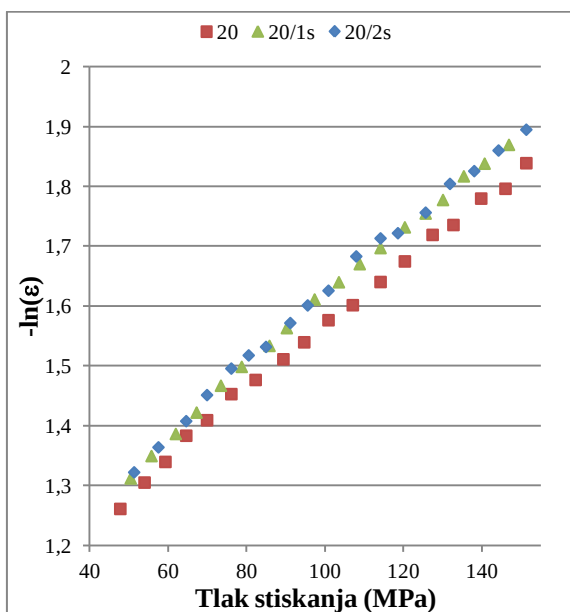
Preglednica XVI: Rezultati Heckelove analize tablet s polnilom SD-lak ob spreminjanju dinamike tabletiranja.

Hitrost tabl. (tbl/min)/ RČS	P_1-P_2	$k \times 10^3$ (MPa ⁻¹)	P_y (MPa)	R^2	Poroznost ε pri izbranem tlaku stiskanja		
					60 MPa	100 MPa	130 MPa
20	48-151	5,390	185,5	0,9971	0,2606	0,2076	0,1777
30	50-148	5,480	182,5	0,9971	0,2631	0,2111	0,1828
40	52-149	5,364	186,4	0,9973	0,2545	0,2013	0,1721
50	51-148	5,626	177,8	0,9968	0,2495	0,1955	0,1663
20/1s	50-147	5,748	174,0	0,9978	0,2522	0,1971	0,1670
20/2s	51-151	5,682	176,0	0,9959	0,2512	0,1960	0,1662
40/1s	52-151	5,505	181,7	0,9940	0,2471	0,1890	0,1579
40/2s	51-154	5,439	183,9	0,9891	0,2536	0,2019	0,1775

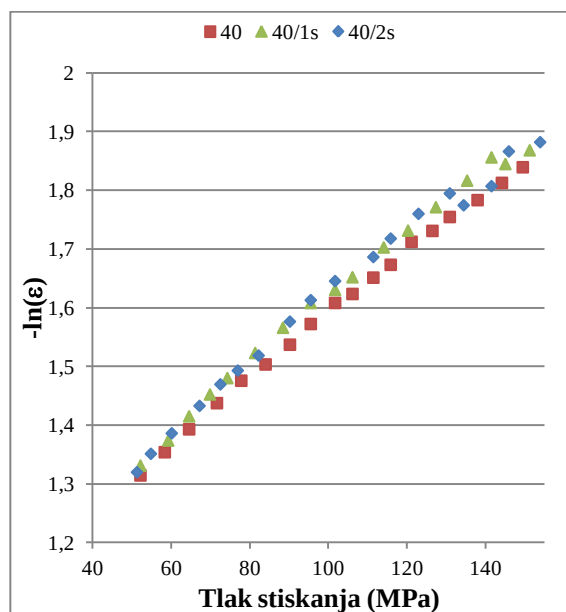


Slika 26: Heckelov profil tablet s polnilom SD-lak: vpliv hitrosti tabletiranja.

Podaljšanje RČS povzroči premik krivulj na Heckelovem profilu navzgor (sliki 27 in 28), vendar so razlike v poroznosti minimalne. Pri podaljšanem RČS je značilen majhen padec vrednosti P_y , pojav je izrazitejši pri hitrosti 20 tbl/min kot pri 40 tbl/min, vendar v obeh primerih razlike niso tako pomembne, da bi bistveno vplivale na proces tabletiranja.



Slika 27: Heckelov profil tablet s polnilom SD-lak: vpliv RČS (20 tbl/min).



Slika 28: Heckelov profil tablet s polnilom SD-lak: vpliv RČS (40 tbl/min).

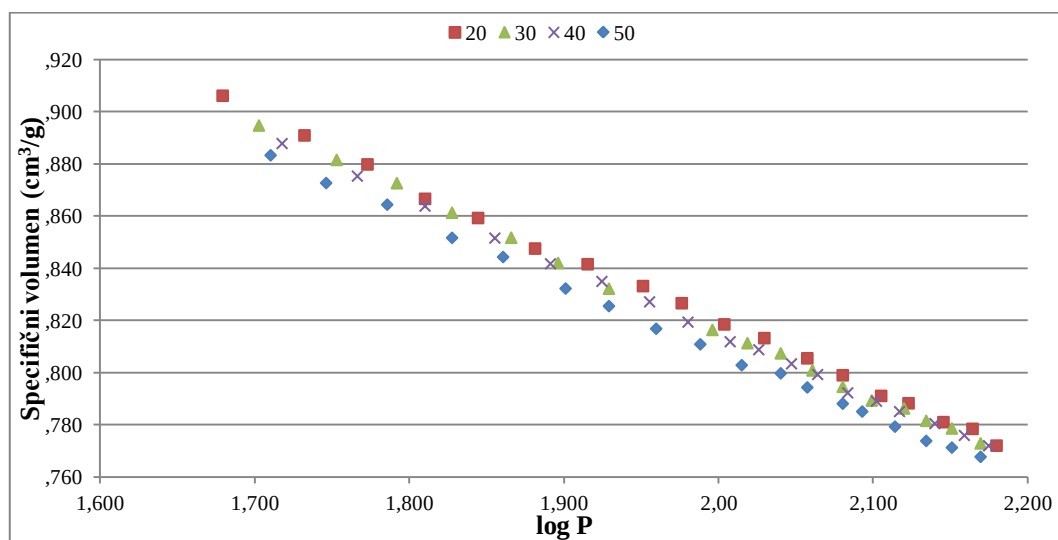
Tudi Walkerjeva analiza ne pokaže bistvenih razlik v kompresibilnosti polnila SD-lak pri različni hitrosti tabletiranja (preglednica XVII). Nakloni w' na Walkerjevem profilu so podobni, opazen pa je rahel vzporedni premik navzdol pri krivuljah tablet, izdelanih pri večji hitrosti tabletiranja (slika 29) in podaljšanem RČS (sliki 30 in 31). To se odraža kot manjši specifični volumen tablet, stisnjenih pri večji hitrosti tabletiranja oz. tabletah,

stisnjenih s podaljšanim RČS in enakem tlaku stiskanja. Slednje dejstvo je protislovno, saj smo pričakovali, da se bo kompresibilnost s podaljšanjem RČS izboljšala. Linearna regresija se zelo dobro prilagaja eksperimentalnim točkam, kar je vidno po zelo visokem Pearsonovem koeficientu ($R^2 > 0,99$).

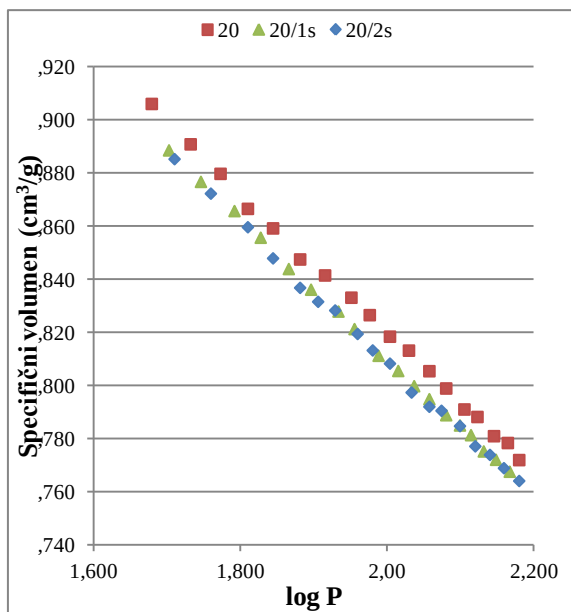
Preglednica XVII: Rezultati Walkerjeve analize tablet s polnilom SD-lak ob spreminjanju dinamike tabletiranja.

Hitrost tabl. (tbl/min)/RČS	P_1-P_2	w' (%)	R^2	Specifični volumen pri izbranem tlaku stiskanja (cm^3/g)		
				log 60	log 100	log 130
20	48-151	26,17	0,9987	0,8779	0,8192	0,7901
30	50-148	26,10	0,9990	0,8745	0,8156	0,7868
40	52-149	25,42	0,9994	0,8718	0,8146	0,7863
50	51-148	25,31	0,9990	0,8649	0,8076	0,7798
20/1s	50-147	26,13	0,9994	0,8683	0,8095	0,7805
20/2s	51-151	25,82	0,9981	0,8667	0,8079	0,7796
40/1s	52-151	25,22	0,9976	0,8662	0,8079	0,7807
40/2s	51-154	25,05	0,9952	0,8660	0,8075	0,7812

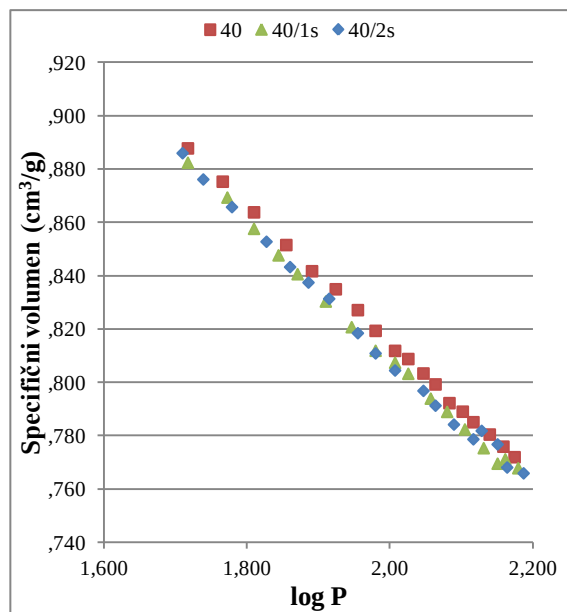
Iz rezultatov kompresibilnosti polnila SD-lak lahko zaključimo, da hitrost tabletiranja in podaljšanje RČS ne vplivata na deformacijo laktoze, sušene z razprševanjem.



Slika 29: Walkerjev profil tablet s polnilom SD-lak: vpliv hitrosti tabletiranja.



Slika 30: Walkerjev profil tablet s polnilom SD-lak: vpliv RČS (20 tbl/min).



Slika 31: Walkerjev profil tablet s polnilom SD-lak: vpliv RČS (40 tbl/min).

4.5.2 KOMPAKTIBILNOST

Kompaktibilnostni profil tablet s polnilom SD-lak nima pričakovane sigmoidne oblike. Vrednosti C_p se glede na hitrost tabletiranja med 20 in 50 tbl/min v tlačnem območju 30-100 MPa med seboj ne razlikujejo (preglednica XVIII). Kompaktibilnostni profili pri različni hitrosti tabletiranja in podaljšanem RČS so prikazani v Prilogi (slika 53) in ne izkazujejo vpliva hitrosti tabletiranja na kompaktibilnost.

Preglednica XVIII: Rezultati analize mehanskih lastnosti tablet s polnilom SD-lak ob spreminjanju dinamike tabletiranja.

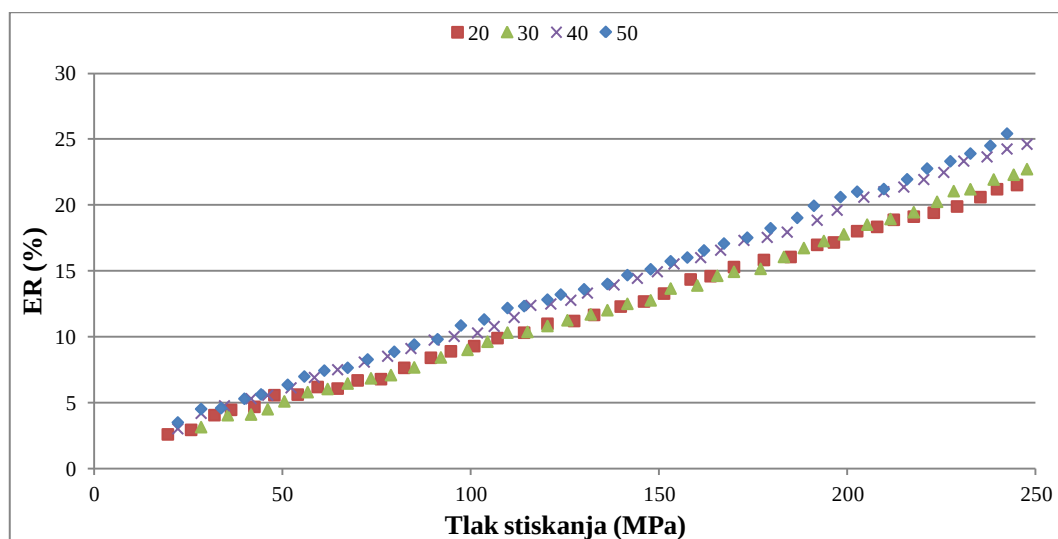
Hitrost (tbl/min)/ RČS	tabl. P_1 - P_2	$C_p \times 10^3$	R^2	Natezna trdnost (σ) pri izbranem tlaku stiskanja (MPa)		
				45 MPa	65 MPa	85 MPa
20	32-101	10,08	0,9572	0,3087	0,5047	0,7327
30	28-99	9,474	0,9608	0,3159	0,5059	0,6966
40	28-102	10,66	0,9838	0,3162	0,5022	0,7202
50	28-97	10,12	0,9815	0,3203	0,5023	0,7163
20/1s	30-103	10,24	0,9927	0,3248	0,5306	0,7356
20/2s	34-101	10,40	0,9925	0,3116	0,5176	0,7396
40/1s	32-102	10,61	0,9593	0,3213	0,5093	0,7213
40/2s	29-102	10,31	0,9769	0,3531	0,5771	0,7851

Tudi podaljšanje RČS ne poveča naklona krivulje. Natezna trdnost pri izbranih tlakih 45, 65 in 85 MPa je podobna ne glede na dinamiko stiskanja, kar potrjujejo kompaktibilnostni profili (sliki 54 in 55 iz Priloge). Izstopajo le izračunane vrednosti natezne trdnosti pri RČS

40/2s, ki so nekoliko večje od ostalih izračunanih vrednosti. Iz predstavljenega ne moremo ugotoviti korelacije med dinamiko tabletiranja in mehanskimi lastnostmi.

4.5.3 ELASTIČNOST

Elastična relaksacija je prisotna tudi pri tabletah s polnilom SD-lak. Na grafu, ki prikazuje odvisnost ER od tlaka stiskanja tablet (slika 32), je opazen trend povečevanja ER in naklona premic pri tabletah, stisnjenih pri večji hitrosti tabletiranja. Pri nizkem tlaku tabletiranja so razlike v ER majhne (do 1 %), pri višjem tlaku pa do (do 2 %) (preglednica XIX).



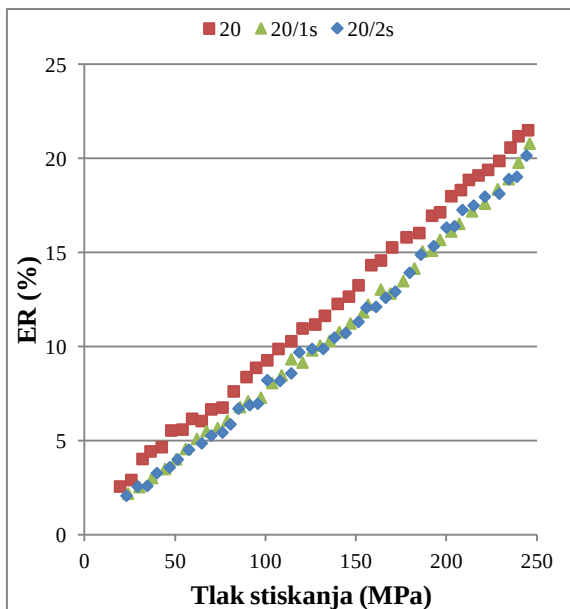
Slika 32: ER v odvisnosti tlaka stiskanja za tablete s polnilom SD-lak pri različni hitrosti tabletiranja.

Preglednica XIX: Rezultati analize elastičnih lastnosti tablet s polnilom SD-lak ob spreminjanju dinamike tabletiranja.

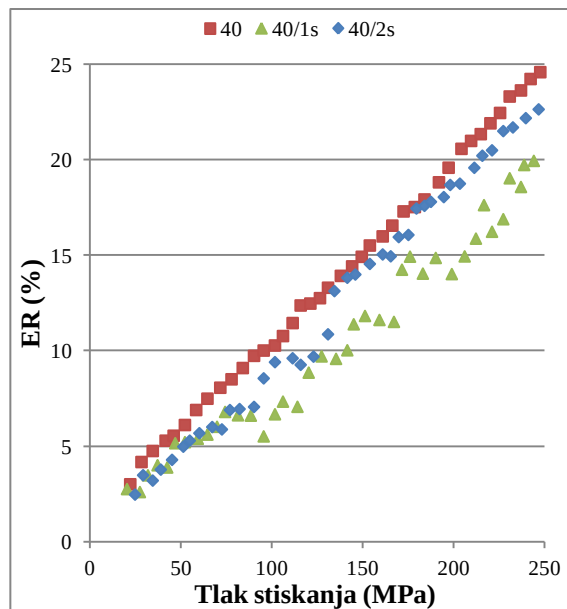
Hitrost tabl.(tbl/min) /RČS	P_1-P_2	naklon (MPa ⁻¹)	R^2	ER (%) pri izbranem tlaku stiskanja		
				60 MPa	100 MPa	130 MPa
20	19-250	0,0830	0,9982	6,0	9,2	11,7
30	28-247	0,0879	0,9967	5,8	9,0	11,5
40	22-248	0,0937	0,9984	6,9	10,4	13,2
50	28-242	0,0960	0,9981	7,1	10,8	13,7
20/1s	24-252	0,0812	0,9956	4,8	7,7	10,0
20/2s	35-250	0,0813	0,9952	4,6	7,6	9,9
40/1s	32-250	0,0742	0,9700	5,0	7,3	9,3
40/2s	25-247	0,0940	0,9913	5,4	9,0	11,7

Podaljšan RČS omogoča daljši kontakt pečata z zmesjo za tabletiranje v matrični vdolbini. Med tem časom se vzpostavi več povezav med delci, kar otežuje elastično relaksacijo. To je na sliki 33 razvidno kot vzporedni premik premic navzdol. Tablete, stisnjene s podaljšanim

RČS, imajo torej manjši ER v celotnem tlačnem območju, kar je bilo nakazano že na sliki 32, le manj izrazito. Razlike med elastično relaksacijo tablet, stisnjenih z RČS 1 in 2 s, ni. Do podobnih ugotovitev lahko pridemo pri hitrosti tabletiranja 40 tbl/min (slika 34), le da premica 40/1s zaradi variabilnosti meritev debeline tablet odstopa od pričakovanj.



Slika 33: ER v odvisnosti tlaka stiskanja za tablete s polnilom SD-lak pri podaljšanem RČS (20 tbl/min).



Slika 34: ER v odvisnosti tlaka stiskanja za tablete s polnilom SD-lak pri podaljšanem RČS (40 tbl/min).

4.6 Vpliv mase na mehanske lastnosti zmesi za tabletiranje s polnilom DCPD

4.6.1 KOMPRESIBILNOST

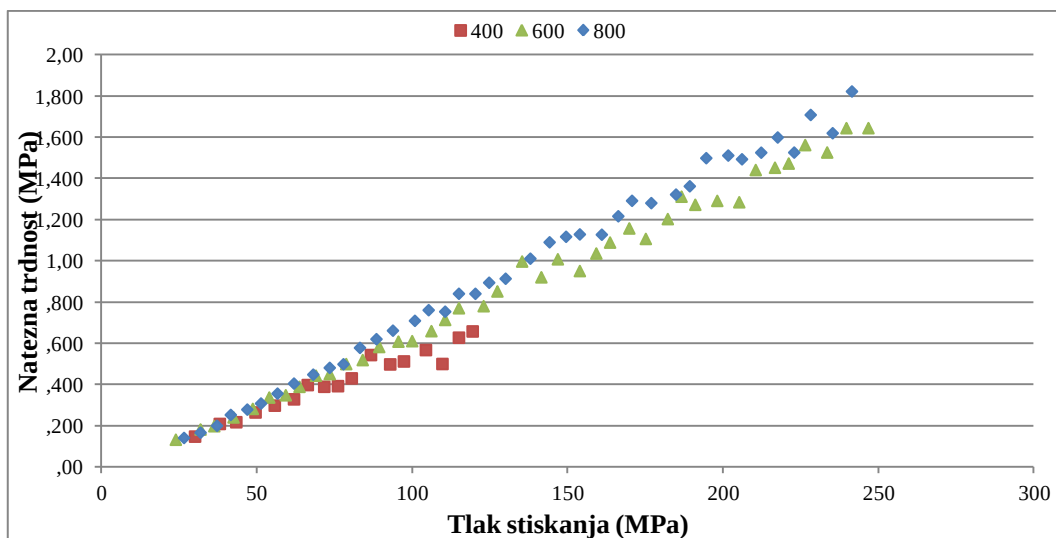
Vpliv mase na kompresibilnost tablet s polnilom DCPD kaže, da se krivulje na Heckelovem profilu v Prilogi (slika 56) skoraj popolnoma prekrivajo. Pri tlaku stiskanja nad 100 MPa je opazen le majhen vzporedni premik navzgor pri krivuljah, ki ustrezajo tabletam z večjo maso (600 in 800 mg). Ta premik ne pomeni bistvenih razlik v kompresibilnosti polnila DCPD, kar potrjujejo tudi nakloni krivulj in P_y (preglednica XX), ki med seboj variirajo za največ 4 %. Rezultati so primerljivi med seboj in z literaturno vrednostjo P_y , ki je 291 MPa (27). Linearnost krivulj je zadovoljiva ($R^2 \sim 0,98$). Tudi Walkerjev profil potrjuje, da razlik med kompresibilnostjo tablet z različno maso ni. Krivulje različnih mas se dobro prekrivajo, še posebej v nižjem tlačnem območju. Vrednosti w' za vse mase tablet se med seboj ujemajo in ne nakazujejo vpliva mase na kompresibilnost tablet. Walkerjev profil je zato prikazan v Prilogi (slika 57).

Preglednica XX: Rezultati Heckelove in Walkerjeve analize, kompaktilnosti in ER 400, 600 in 800 mg tablet s polnilom DCPD.

Masa tabl (mg)	Heckelova analiza				Walkerjeva analiza			Natezna trdnost			Indeks elastične relaksacije		
	P ₁ -P ₂	$k \times 10^3$ (MPa ⁻¹)	P _y (MPa)	R ²	P ₁ -P ₂	w' (%)	R ²	P ₁ -P ₂	C _p ×10	R ²	P ₁ -P ₂	ER (%) pri 130 MPa	R ²
400	50-148	3,251	307,6	0,9820	50-148	12,10	0,9958	30-119	5,338	95,36	23-241	17,0	0,9981
600	49-147	3,449	289,9	0,9798	49-147	12,60	0,9946	24-247	6,905	99,43	24-247	10,4	0,9977
800	51-149	3,453	289,6	0,9870	51-149	12,52	0,9978	27-241	7,631	99,45	27-241	9,24	0,9978

4.6.2 KOMPAKTIBILNOST

Kompaktibilnostni profil, prikazan na sliki 35, prikazuje odvisnost natezne trdnosti 400, 600 in 800 mg tablet s polnilom DCPD od tlaka stiskanja. Krivulje, ki zastopajo posamezno maso tablet, se začnejo v isti točki, torej je natezna trdnost pri nizkih tlakih stiskanja za vse mase tablet enaka. S povečevanjem tlaka stiskanja se posamezne točke uredijo v premico ($R^2 > 0,99$), natezna trdnost tablet torej s povišanjem tlaka stiskanja narašča linearно. Krivulja nima začetnega in končnega položnega dela, ki bi prikazoval pričakovano sigmoidno obliko krivulje. Začetni položni del pogrešamo iz istih razlogov kot pri tabletah s polnilom MCC. Končni položni del ni prisoten zaradi prenizkih tlakov stiskanja, ki smo jih uporabili v raziskavi. Najverjetneje bi z nadaljnjim povečevanjem tlaka stiskanja pridobili tudi položnejši del krivulje.



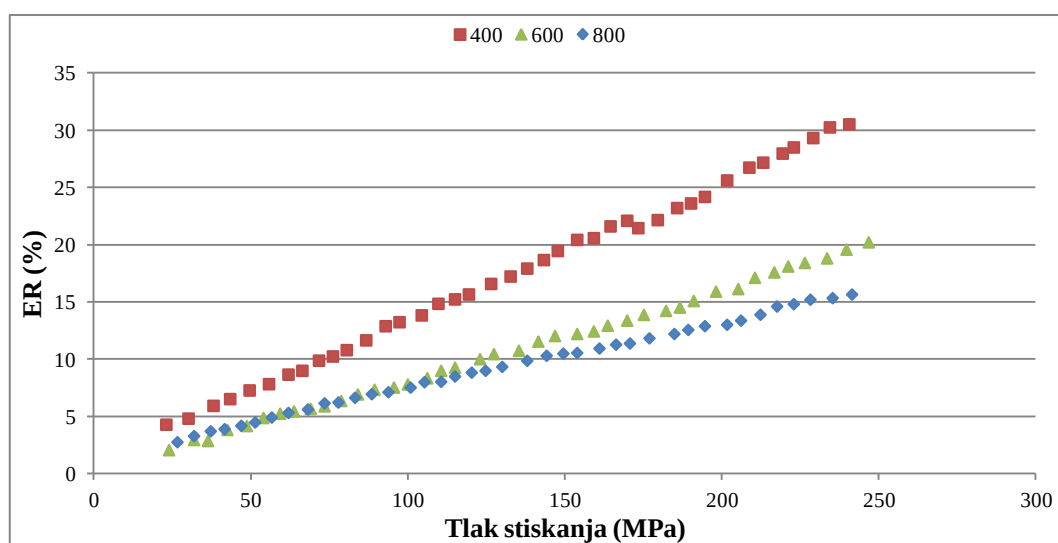
Slika 35: Kompaktibilnostni profil 400, 600 in 800 mg tablet s polnilom DCPD.

Vrednosti C_p rahlo naraščajo s povečanjem mase tablet, kar pomeni, da se natezna trdnost s povečevanjem tlaka stiskanja hitreje povečuje pri tabletah z večjo maso (preglednica XX). Trdnost 400 mg tablet smo lahko izmerili le do tlaka stiskanja okoli 125 MPa, saj se

je debelina tablete pri višjem tlaku stiskanja zmanjšala in je bila premajhna za merjenje na napravi. Pri nadaljnjih poskusih smo zato uporabili distančnik, ki je dvignil tableto in tako omogočil merjenje trdnosti sicer pretankih tablet.

4.6.3 ELASTIČNOST

Elastična relaksacija tablet z manjšo maso je, podobno kot v primeru tablet s polnilom MCC oz. SD-lak, večja kot pri tabletah z večjo maso. To se odraža v večjem naklonu premice z manjšo maso na sliki 36.



Slika 36: Indeks elastične relaksacije 400, 600 in 800 mg tablet s polnilom DCPD.

4.7 Vpliv dinamike tabletiranja na mehanske lastnosti zmesi za tabletiranje s polnilom DCPD

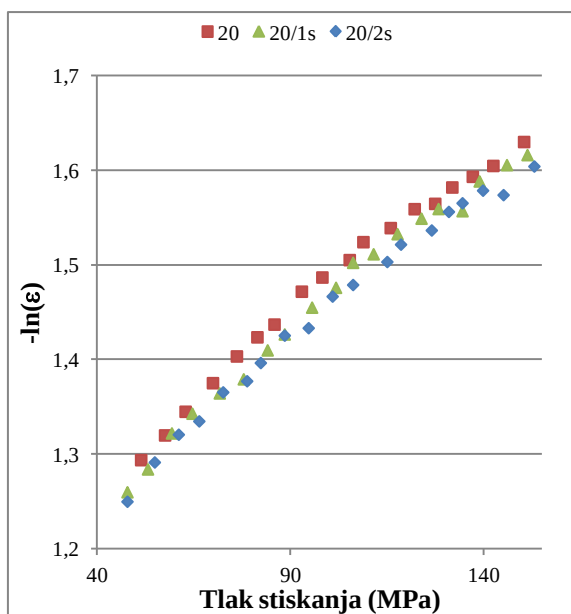
4.7.1 KOMPRESIBILNOST

Heckelova analiza je v proučevanem območju pokazala zanemarljiv vpliv hitrosti tabletiranja na kompresibilnost zmesi za tabletiranje s polnilom DCPD. Nakloni krivulj oz. Heckelovi koeficienti so podobni in posledično tudi vrednosti P_y (preglednica XXI). Razlike izračunanih poroznosti pri istem tlaku tabletiranja so majhne in ne kažejo izrazitih vzporednih premikov premic na Heckelovem profilu iz Priloge (slika 58). Nekoliko izstopa le krivulja pri hitrosti tabletiranja 50 tbl/min, ki je nad drugimi krivuljami.

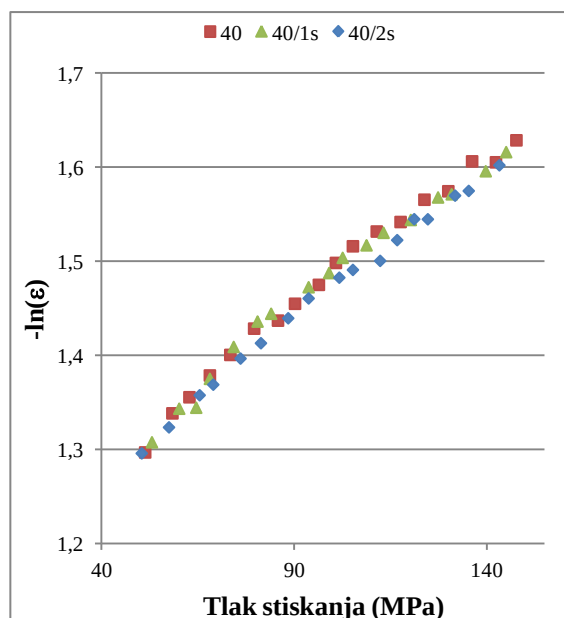
Preglednica XXI: Rezultati Heckelove analize tablet s polnilom DCPD ob spreminjanju dinamike tabletiranja.

Hitrost tabl. (tbl/min)/RČS	P_1-P_2	$k \times 10^3$ (MPa ⁻¹)	P_y (MPa)	R^2	Poroznost pri izbranem tlaku stiskanja		
					60 MPa	100 MPa	130 MPa
20	51-150	3,349	298,6	0,9859	0,2600	0,2163	0,1924
30	53-152	3,258	306,9	0,9842	0,2616	0,2185	0,1949
40	51-148	3,309	302,2	0,9881	0,2603	0,2218	0,2009
50	48-148	3,249	307,8	0,9796	0,2579	0,2270	0,2150
20/1s	48-151	3,414	292,9	0,9875	0,2667	0,2264	0,2044
20/2s	48-153	3,293	303,7	0,9877	0,2690	0,2292	0,2076
40/1s	53-145	3,237	308,93	0,9814	0,2669	0,2367	0,2256
40/2s	50-143	3,227	309,89	0,9940	0,2624	0,2280	0,2086

Podaljšan RČS prav tako ne vpliva na kompresibilnost zmesi za tabletiranje v proučevanem tlačnem območju. Majhne razlike se odražajo kot vzporedni premik krivulj s podaljšanim RČS navzdol (slika 37). Na sliki 38 se rahlo pomanjšanje naklona krivulj s podaljšanim RČS kaže pri tabletah s hitrostjo tabletiranja 40 tbl/min, vzporedni premiki krivulj so odsotni. V obeh primerih podaljšan RČS ne vpliva na kompresibilnost zmesi za tabletiranje, saj so razlike v naklonih zanemarljive in jih lahko pripišemo napakam zaradi merjenja tablet majhnih dimenzij.



Slika 37: Heckelov profil tablet s polnilom DCPD: vpliv RČS (20 tbl/min).



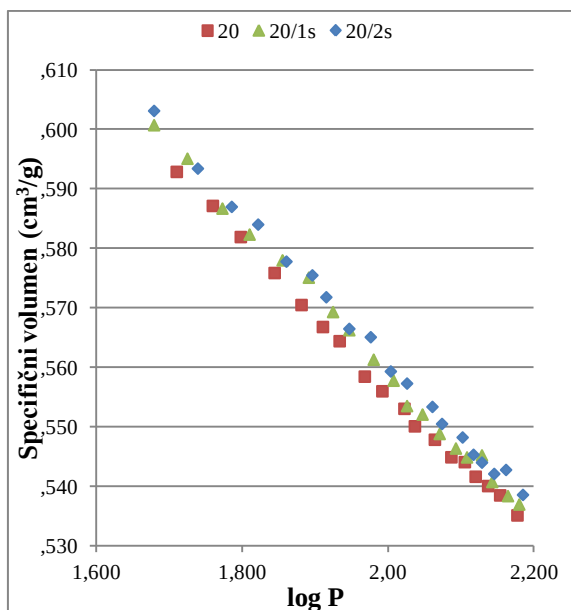
Slika 38: Heckelov profil tablet s polnilom DCPD: vpliv RČS (40 tbl/min).

Tudi Walkerjeva analiza potrdi odsotnost razlik v kompresibilnosti kot posledico spremembe v dinamiki tabletiranja. Nakloni krivulj različnih hitrosti tabletiranja so si zelo

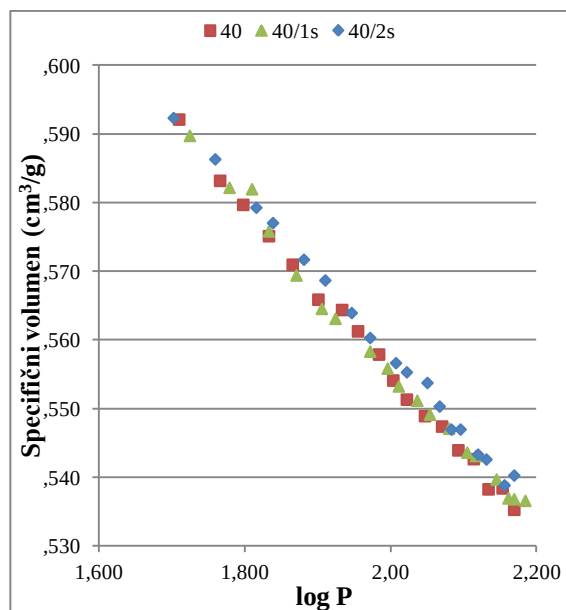
podobni (preglednica XXII). Za razliko od Heckelove, pa z Walkerjevo analizo dosežemo boljšo linearnost v tlačnem območju 50-150 MPa ($R^2 > 0,99$). Walkerjev profil iz Priloge (slika 59) prav tako prikazuje nekoliko nižjo pozicijo krivulje s hitrostjo tabletiranja 50 tbl/min. Vzporedni premik navzdol pri ostalih hitrostih stiskanja je zanemarljiv, saj povzroči spremembe v specifičnem volumnu manjše od 1 %, pri različnih tlakih tabletiranja (preglednica XXII).

Preglednica XXII: Rezultati Walkerjeve analize tablet s polnilom DCPD ob spreminjanju dinamike tabletiranja.

Hitrost tabl. (tbl/min)/RČS	P_1 - P_2	w' (%)	R^2	Specifični volumen pri izbranem tlaku stiskanja (cm^3/g)		
				log 60	log 100	log 130
20	51-150	12,41	0,9972	0,5841	0,5554	0,5422
30	53-152	12,34	0,9962	0,5855	0,5566	0,5436
40	51-148	12,06	0,9968	0,5824	0,5550	0,5419
50	48-148	11,35	0,9942	0,5767	0,5503	0,5389
20/1s	48-151	12,79	0,9964	0,5874	0,5587	0,5445
20/2s	48-153	12,65	0,9970	0,5890	0,5605	0,5466
40/1s	53-153	11,70	0,9922	0,5829	0,5549	0,5427
40/2s	50-148	11,61	0,9975	0,5838	0,5579	0,5448



Slika 39: Walkerjev profil tablet s polnilom DCPD: vpliv RČS (20 tbl/min).



Slika 40: Walkerjev profil tablet s polnilom DCPD: vpliv RČS (40 tbl/min).

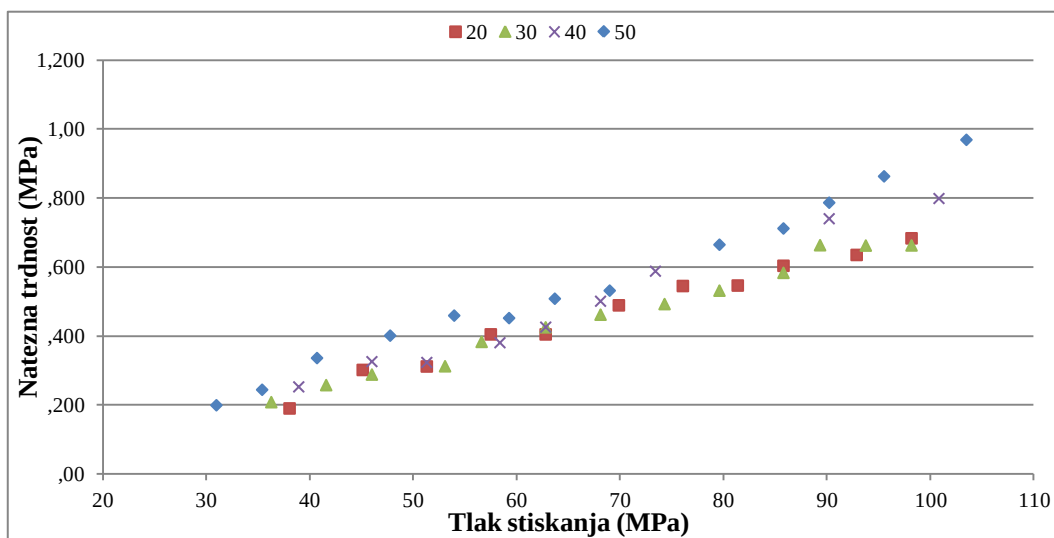
Podaljšan RČS pri hitrosti 20 tbl/min povzroči rahel vzporedni premik krivulje navzgor (slika 39). Ker ta premik povzroči spremembo v specifičnem volumnu, manjšo od 1 %, je razlika v kompresibilnosti zanemarljiva. Pri hitrosti 40 tbl/min ni opaznih razlik v naklonu ali premikih krivulj zaradi podaljšane RČS (slika 40).

4.7.2 KOMPAKTIBILNOST

S povečanjem hitrosti tabletiranja se poveča C_p (preglednica XXIII), hkrati pa je krivulja višje na kompaktilnostnem profilu (slika 41). To proti pričakovanjem nakazuje na boljše kompaktilnost tablet, stisnjenih pri večji hitrosti tabletiranja.

Preglednica XXIII: Rezultati analize mehanskih lastnosti tablet s polnilom DCPD ob spreminjanju dinamike tabletiranja.

Hitrost tabl. (tbl/min)/ RČS	P_1-P_2	$C_p \times 10^3$	R^2	Natezna trdnost (σ) pri izbranem tlaku stiskanja		
				45 MPa	65 MPa	85 MPa
20	38-98	7,796	0,9817	0,2772	0,4572	0,6132
30	36-98	7,722	0,9864	0,2787	0,4361	0,5911
40	39-101	9,387	0,9801	0,3007	0,4867	0,6887
50	31-103	9,884	0,9835	0,3508	0,5428	0,7668
20/1s	29-102	8,057	0,9916	0,2995	0,4635	0,6435
20/2s	27-101	7,719	0,9944	0,2970	0,4524	0,6054
40/1s	27-99	9,155	0,9876	0,3197	0,4897	0,6677
40/2s	27-102	8,844	0,9866	0,3038	0,4858	0,6838



Slika 41: Kompaktilnostni profili tablet s polnilom DCPD pri različni hitrosti tabletiranja.

Podaljšan RČS pri obeh hitrostih tabletiranja (20 in 40 tbl/min) ne vpliva bistveno na C_p . Točke na obeh kompaktilnostnih profilih, ki sta prikazana v Prilogi (slika 60 in 61), se prekrivajo, kar pomeni, da ekstremni RČS na fragmentirajoči material DCPD nima vpliva.

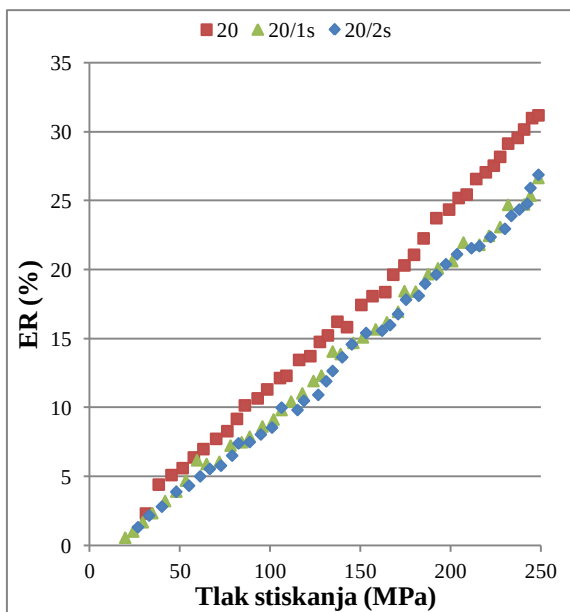
4.7.3 ELASTIČNOST

Za polnilo DCPD je pri višjem tlaku tabletiranja značilna večja elastična deformacija in posledično večja vrednost ER. Relaksacija naj bi bila hitra in končana takoj po izmetu iz matrične vdolbine (43). Ugotovili smo, da sprememba hitrosti tabletiranja ne povzroči bistvenih razlik v elastični relaksaciji tablet. Nakloni premic ($R^2 > 0,99$) ostajajo podobni (preglednica XXIV), nekoliko izstopa hitrost 50 tbl/min z rahlo večjim naklonom. Grafični prikaz odvisnosti ER od tlaka stiskanja pri različnih hitrostih tabletiranja je prikazan v Prilogi na sliki 62.

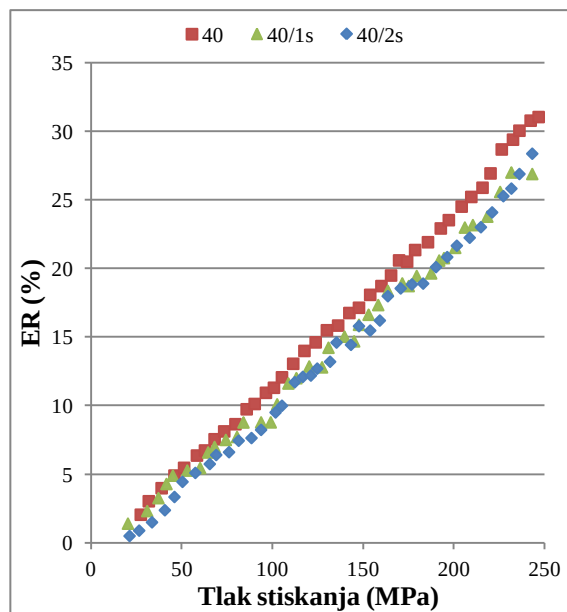
Preglednica XXIV: Rezultati analize elastičnih lastnosti tablet s polnilom DCPD ob spreminjanju dinamike tabletiranja.

Hitrost tabl.(tbl/min) /RČS	P ₁ -P ₂	naklon (MPa ⁻¹)	R ²	Izračunan ER (%) pri izbranem tlaku stiskanja		
				60 MPa	100 MPa	130 MPa
20	38-248	0,1293	0,9964	6,6	11,3	15,0
30	23-237	0,1205	0,9971	6,6	11,1	14,6
40	27-247	0,1291	0,9974	6,4	11,3	15,0
50	26-241	0,1390	0,9984	7,8	13,1	17,2
20/1s	19-248	0,1105	0,9969	5,1	9,5	12,8
20/2s	27-248	0,1115	0,9956	4,8	8,9	12,2
40/1s	20-243	0,1170	0,9920	5,8	10,2	13,7
40/2s	21-250	0,1210	0,9960	4,9	9,5	13,1

Podaljšanje RČS se na diagramu, ki prikazuje odvisnost ER od tlaka stiskanja (sliki 42 in 43), kaže v vzporednem premiku premic navzdol, obenem pa imajo te premice tudi manjši naklon. Podaljšanje RČS torej zmanjša elastično obnašanje zmesi za tabletiranje.



Slika 42: ER v odvisnosti tlaka stiskanja za tablete s polnilom DCPD pri podaljšanem RČS (20 tbl/min).



Slika 43: ER v odvisnosti tlaka stiskanja za tablete s polnilom DCPD pri podaljšanem RČS (40 tbl/min).

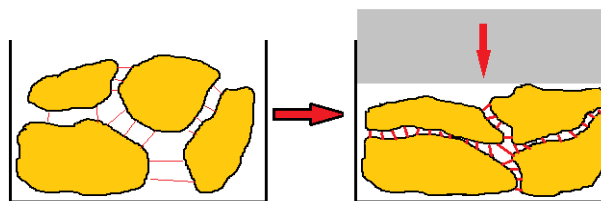
4.8 Primerjava lastnosti posameznih polnil za direktno tabletiranje

V predhodnih poglavjih razprave smo se osredotočili na posamezna polnila za direktno tabletiranje in opazovali vpliv dinamike tabletiranja na lastnosti zmesi za tabletiranje. Na tem mestu bomo poudarili razlike med posameznimi polnili, ki se odražajo pri rezultatih kompresibilnosti, kompaktilnosti, elastičnosti in mehanskih lastnosti izdelanih tablet. Heckelova in Walkerjeva analiza sta pokazali, da ima izmed izbranih polnil za direktno tabletiranje najboljšo kompresibilnost MCC in najslabšo DCPD. Krivulja zmesi za tabletiranje s polnilom MCC ima na Heckelovem profilu največji naklon v tlačnem območju 50-150 MPa (preglednica XXV), kar pomeni, da se njena poroznost, v primerjavi z ostalima polniloma, ob zvišanju tlaka, najbolj zmanjša. Prav tako ima krivulja polnila MCC največji naklon na Walkerjevem profilu, kar pomeni, da se specifični volumen tablete najbolj zmanjša ob povišanju tlaka. Dominanten način zmanjševanja prostornine, ob aplikaciji tlaka na nasutje polnila MCC, je plastična deformacija. To potrjuje tudi nizek P_y (~103 MPa). Omenjena profila sta prikazana v Prilogi (sliki 63 in 64).

Preglednica XXV: Rezultati Heckelove in Walkerjeve analize 400 mg tablet s polnili MCC, SD-lak in DCPD pri hitrosti tabletiranja 20 tbl/min.

Polnilo	Heckelova analiza				Walkerjeva analiza	
	P_1-P_2 (Mpa)	$k \times 10^3$ (MPa ⁻¹)	P_y (MPa)	R^2	w' (%)	R^2
MCC	46-148	9,677	103,3	0,9880	40,05	0,9767
SD-lak	48-151	5,390	185,5	0,9971	26,17	0,9987
DCPD	51-150	3,349	298,6	0,9859	12,41	0,9972

Obsežna plastična deformacija omogoča nastanek številčnejših in močnejših povezav med posameznimi delci, saj se ti približajo, hkrati pa pride tudi do boljšega prileganja površin zaradi preoblikovanja delcev. Delci so v primeru MCC med seboj v povezani s številnimi vodikovimi vezmi, saj je na njihovi površini veliko hidroksilnih skupin (7). Le-te omogočajo močne povezave med delci tudi po prenehanju delovanja sile stiskanja in zagotavljajo tablete z visoko natezno trdnostjo (slika 44).

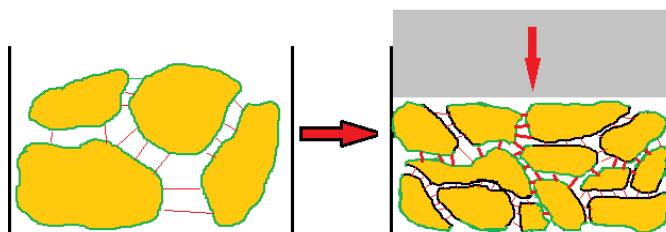


Slika 44: Shema plastične deformacije zmesi za tabletiranje s polnilom MCC (interpartikularne povezave so obarvane rdeče).

Glavni problem tabletiranja v farmacevtski industriji pri uporabi polnila MCC je laminacija tablet in tvorba kapi pri večji hitrosti tabletiranja. Ta problem se je pri naši študiji pokazal pri merjenju trdnosti tablet in nepravilnem diametralnem lomu, ki je nakazal tendenco k laminaciji pri tabletiranju. Vzroke za ta pojav lahko poiščemo v relativno izraziti elastičnosti polnila MCC v nizkem tlačnem območju, ki je primeren za industrijsko uporabo (50-150 MPa). Tudi zrak, ki se med tabletiranjem ujame med delce v tableti in se po odmiku pečata poskuša izločiti ter pri tem poškoduje vezi med delci, lahko prispeva k nepravilnemu diametralnem lomu tablet (44). ER v odvisnosti od tlaka stiskanja je prikazan v Prilogi na sliki 65.

SD-lak lahko med uporabljenimi polnili razvrstimo kot polnilo s srednje dobro kompresibilnostjo. To potrjujeta naklona linearnih regresij Heckelove in Walkerjeve analize v preglednici XXV. Linearnost polnila SD-lak je v primerjavi z ostalima polniloma v tlačnem območju 50-150 MPa najboljša, tako pri Heckelovi kot Walkerjevi analizi. Dominantna načina zmanjševanja prostornine nasutja delcev za polnilo SD-lak sta fragmentacija kristalne strukture α -laktoze monohidrata in plastična deformacija amorfnosti

laktoze, ki je med procesom sušenja z razprševanjem nastala na površini agregata (slika 45). Iz literaturnih virov (7) lahko razberemo, da naj bi zlasti amorfni del, ki se deformira plastično, izboljšal kompresibilnost laktoze, sušene z razprševanjem. Povezovanje delcev v nasutju si lahko razlagamo tako, da na kristalnih območjih pride do loma delcev, pri tem pa se tvorijo nove površine, ki niso onečiščene z drsilom. Zaradi tega se med novonastalimi površinami na delcih tvorijo močnejše povezave kot bi se sicer. Amorfni del na površini posameznega agregata po plastični deformaciji poskrbi za boljše prileganje površin novonastalih delcev in tako zmanjša razdaljo med posameznimi novonastalimi delci. Ker se novonastali delci med stiskanjem slabše plastično deformirajo (večja vrednost P_y kot pri polnilu MCC), med delci ostane več praznega prostora, zato se poroznost pri povišanju tlaka počasneje zmanjšuje. Posledica so večje razdalje med delci, ki onemogočajo nastanek močnih povezav, kar se izrazi kot slabša kompaktilnost. Slednje je razvidno iz kompaktilnostnega profila v Prilogi (slika 66). Po izmetu se tablete rahlo elastično relaksirajo. Elastična relaksacija je v skoraj celotnem tlačnem območju, v primerjavi z ostalimi uporabljenimi polnili, najmanjša.



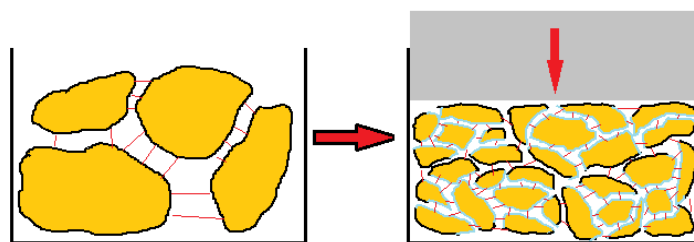
Slika 45: Shema fragmentacije in plastične deformacije zmesi za tabletiranje s polnilom SD-lak (interpartikularne povezave so obarvane rdeče; zeleni robovi prikazujejo amorfna območja na površini delcev).

Preglednica XXVI: Rezultati analize mehanskih in elastičnih lastnosti 400 mg tablet s polnili MCC, SD-lak in DCPD pri hitrosti tabletiranja 20 tbl/min.

Polnilo	Natezna trdnost				Indeks elastične relaksacije	
	P_1-P_2 (Mpa)	$C_p \times 10^3$	R^2	σ (MPa) pri 65 MPa	P_1-P_2 (Mpa)	ER (%) pri 130 MPa
MCC	27-102	44,92	0,9872	2,855	15-156	18,8
SD-lak	32-101	10,09	0,9572	0,5059	19-250	11,7
DCPD	38-98	7,796	0,9817	0,4572	38-248	15,0

Dominanten način zmanjševanja volumna polnila DCPD je fragmentacija delcev. Visoka vrednost P_y (~299 MPa) potrjuje zelo omejen obseg plastične deformacije. Naklon krivulje na Heckelovem in Walkerjevem profilu je manjši od krivulj ostalih polnil, zato ima izmed uporabljenih, polnilo DCPD najslabšo kompresibilnost. Do fragmentacije osnovnih delcev

pride že pri nizkih tlakih stiskanja, zato se poroznost s povečevanjem tlaka le malo zmanjša na račun omejene deformacije. Iz istega razloga je sprememba specifičnega volumna med tabletiranjem majhna. Pomembno je poudariti, da se uporabljeno vezivo Kollidon VA64 deformira plastično, zato lahko prispeva k deležu plastične deformacije zmesi za tabletiranje s polnilom DCPD (45). Dosedanje raziskave kažejo, da večje koncentracije drsila ne poslabšajo kompresibilnosti in kompaktilnosti polnila DCPD (46), kar je značilno za lomljive snovi. Med fragmentacijo delcev nastajajo nove, čiste površine, ki niso prekrите s filmom drsila, ki tako na novonastalih površin ne ovira nastanka interpartikularnih vezi (slika 46). Fragmentacija osnovnih delcev, katerih oblika je nepravilna, omogoča nastanek interpartikularnih kontaktnih točk. Ker je njihovo število veliko, se tlak stiskanja enakomerneje porazdeli po posameznih kontaktnih točkah in zato nastanejo številčne, a šibke Van der Waalsove povezave med delci (47). Zaradi nepravilne oblike sekundarnih delcev (delci, nastali po fragmentaciji) pride do njihovega povezovanja tudi zaradi mehanskega zagozdenja. Kompaktilnostni profil in naklon krivulje polnila DCPD nakazujeta (preglednica XXVI), da so mehanske lastnosti izdelanih tablet primerljive s tabletami, v katerih je kot polnilo uporabljena SD-lak. Za polnilo DCPD je značilna večja stopnja elastične relaksacije pri višjem tlaku stiskanja (43). To smo potrdili tudi v naši raziskavi. Naklon krivulje ER za zmes za tabletiranje s polnilom DCPD je izrazito večji kot pri obeh ostalih polnilih, še posebej pri tlakih stiskanja nad približno 190 MPa.



Slika 46: Shema fragmentacije in plastične deformacije zmesi za tabletiranje s polnilom DCPD (povezave so obarvane rdeče; modri robovi prikazujejo površino delcev, ki zaradi loma ni prekrita z drsilom).

5 SKLEPI

V okviru izdelave naloge smo ugotovili, da masa tablete ne vpliva na kompresibilnost polnil za direktno tabletiranje, ne glede na dominanten način deformacije delcev po aplikaciji tlaka stiskanja. Indeks elastične relaksacije je pokazal, da se tablete z manjšo maso v večji meri elastično relaksirajo po izmetu iz matrične vdolbine, ne glede na uporabljeno polnilo. Posledično sledi, da tablete z manjšo maso, ne glede na vrsto polnila za direktno tabletiranje, izkazujejo slabšo natezno trdnost in kompaktilnost (izjema tablete iz zmesi s polnilom SD-lak, kjer masa ne vpliva na kompaktilnost).

Pri proučevanju kompresibilnosti, kompaktilnosti in elastičnosti polnil za direktno tabletiranje smo prišli do naslednjih zaključkov:

- Vrednosti P_y iz Heckelove analize so pokazale, da se polnilo MCC dominantno deformira plastično, DCPD s fragmentacijo, SD-lak pa deloma plastično in deloma s fragmentacijo.
- Heckelova analiza je nakazala rahel trend izboljšanja kompresibilnosti pri manjši hitrosti tabletiranja in pri podaljšanem rezidualnem času stiskanja za polnila, ki se deformirajo plastično (MCC).
- Heckelova analiza ni pokazala korelacije med kompresibilnostjo in hitrostjo tabletiranja za polnili SD-lak in DCPD.
- Walkerjeva analiza je pokazala slabšo kompresibilnosti pri večji hitrosti tabletiranja pri plastično deformabilnem polnilu MCC, prav tako je podaljšan RČS, v nasprotju s pričakovanji, poslabšal kompresibilnost.
- Pri obeh ostalih uporabljenih polnilih nismo zaznali bistvenega vpliva hitrosti tabletiranja in RČS na plastičnost zmesi za tabletiranje.
- Osnovni delci polnila MCC imajo največjo sposobnost povezovanja v kompakte. Polnili SD-lak in DCPD imata med seboj primerljivo, a bistveno slabšo kompaktilnost.
- Kompaktilnostna študija je pokazala, da hitrost tabletiranja bistveno ne vpliva na kompaktilnost ne glede na uporabljeno polnilo, pri DCPD ima celo nepričakovan obraten vpliv (hitrejše tabletiranje – boljša kompaktilnost).
- Podaljšan RČS izboljša kompaktilnost plastično deformabilnega polnila (MCC), medtem ko nima vpliva na natezno trdnost in kompaktilnost ostalih dveh polnil.

- Stiskanje polnila MCC je pokazalo znano tendenco tega polnila k laminaciji. Mejni tlak nepravilnega loma, se je zmanjšal pri večanju hitrosti tabletiranja. Pri večji hitrosti tabletiranja je odstotek laminiranih tablet pri prelomu večji, kar potrjuje povečano tendenco k laminaciji pri hitrejšem stiskanju.
- Pri nizkih tlakih tabletiranja je bilo najbolj elastično polnilo za direktno tabletiranje MCC, pri visokih tlakih pa DCPD. Najmanjšo elastičnost je izkazalo polnilo SD-lak.
- Elastična relaksacija je bila odvisna od hitrosti tabletiranja le pri polnilu SD-lak, kjer se je povečevala s povečevanjem hitrosti tabletiranja.
- Ne glede na vrsto polnila je bila elastična relaksacija vseh polnil manjša pri podaljšanem rezidualnem času stiskanja.

Glede na zapisane sklepe lahko zaključimo, da navkljub drugačnim pričakovanjem, magistrska naloga pokaže le šibek vpliv hitrosti stiskanja na obnašanje zmesi za tabletiranje. Le-ta je najbolj opazen pri plastično deformabilnem polnilu MCC, pri fragmentirajočih polnilih pa ne. Dinamika tabletiranja vpliva na kompresibilnost le pri polnilu MCC, ne pa tudi pri fragmentirajočih polnilih, kar potrjujejo rezultati Heckelove in Walkerjeve analize. Še največji vpliv ima dinamika stiskanja na ER, kjer se pri podaljšanjem RČS neželena elastičnost zmanjša. Podoben vpliv ima tudi povečanje mase tablet.

6 LITERATURA

- 1 European Pharmacopoeia 7.0. Council of Europe. Strasbourg 01/2008. Tablets (01/2008:0478)
- 2 Formularium Slovenicum 3.0: slovenski dodatek k evropski farmakopeji. Zavod za farmacijo in preizkušanje zdravil. Ljubljana, 2011, 142 str.
- 3 Aulton M. E: Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines, 3rd ed., Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 168-179, 441-450
- 4 Armstrong NA: Tablet manufacture by direct compression. V: Swarbrick J: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3. Izdaja, Informa Healthcare, New York, 2007: 3673-3682
- 5 Bogda MJ: Tablet Compression: Machine Theory, Design and Process Troubleshooting. v: Swarbrick J: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3. Izdaja, Informa Healthcare, New York, 2007: 3611-3616

- 6 Levin M: Tablet press instrumentation. v: Swarbrick J: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3. Izdaja, Marcel Dekker, New York, 2002: 1-20
- 7 Bolhuis GK, Chowhan ZT: Materials for direct compaction. V: Alderborn G. Nyström C: Pharmaceutical powder compaction technology. Marcel Dekker, New York, 1996: 419-483
- 8 Ilić I: Študij kompresibilnosti in kompaktibilnosti izbranih farmacevtskih ekscipientov. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo 2011:15-34
- 9 Alderborn G. Nyström C: Pharmaceutical powder compaction technology. Marcel Dekker, New York, 1996: VII-VIII
- 10 Heckel RW: Density-pressure relationships in powder compaction. Trans Metall Soc AIME, 1961;221:671-675
- 11 Walker EE: The properties of powders VI: The compressibility of powders. Trans Faraday Soc, 1923, 19:73-82
- 12 Zupančič Božič D: Optimizacija tabletiranja na osnovi študija plastično-elastičnih lastnosti delcev. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo 2008
- 13 Nyström C, Karehill PG: The importance of intermolecular bonding forces and the concept of bonding surface area. v: Alderborn G. Nyström C: Pharmaceutical powder compaction technology. Marcel Dekker, New York, 1996: 1-51
- 14 Bunjevac M, Vrečer F, Ilić I, Baumgartner S: Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje. Farm vestnik 2009; 60: 327-335
- 15 Oluwatoyin AO: The compaction of pharmaceutical powders. Apredica, Preclinical ADME Tox Research 2007; 5: 1-16
- 16 Paronen P, Ilkka J: Porosity-pressure functions. v: Alderborn G. Nyström C: Pharmaceutical powder compaction technology. Marcel Dekker, New York, 1996: 55-75
- 17 Karehill PG, Glazer M, Nyström C: Studies on direct compression of tablets. XXIII. The importance of surface roughness for the compactibility of some directly compressible materials with different bonding and volume reduction properties. International Journal of Pharmaceutics 1990, 64: 35-43
- 18 Zupančič Božič D, Dreu R, Vrečer F: Influence of dry granulation on compactibility and capping tendency of macrolide antibiotic formulation. International Journal of Pharmaceutics 2008, 357: 44-54

- 19 Duberg M, Nyström C: Studies on direct compression of tablets: 17, Porosity-pressure curves for the characterisation of volume reduction mechanism in powder compression. Powder Technol. 1986; 46:67-75
- 20 Fell JT, Newton JM: Determination of tablet strength by the diametral compression test. J Pharm Sci, 1970, 59:688–91
- 21 Sonnergaard JM: Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2006; 63:270-277
- 22 Li Q, Rudolph V, Weigl B, Earl A: interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility. International Journal of Pharmaceutics 2004; 280: 77-93
- 23 Fuhrer C: Interparticulate bonding characteristics of pharmaceutical compacts. v: Alderborn G. Nyström C: Pharmaceutical powder compaction technology. Marcel Dekker, New York, 1996: 1-8
- 24 Van der Waalsova sila. Dostopano na (februar 2014): http://sl.wikipedia.org/wiki/Van_der_Waalsova_sila
- 25 Lum SK: Viscoelastic models. v: Celik M: Pharmaceutical powder compaction technology, 2nd ed. Informa Healthcare, London, 2011: 9-10
- 26 Ilić I, Govedarica B, Šibanc R, Dreu, Srčić S: Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method. International Journal of Pharmaceutics 2013, 446: 6-15
- 27 Doldan C, Souto C, Concheiro A, Martinez-Pacheco R, Gomez-Amoza JL: Dicalcium phosphate dihydrate and anhydrous dicalcium phosphate for direct compression: a comparative study. International Journal of Pharmaceutics 1995, 124: 69-74
- 28 Tye CK, Sun CS, Amidon GE: Evaluation of the effects of tableting speed on the relationship between compaction pressure, tablet strength, and tablet solid fraction. Journal of pharmaceutical sciences 2005, 94: 465-472
- 29 Roberts RJ, Rowe RC: The effect of punch velocity on the compaction of variety of materials. Journal of pharmacy and pharmacology 1985, 37: 377-384
- 30 Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME: Handbook of pharmaceutical excipients. 6. Izdaja, Pharmaceutical Press, London, 2009: 96-99, 129-133, 208-210, 376-378, 404-407
- 31 Lastnosti mikrokristalne celuloze, tip Avicel PH 200®. Dostopano na (avgust 2013): <http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Products/Avicelforsoliddoseforms.aspx>

- 32 Specifikacija polnila Avicel PH 200[®]. Dostopano na (avgust 2013):
http://www.docstoc.com/docs/99055796/Products_Spreadsheet-Example
- 33 Pomožne snovi s kalcijevim fosfatom. Dostopano na (avgust 2013):
<http://www.innophos.com/sitedocs/brochures/innophos-excipient-broch-2.pdf>
- 34 European Pharmacopoeia 7.0. Council of Europe. Strasbourg 01/2009. Cellulose, microcrystalline (01/2009:0316)
- 35 Lastnosti laktoze kot pomožne snovi. Dostopano na (avgust 2013):
<http://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose.aspx> Lactose some basic properties
- 36 European Pharmacopoeia 7.0. Council of Europe. Strasbourg 01/2009. Calcium hydrogen phosphate dihydrate (04/2009:0116)
- 37 Ravnotežna relativna zračna vlažnost. Dostopano na (avgust 2013):
<http://www.omega.com/temperature/z/pdf/z103.pdf>
- 38 Lastnosti polnila Avicel PH 200[®]. Dostopano na (avgust 2013):
<http://www.signetchem.com/downloads/datasheets/Fmc-biopolymer/Avicel-Ph-200-Specifications.pdf>
- 39 Schalack H, Bauer-Brandl A, Schubert R, Becker D: Properties of Fujicalin, a new modified anhydrous dibasic calcium phosphate for direct compression: comparison with dicalcium phosphate dihydrate. Drug Development and Industrial Pharmacy 2001, 27: 789-801
- 40 Razbelj J: Proučevanje pretočnih lastnosti zmesi praškov z različnimi velikostnimi razredi delcev. Diplomsko naloga, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, 2011.
- 41 European Pharmacopoeia 7.0. Council of Europe. Strasbourg 01/2010. Powder flow (01/2010:20936)
- 42 European Pharmacopoeia 7.0. Council of Europe. Strasbourg 01/2010. Friability of uncoated tablets (01/2010:20907)
- 43 Picker KM: Time dependence of elastic recovery for characterization of tableting materials. Pharmaceutical Development and Technology 2001, 6: 61-70
- 44 Adolfson A, Nystöm C: Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. International Journal of Pharmaceutics 1996, 132: 95-106
- 45 Arida AL, Al-Tabakha MM, Dababneh BF, Al-Jawad FH, Khanfar MS: Identification of the consolidation mechanisms of Emcompress. Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences 2008, 1: 111-125

- 46 Almaya A, Aburub A: Effect of particle size on compaction of materials with different deformation mechanisms with and without lubricants. PharmSciTech 2008, 9(2): 414-418
- 47 Celik M: Pharmaceutical powder compaction technology, 2nd ed. Informa Healthcare, London, 2011: 165-168

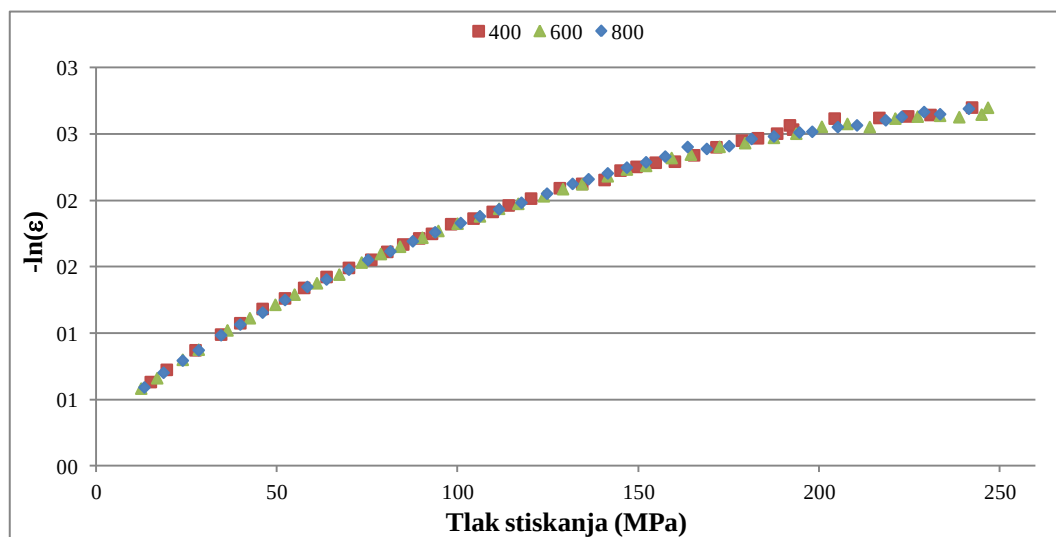
PRILOGA

Preglednica XXVII: Gostote, izguba pri sušenju (IPS) ter pretočne lastnosti posameznih polnil.

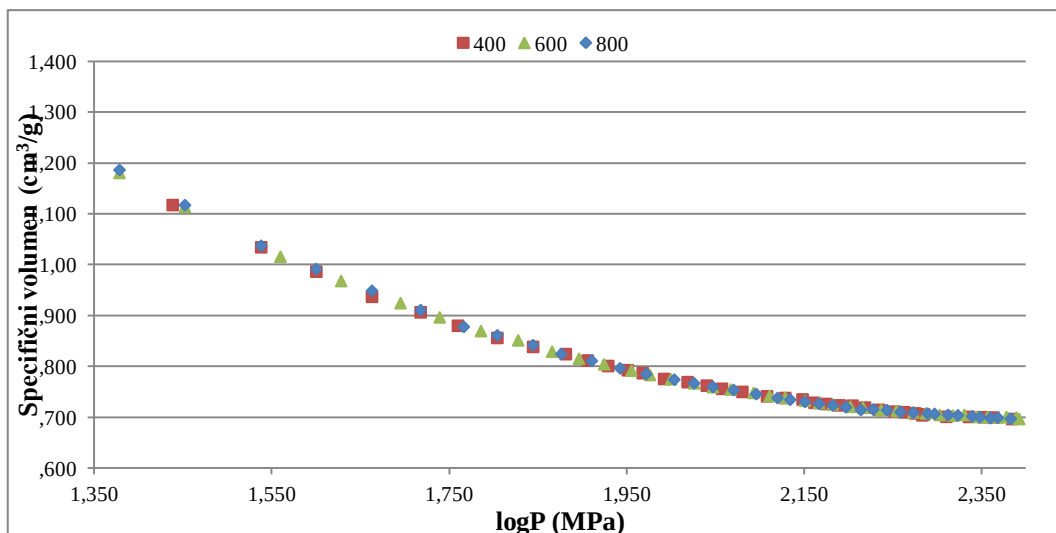
Oznaka polnila	Prava gostota (g/cm ³)	Pretočni čas (s)	Nasipna gostota (g/cm ³)	Zbita gostota (g/cm ³)	Carrov indeks (%)	Hausnerjevo razmerje	IPS (%)
MCC	1,564	8,3	0,333	0,427	22,1	1,28	4,32
SD-lak	1,541	3,7	0,652	0,774	15,8	1,19	0,37
DCPD	2,329	4,1	0,803	0,996	19,4	1,24	3,54

Preglednica XXVIII: Gostote, izguba pri sušenju ter pretočne lastnosti zmesi za tabletiranje.

Oznaka zmesi	Prava gostota (g/cm ³)	Pretočni čas (s)	Nasipna gostota (g/cm ³)	Zbita gostota (g/cm ³)	Carrov indeks (%)	Hausnerjevo razmerje	IPS (%)
MCC zmes	1,5541	7,6	0,362	0,462	21,8	1,28	4,59
SD-lak zmes	1,5366	3,7	0,706	0,874	18,7	1,23	0,40
DCPD zmes	2,3189	3,6	0,802	1,018	21,2	1,27	4,05



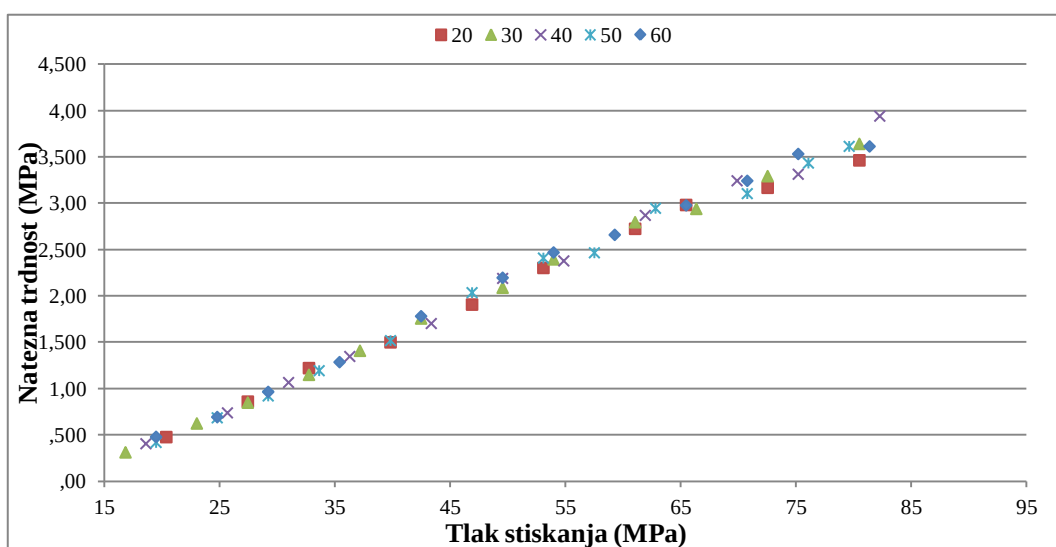
Slika 47: Izvenmatrični Heckelov profil za 400, 600 in 800 mg tablete s polnilom MCC v območju stiskanja 0-250 MPa.



Slika 48: Izvenmatrični Walkerjev profil za 400, 600 in 800 mg tablete s polnilom MCC v območju stiskanja 0-250 MPa.

Preglednica XXIX: Instrumentalni podatki tabletirke Killian SP300, IMA, Köln, Nemčija: rezidualni čas stiskanja in kontaktni čas stiskanja.

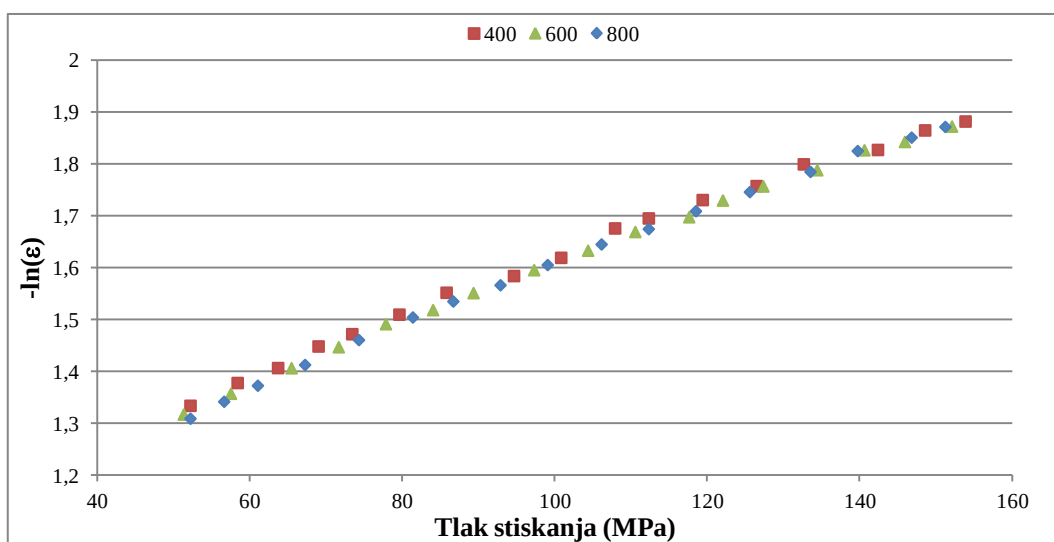
	% od maksimalne sile na zg. pečatu	RČS in KČS (ms) pri posamezni hitrosti tabletiranja				
		20 tbl/min	30 tbl/min	40 tbl/min	50 tbl/min	60 tbl/min
Rezidualni čas stiskanja	98	21,3	14,9	12,0	9,75	7,90
Kontaktni čas (4)	10	230	182	148	123	103



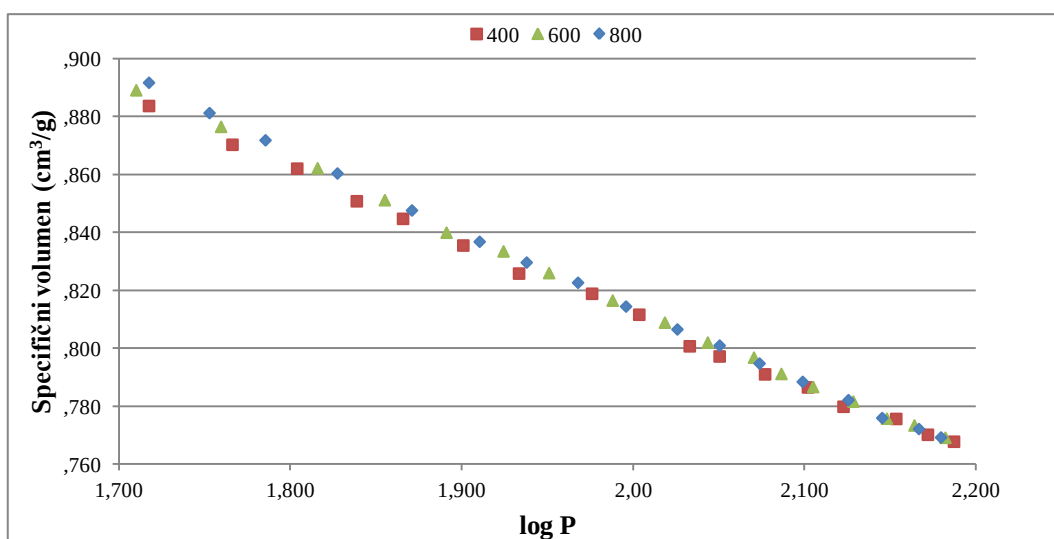
Slika 49: Kompaktibilnostni profili tablet s polnilom MCC pri različni dinamiki stiskanja.

Preglednica XXX: Mejni tlak nepravilnega loma in delež nepravilno lomljenih tablet pri posamezni hitrosti tabletiranja.

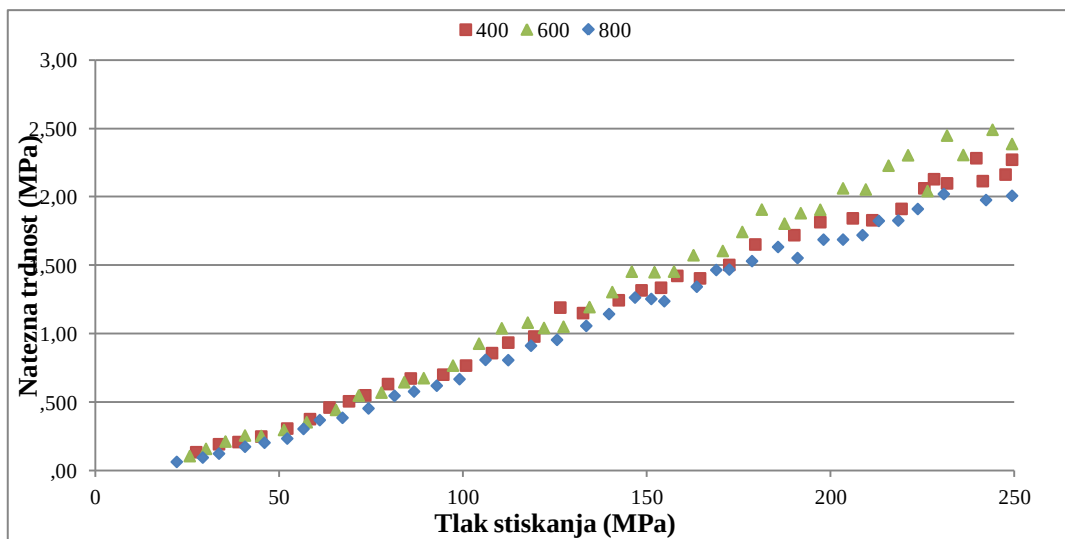
Hitrost tabl.(tbl/min)/RČS.	Mejni tlak nepravilnega loma (MPa)	Število laminiranih tablet	Število vseh tablet v seriji	% laminiranih tablet
20	≈81	14	24	56,0
30	≈66	15	25	60,0
40	≈70	16	25	64,0
50	≈58	17	25	68,0
60	≈42	20	25	80,0
20/1s	≈52	17	25	68,0
20/2s	≈62	16	25	64,0
40/1s	≈50	18	25	72,0
40/2s	≈50	17	25	68,0



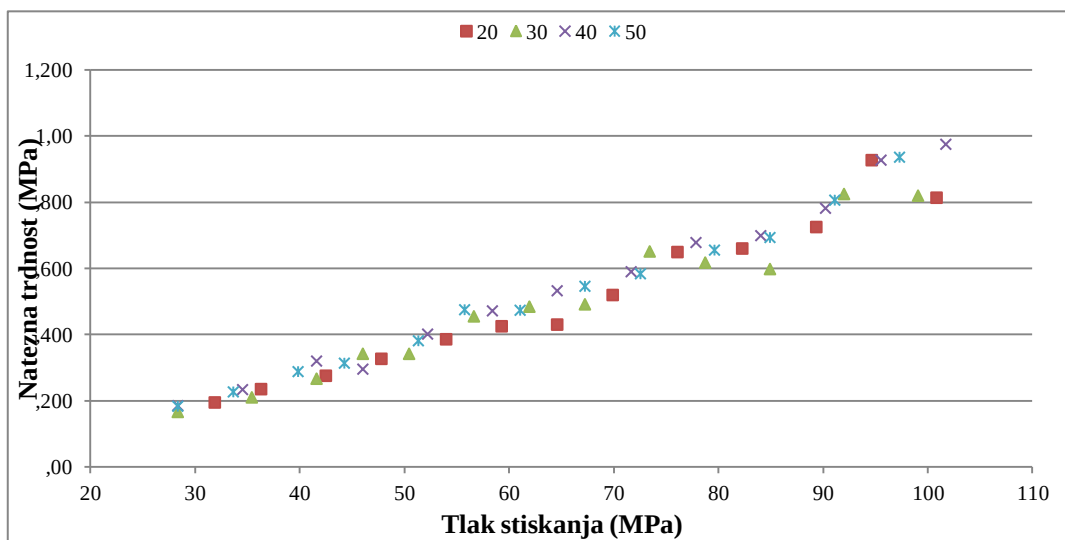
Slika 50: Heckelov profil za 400, 600 in 800 mg tablete s polnilom SD-lak.



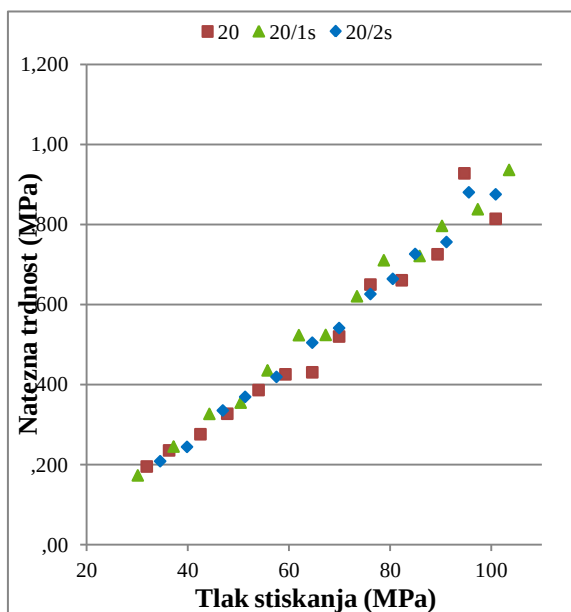
Slika 51: Walkerjev profil za 400, 600 in 800 mg tablete s polnilom SD-lak.



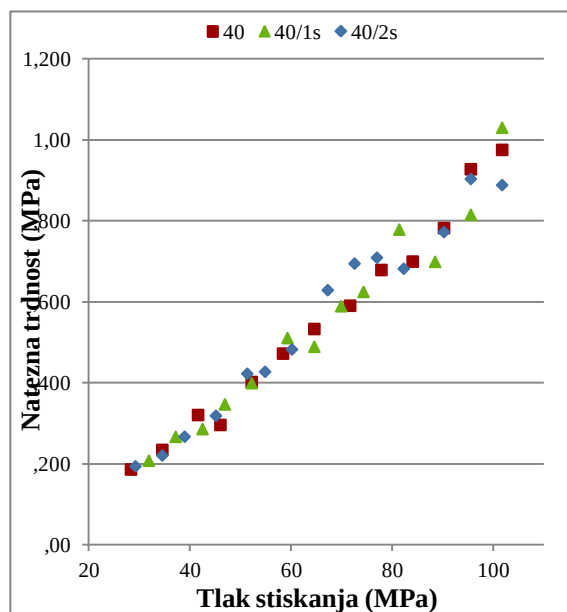
Slika 52: Kompaktibilnostni profil 400, 600 in 800 mg tablet s polnilom SD-lak.



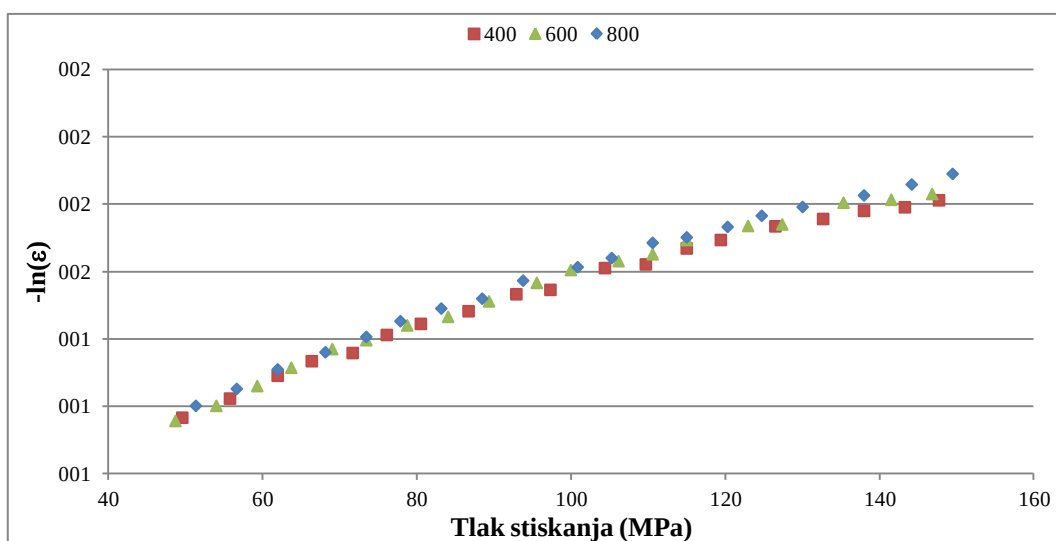
Slika 53: Kompaktibilnostni profili tablet s polnilom SD-lak pri različni hitrosti tabletiranja.



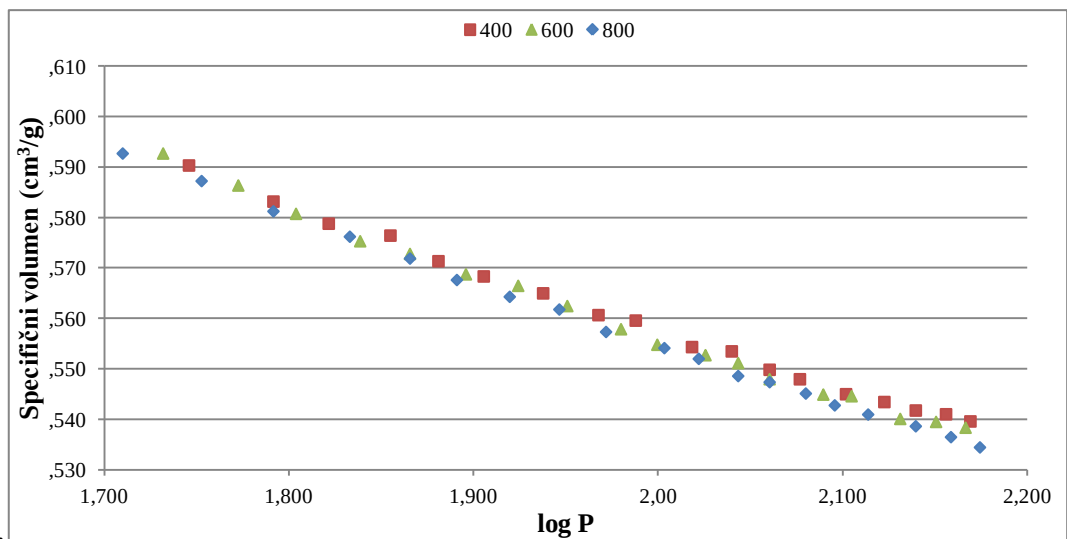
Slika 54: Kompaktibilnostni profili tablet s polnilom SD-lak pri podaljšanem RČS (20 tbl/min).



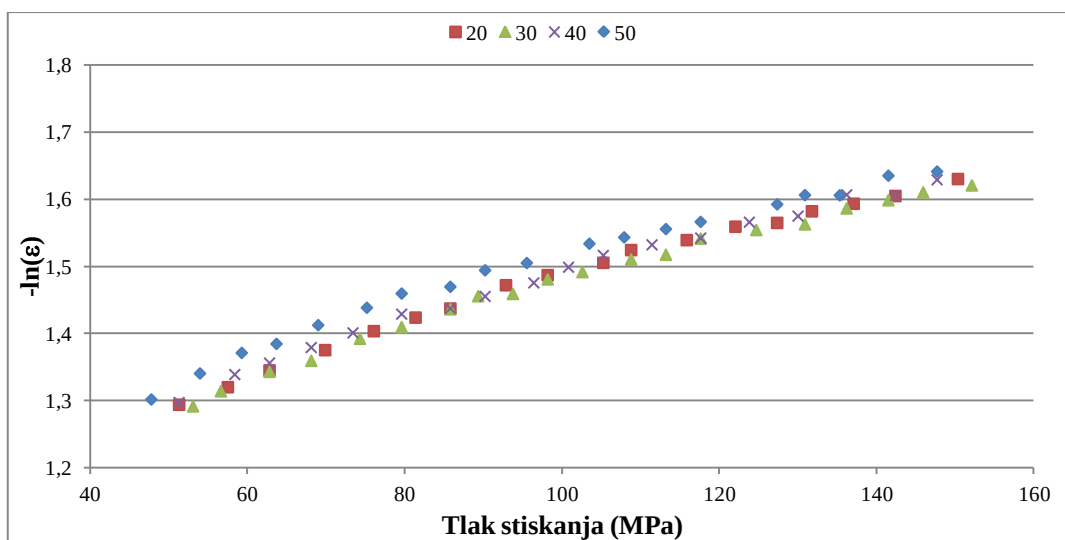
Slika 55: Kompaktibilnostni profili tablet s polnilom SD-lak pri podaljšanem RČS (40 tbl/min).



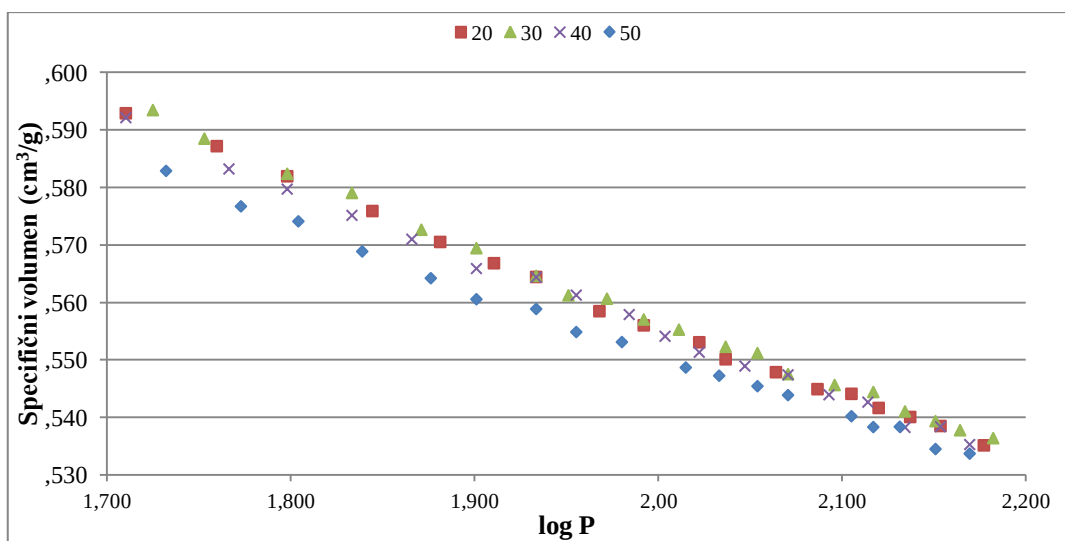
Slika 56: Heckelov profil za 400, 600 in 800 mg tablete s polnilom DCPD.



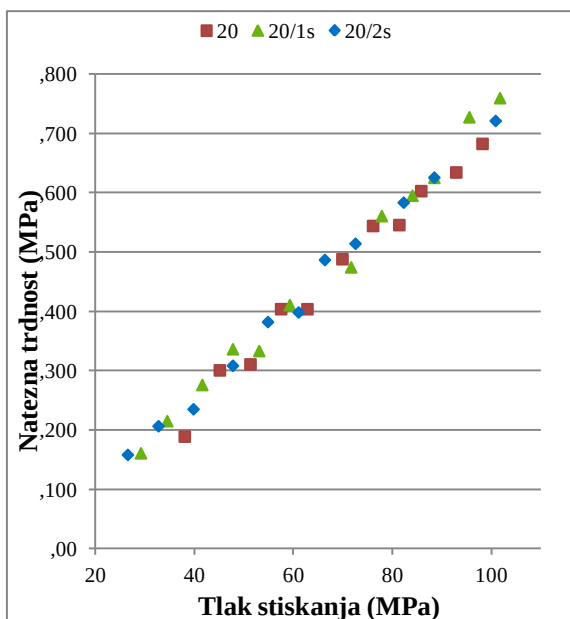
Slika 57: Walkerjev profil za 400, 600 in 800 mg tablete s polnilom DCPD.



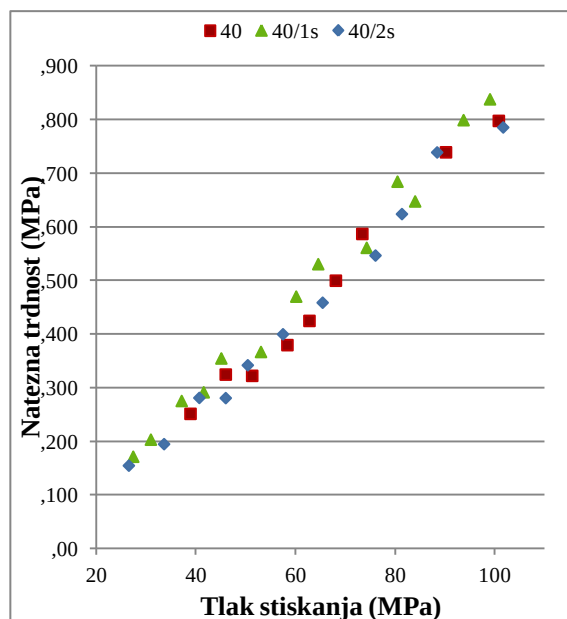
Slika 58: Heckelov profil tablet s polnilom DCPD pri različni hitrosti tabletiranja.



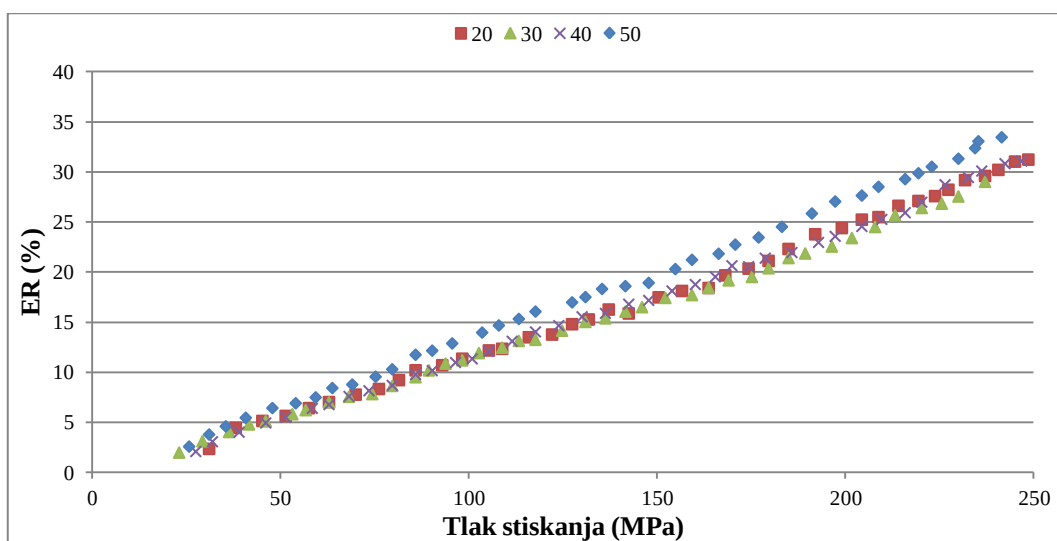
Slika 59: Walkerjev profil tablet s polnilom DCPD: vpliv hitrosti tabletiranja.



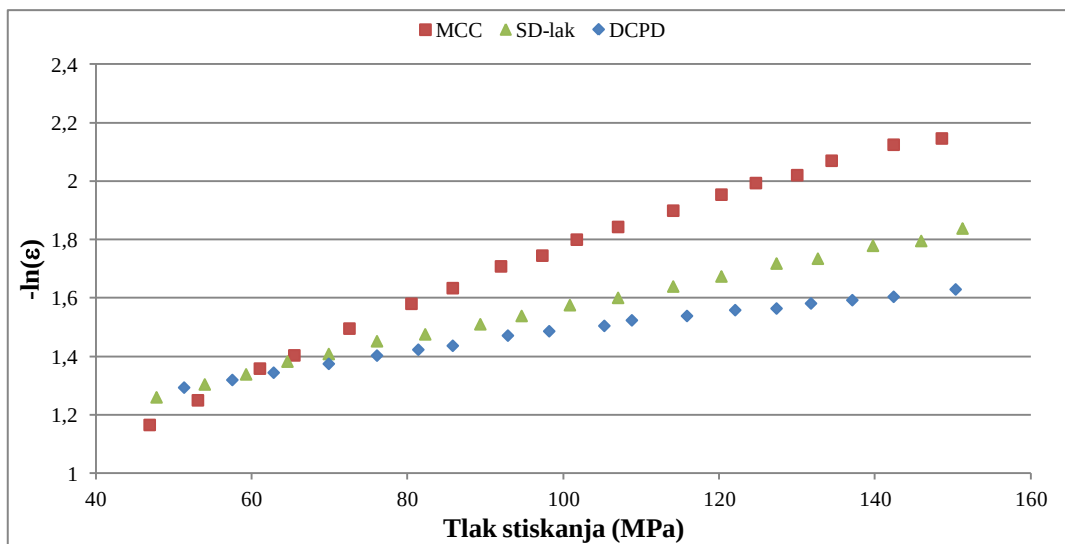
Slika 60: Kompaktibilnostni profili tablet s polnilom DCPD pri podaljšanem RČS (20 tbl/min).



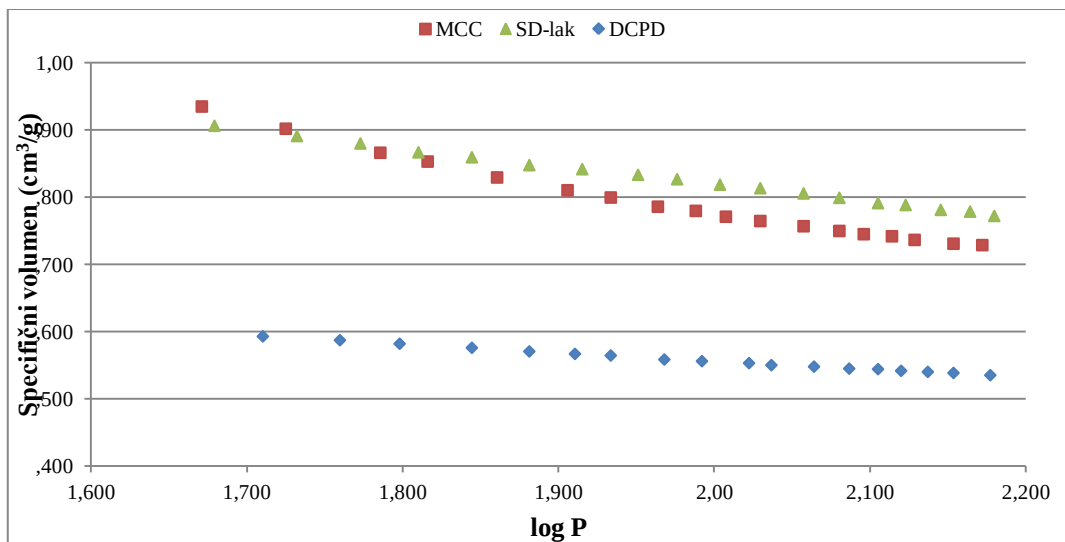
Slika 61: Kompaktibilnostni profili tablet s polnilom DCPD pri podaljšanem RČS (40 tbl/min).



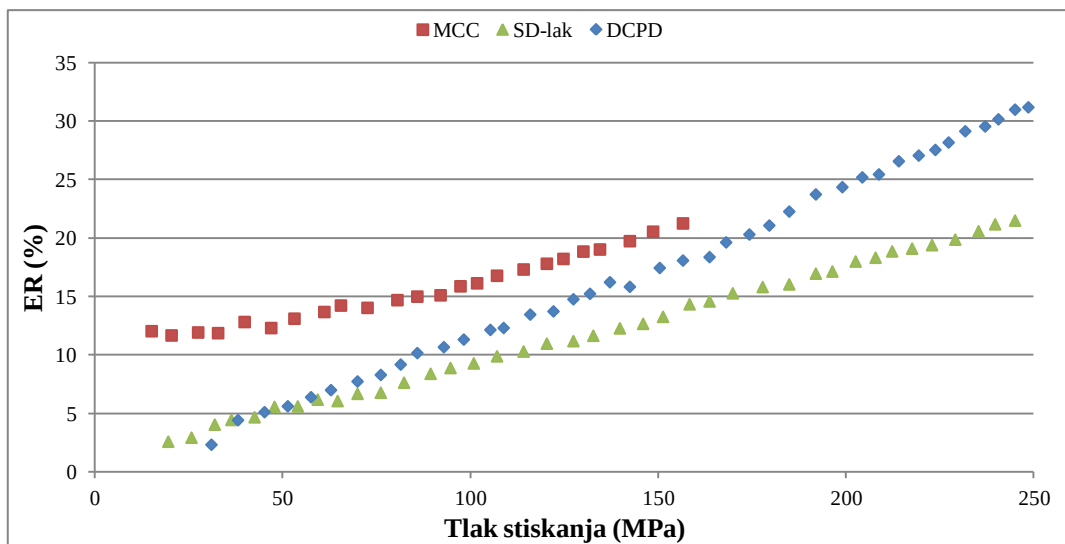
Slika 62: ER v odvisnosti tlaka stiskanja za tablete s polnilom DCPD pri različni hitrosti tabletiranja.



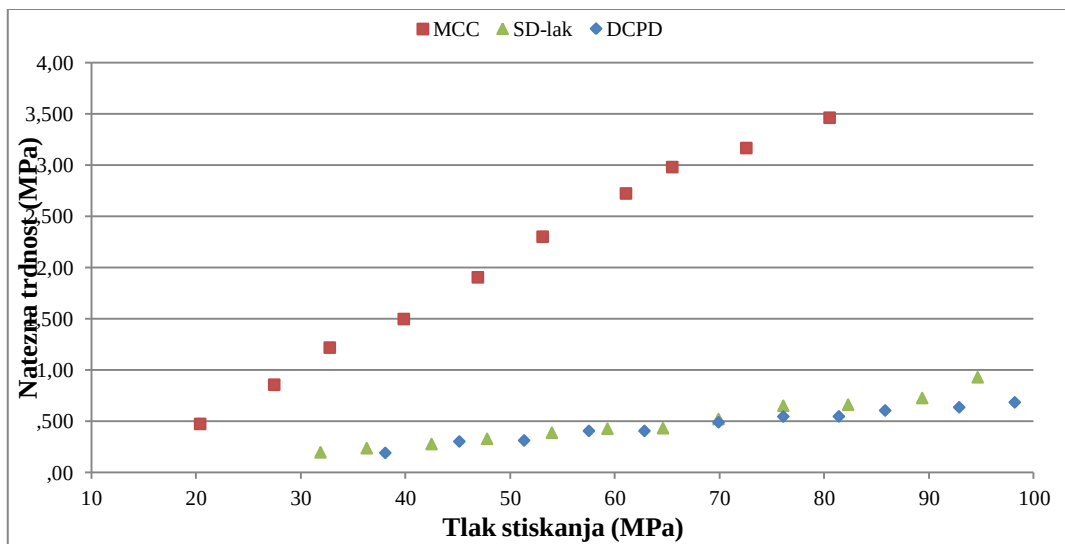
Slika 63: Heckelov profil 400 mg tablet s polnili MCC, SD-lak in DCPD pri hitrosti tabletiranja 20 tbl/min.



Slika 64: Walkerjev profil 400 mg tablet s polnili MCC, SD-lak in DCPD pri hitrosti tabletiranja 20 tbl/min.



Slika 65: ER v odvisnosti od tlaka stiskanja za 400 mg tablete s polnili MCC, SD-lak in DCPD pri hitrosti tabletiranja 20 tbl/min.



Slika 66: Kompaktibilnostni profili 400 mg tablet s MCC, SD-lak in DCPD pri hitrosti tabletiranja 20 tbl/min.