

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

YANIV NISSIM

MAGISTRSKA NALOGA
PODIPLOMSKI MAGISTRSKI ŠTUDIJ INDUSTRIJSKA
FARMACIJA

Ljubljana, 2015

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



YANIV NISSIM

**VPLIV SESTAVE IN DEFORMACIJSKIH
LASTNOSTI POSAMEZNIH KOMPONENT NA
MEHANSKE LASTNOSTI BINARNIH ZMESI
ZA DIREKTNO TABLETIRANJE**

**INFLUENCE OF COMPOSITION AND
DEFORMATION PROPERTIES OF
INDIVIDUAL COMPONENTS ON THE
COMPRESSION BEHAVIOUR OF BINARY
MIXTURES INTENDED FOR DIRECT
COMPRESSION**

Ljubljana, 2015

Magistrsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreu.

ZAHVALA

Iskrena hvala mentorju doc. dr. Roku Dreu za vse strokovne nasvete, spodbudo in vodenje celotne magistrske naloge. Zahvaljujem se vsem ostalim zaposlenim na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, ki so mi pomagali pri praktičnem delu.

Zahvala tudi moji družini, ker so verjeli vame in me podpirali na vsakem koraku. Posebna zahvala gre moji ženi Jasmini za nenehno vzpodbudo, potrpežljivost in neskončno zaupanje vame.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelal samostojno pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreu.

Yaniv Nissim

Ljubljana, 2015

Predsednik magistrske komisije: izr. prof. dr. Tomaž Vovk

Član magistrske komisije: doc. dr. Tomaž Bratkovič

VSEBINA

KAZALO SLIK	III
KAZALO PREGLEDNIC	VI
POVZETEK.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV – urejeno pa abecednem redu	IX
1 UVOD.....	1
1.1 TABLETE.....	1
1.2 TABLETIRANJE	2
1.3 PROCES STISKANJA TABLET.....	4
1.4 MEHANSKE LASTNOSTI PRAHOV	8
1.4.1 VRSTE DEFORMACIJ.....	8
1.4.2 VREDNOTENJE PROCESA STISKANJA TABLET IN MATERIALOV	9
1.4.2.1 Heckelova analiza	9
1.4.2.2 Indeks elastične relaksacije.....	12
1.4.2.3 Kompaktibilnost.....	13
1.5 VEČKOMPONENTNA SESTAVA TABLET	14
2 NAMEN DELA	16
3 EKSPERIMENTALNO DELO	17
3.1 MATERIALI.....	17
3.2 NAPRAVE.....	22
3.3 METODE DELA	22
3.3.1 PRIPRAVA ZMESI ZA TABLETIRANJE	22
3.3.2 EKSPERIMENTALNO DELO	23
3.3.2.1 Določanje prave gostote pomožnih snovi za tabletiranje	23
3.3.2.2 Izračun zelenih mas.....	23
3.3.2.3 Tabletiranje	24
3.3.2.4 Vrednotenje tablet.....	25
3.3.2.5 Heckelova analiza	27
3.3.2.6 Kompaktibilnostni diagram	28
3.3.2.7 Indeks elastične relaksacije.....	29
4 REZULTATI IN RAZPRAVA.....	31

4.1 DEFORMACIJSKE IN MEHANSKE LASTNOSTI POSAMEZNIH POMOŽNIH SNOVI	31
4.1.1 HECKELOV DIAGRAM POMOŽNIH SNOVI	31
4.1.2 KOMPAKTIBILNOSTNI DIAGRAM	33
4.1.3 INDEKS ELASTIČNE RELAKSACIJE.....	34
4.2 DEFORMACIJSKE IN MEHANSKE LASTNOSTI BINARNIH ZMESI.....	35
4.2.1 BINARNA ZMES AVICEL PH 200 IN BEKAPRESS D.....	38
4.2.2 BINARNA ZMES AVICEL PH 200 IN LAKTOZA SD.....	40
4.2.3 BINARNA ZMES AVICEL PH 200 IN ŠKROB 1500	43
4.2.4 BINARNA ZMES AVICEL PH 200 IN PERLITOL 200 SD.....	45
4.2.5 BINARNA ZMES BEKAPRESS D IN ŠKROB 1500.....	47
4.2.6 BINARNA ZMES ŠKROB 1500 IN LAKTOZA SD	49
4.2.7 BINARNA ZMES BEKAPRESS D IN LAKTOZA SD.....	51
4.2.8 BINARNA ZMES AVICEL PH 200 IN MALDEX 120.....	53
4.2.9 BINARNA ZMES BEKAPRESS D IN MALDEX 120.....	55
4.3 MODELIRANJE ODZIVA ZMESI GLEDE NA LASTNOSTI IZHODNIH KOMPONENT	57
5 SKLEP	62
6 LITERATURA	64

KAZALO SLIK

Slika 1: Stopnje stiskanja tablet na tabletirki na udarec.....	2
Slika 2: Shema rotacijske tabletirke (10).	4
Slika 3: Proces tabletiranja na tabletirki na udarec: (I) polnjenje matrične vdolbine, (II) preureditev delcev, (III) fragmentacija in deformacija, (IV) dekompresija, (V) izmet tablete (14).....	5
Slika 4: Deformacija tablet (σ = napetost, ε = deformacija)	6
Slika 5: Intermolekularne povezave.....	7
Slika 6: Viskoelastične/plastične lasnosti (od časa odvisna deformacija). Akumulacija deformacije s časom pri konstantni napetosti in delna regeneracija deformacije po koncu obremenitve.....	9
Slika 7: Primer Heckelovega profila za Avicel PH 102 s prikazanimi fazami stiskanja pri rotacijski tabletirki in tabletirki na udarec z znotrajmatrično metodo (25).	10
Slika 8: Prikaz poškodbe tablet: nastanek kapic ali laminacija tablet (31).	12
Slika 9: Sestava tablete izdelane z direktnim tabletiranjem (34).	14
Slika 10: SEM mikrofotografija, Avicel PH 200, povečava 200 x (27).	17
Slika 11: SEM mikrofotografija, Bekapress D, povečava 100 x (41).....	18
Slika 12: SEM mikrofotografija, laktoza, sušena z razprševanjem, povečava 300 x (41)...	19
Slika 13: SEM mikrofotografija, škrob 1500 (42).....	19
Slika 14: SEM mikrofotografija, Maldex (Maltodextrin), povečava 100 x (41).	20
Slika 15: SEM mikrofotografija, Perlitol 200 SD (manitol).	21
Slika 16: SEM mikrofotografija, magnezijev stearat, povečava 100 x (41).	21
Slika 17: Inversina Tumbler Mixer 2L, Bioengineering, Švica (Paul Schatz mešalnik). ...	22
Slika 18: Helijev piknometar, AccuPyc 1330 Pycnometer, Micromeritics, ZDA.	23
Slika 19: Tabletirka na udarec Kilian SP 300, IMA, Nemčija.....	25
Slika 20: Kljunasto merilo MIB Messzeuge GmbH, Nemčija.....	26
Slika 21: Naprava za določanje trdnosti tablet, Tablet hardness tester VK 200 Vanderkamp®, ZDA.....	26
Slika 22: Linearni del iz katerega izračunamo Heckelovo konstanto K; $R^2=0,9935$ je vrednost za izbrani linearni del.	28
Slika 23: Linearni del kompaktilnostnega diagrama [Cp]; $R^2=0,9901$ je vrednost za izbrani linearni del	29
Slika 24: Linearni del diagrama ER% $R^2=0,9458$ je vrednost za izbrani linearni del	30

Slika 25: Heckelov diagram za vse posamezne pomožne snovi.....	31
Slika 26: Kompaktibilnostni diagram za vse posamezne pomožne snovi.....	33
Slika 27: Diagram indeksa elastične relaksacije za vse posamezne pomožne snovi.....	34
Slika 28: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Bekapress D.....	38
Slika 29: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Bekapress D.....	39
Slika 30: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH200 in Bekapress D.....	39
Slika 31: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Laktoza SD.....	42
Slika 32: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Laktoza SD.....	42
Slika 33: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Laktoza SD.....	42
Slika 34: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Škrob 1500.....	44
Slika 35: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Škrob 1500.....	44
Slika 36: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Škrob 1500.....	43
Slika 37: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Perlitol 200 SD.....	46
Slika 38: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Perlitol 200 SD.....	46
Slika 39: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Perlitol 200 SD.....	46
Slika 40: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Škrob 1500 in Bekapress D.....	48
Slika 41: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Škrob 1500 in Bekapress D.....	48
Slika 42: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Škrob 1500 in Bekapress D.....	48

Slika 43: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Laktoza SD in Škrob 1500.....	50
Slika 44: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Laktoza SD in Škrob 1500.....	50
Slika 45: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Laktoza SD in Škrob 1500.....	50
Slika 46: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Laktoza SD in Bekapress D.....	52
Slika 47: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Laktoza SD in Bekapress D.....	52
Slika 48: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Laktoza SD in Bekapress D.....	52
Slika 49: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Maldex 120.	54
Slika 50: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Maldex 120.	54
Slika 51: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Maldex 120.	54
Slika 52: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Bekapress D in Maldex 120.....	56
Slika 53: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Bekapress D in Maldex 120.....	56
Slika 54: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Bekapress D in Maldex 120.....	56
Slika 55: Diagram poroznosti v odvisnosti od natezne trdnosti za vse posamezne pomožne snovi.....	59
Slika 56: Ekspirementalne in pričakovane k vrednosti za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Bekapress D. (L) Linearno pravilo mešanja, (P) potenčno pravilo mešanja.	61

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Izmerjene prave gostote polnil s helijevim piknometrom.	31
Preglednica II: Vrednosti Heckelovih konstant s pripadajočimi intervali zaupanja in mejnimi tlaki plastične deformacije za posamezne pomožne snovi.	32
Preglednica III: Nakloni kompaktilnostnih profilov (Cp) za posamezne pomožne snovi.	33
Preglednica IV: Nakloni indeksa elastične relaksacije K(ER) ter odseki na ordinati (n) za posamezne pomožne snovi	34
Preglednica V: Pomožne snovi z rezultati vrednotenja pri stiskanju, opredelitvijo mehanskih lastnosti materiala in vrsto deformacije.....	35
Preglednica VI: Sestava binarnih zmesi in pripadajoči rezultati Heckelove analize (K) , kompaktilnosti (Cp) in vrednotenja indeksa ER; podane so povprečne vrednosti s 95 % intervalom zaupanja.	36
Preglednica VII: R-D parametri za posamezne pomožne snovi.	58
Preglednica VIII: Izračunane in eksperimentalno dobljene vrednosti konstante k za binarne zmesi Avicela PH 200 in Bekapressa D.	60

POVZETEK

Tablete so trdne farmacevtske oblike, ki vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin (ZU). So ena najpogosteje uporabljenih farmacevtskih oblik zaradi številnih prednosti, kot so: enostavna aplikacija, natančno odmerjanje, nizka variabilnost vsebine in nizki stroški izdelave. Lastnosti uporabljenih snovi in proizvodni proces (lastnosti opreme, parametri stiskanja) vplivata na končne lastnosti tablet, kot so topnost in trdnost tablet.

V magistrski nalogi smo preučevali, kako sila stiskanja in različne kombinacije binarnih snovi vplivajo na lastnosti izdelanih tablet. S tem smo iskali splošna pravila za posamezne kombinacije pomožnih snovi, ki se bistveno razlikujejo v svojih osnovnih deformacijskih lastnostih. Vrednotenja smo opravili s šestimi pretežno plastičnimi, fragmentirajočimi in elastičnimi pomožnimi snovmi: Perlitol 200 SD, Avicel PH 200, Laktoza SD, Škrob 1500, Bekapress D in Maldex 120. Uporabili smo jih kot posamezne osnovne komponente in kot binarne zmesi v različnih masnih razmerjih (20:80, 40:60, 50:50, 60:40 in 80:20) in jih stiskali v matrici s pripadajočimi ravnimi pečati pri različnih tlakih.

Ugotavljali smo, kako se s sestavo zmesi za tabletiranje spreminja kompresibilnost zmesi (Heckelova analiza, poroznost tablete pri izbranem tlaku), kompaktilnost zmesi (C_p in natezna trdnost tablete pri izbranem tlaku) ter njene elastične lastnosti, ki smo jih vrednotili z naklonom spremembe indeksa elastične deformacije v odvisnosti od tlaka stiskanja in z enotočkovno vrednostjo indeksa elastične deformacije.

Mehanske lastnosti snovi in način deformacije vplivajo na trdnost tablet. Navadno smo ugotovili, da se vrednosti kompresibilnosti (K in poroznost tablet) in kompaktilnosti (C_p , natezna trdnost tablet) binarnih zmesi v bolj ali manj enakomernih trendih gibljejo med vrednostmi, ki smo jih določili za obe izhodiščni komponenti. Pri mešanicah pomožnih snovi, kjer smo mešali mehke materiale ali mehke materiale z materiali, ki se deformirajo plastično, smo potrdili v literaturi predviden pojav perkolacijskega praga pri določeni sestavi binarne zmesi. S pomočjo vrednotenja indeksov elastične relaksacije smo ugotovili, da binarne zmesi materialov kažejo manjše naklone indeksov v odvisnosti od tlaka stiskanja v primerjavi s posameznimi pomožnimi snovmi. S pomočjo rabe Ryshkewitch–Duckworth modela, smo potrdili, da lahko vrednost naklona kompaktilnostnega profila binarnih zmesi uspešno napovemo s poznavanjem vrednosti naklonov izhodiščnih komponent.

ABSTRACT

Tablet is defined as a solid dosage form containing one or more active pharmaceutical ingredients (API). Many advantages like patient friendly administration, great dose precision and low content variability, low manufacturing cost, and many more made tablets to be the most common and widely used dosage form. Tablet properties such as solubility and strength depend on its substances properties and its manufacturing parameters.

The aim of this study was to investigate how the compression force and different combination of binary mixture influence the tablet properties. We were searching for general rules for each individual excipients combination, which are indifferent in their basic deformation specification. Evaluation of six excipients (Pearlitol 200 SD, Avicel PH 200, Lactose SD, Starch 1500, Bekapress D and Maldex 120) with different properties (plastic, fragmentation and elastic) have been taken. We used those excipients as a basic single component or as a binary mixture with different mass ratios (20:80, 40:60, 50:50, 60:40 and 80:20). We compressed them into tablets with a straighted head punch and by different forces. We seek to determine how the composition of the mixture for tableting alter the compressibility of the mixture (Heckel analysis, the porosity of the tablet at a selected pressure), mixture compatibility (C_p and tablet tensile strength at the selected pressure) and its elastic properties, which were evaluated with a slope of change in the index of elastic deformation depending on the compression pressure and with a single point value of the index of elastic deformation.

The mechanical properties of the substance and its deformation type affect the tablet strength. Generally we have found that the compressibility value (K and tablet porosity) and the compatibility value (C_p , tablet tensile strength) of the binary mixture is in a more or less regular trends moving between the values that were determined for the both starting components. In the case of excipient mixtures, where two powder materials of brittle fracture property were mixed together or a single brittle powder material was mixed with another plastic deformation material, we confirmed percolation threshold phenomena at certain binary mixture composition predicted in literature. Using the evaluation indexes of elastic relaxation, we have found that binary mixtures of materials are showing lower slopes of index as a function of compression pressure, compared with the individual excipients. Through the use of Ryshkewitch-Duckworth model, we confirmed that the value of the compatibility slope profile of the binary mixtures can be successfully predicted by knowing the slopes value of the starting components.

SEZNAM OKRAJŠAV – urejeno pa abecednem redu

Ang.	Angleško ime
Cp	Naklon kompaktilnostnega profila
d(10)	10. percentil kumulativne volumnske porazdelitve velikosti
d(50)	50. percentil kumulativne volumnske porazdelitve velikosti - mediana
d(90)	90. percentil kumulativne volumnske porazdelitve velikosti - mediana
DE	Dekstrozni ekvivalenti
ER	Indeks elastične relaksacije
K	Heckelova konstanta
L	Linearno pravilo mešanja
MCC	Mikrokristalna celuloza
MD	Maltodekstrin
P	Potenčno pravilo mešanja
PS	Pomožna snov
RH	Relativna vlažnost
SD	Sušenje z razprševanjem
ZU	Zdravila učinkovina

1 UVOD

1.1 TABLETE

Tablete so enoodmerne, trdne farmacevtske oblike, ki vsebujejo eno zdravilno učinkovino ali pa kombinacijo več zdravilnih učinkovin. So ena najpogosteje uporabljenih farmacevtskih oblik. Namenjene so predvsem peroralni uporabi. Poznamo tudi tablete za rektalno, vaginalno, bukalno in sublingvalno uporabo.

Tablete za peroralno uporabo Evropska farmakopeja razdeli na več vrst: šumeče tablete, tablete za peroralne raztopine, neobložene tablete, obložene tablete, orodisperzibilne tablete, disperzibilne tablete, tablete s prirejenim sproščanjem, gastrozistentne tablete, peroralne liofilizate in tablete za uporabo v ustih.

V tablete vgrajujemo različne pomožne snovi kot so veziva, polnila, razgrajevala, maziva, drsila, površinsko aktivne snovi, korigense okusa, korigense vonja in dovoljena barvila. Z njimi izboljšamo pretočne lastnosti zmesi za tabletiranje, stisljivost, razpadnost, zmanjšamo abrazivnost, zagotovimo ustrezno trdnost, itd (1).

Geometrijsko so tablete običajno pravilni okrogli trdni valji. Spodnja in zgornja površina je lahko ravna ali izbočena, robova pa sta lahko posneta. Na površini tablet je lahko ena ali več razdelilnih zarez, ki kontrolirano omogočajo deljenje tablet. Nanje lahko vtisnemo tudi simbole oziroma druge oznake, s katerimi jih lažje prepoznamo in razlikujemo (2).

Po Ph. Eur. morajo tablete ustrezati naslednjim preizkusom:

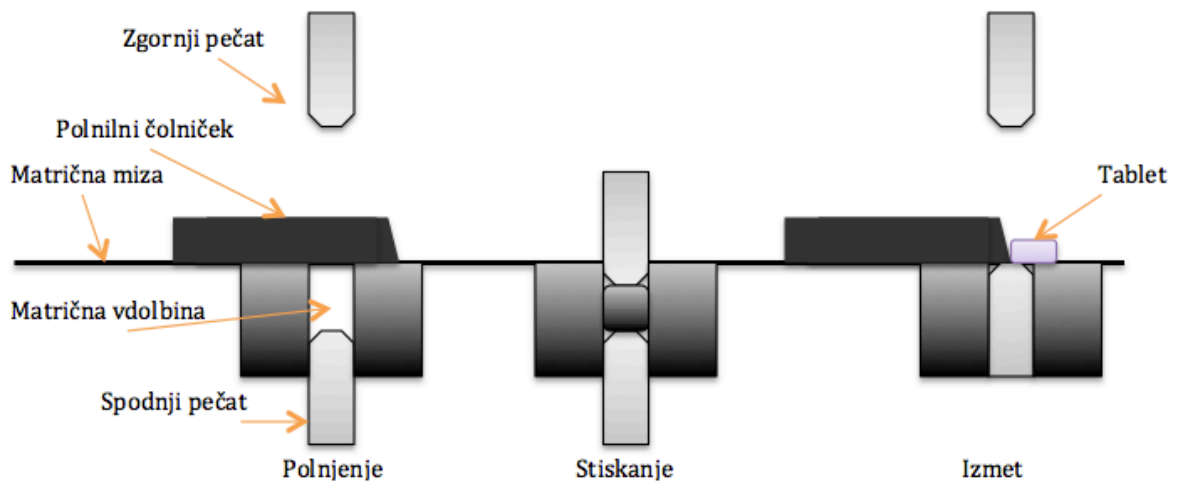
- Razpadnost (2.9.1)
- Raztapljanje (2.9.3)
- Enakomernost odmernih enot (2.9.4)
- Enakomernost mase (2.9.5)
- Enakomernost vsebnosti (2.9.6) (1).

S pomočjo preizkusa Krušljivosti nebloženih tablet (2.9.7) in Trdnosti tablet (2.9.8) pa preverimo, da so tablete primerno mehansko odporne proti lomljenju in drobljenju med rokovanjem (1).

1.2 TABLETIRANJE

Tabletiranje je najpogostejši način izdelave tablet, kjer s stiskanjem praškov enotnega volumna delcev približamo na dovolj majhno razdaljo, da se povežejo v porozen, trden kompak definirane oblike (3).

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



Slika 1: Stopnje stiskanja tablet na tabletirki na udarec.

1. *Polnjenje matrične vdolbine*

Med polnjenjem matrične vdolbine je spodnji pečat v najnižjem položaju, zgornji pečat pa se nahaja izven matrice. Volumen polnjenja se tako določi z globino spodnjega pečata, kar posledično nadzoruje maso izdelanih tablet. S pomočjo enakomernega polnjenja matrice lahko zagotovimo enakomernost mase tablet, zato mora imeti zmes za tabletiranje dobre pretočne lastnosti (4).

2. *Stiskanje tablet*

Nastanek tablete je posledica stiskanja obeh pečatov, s katerim zmanjšamo medsebojno razdaljo med delci. Ko so delci dovolj blizu skupaj, njihove privlačne sile povzročijo

agregacijo delcev in s tem nastanek tablete ali pa prihaja pri procesu stiskanja pod vplivom lokalno visokih tlakov do procesa sintranja in nastanka snovnih mostičkov (4).

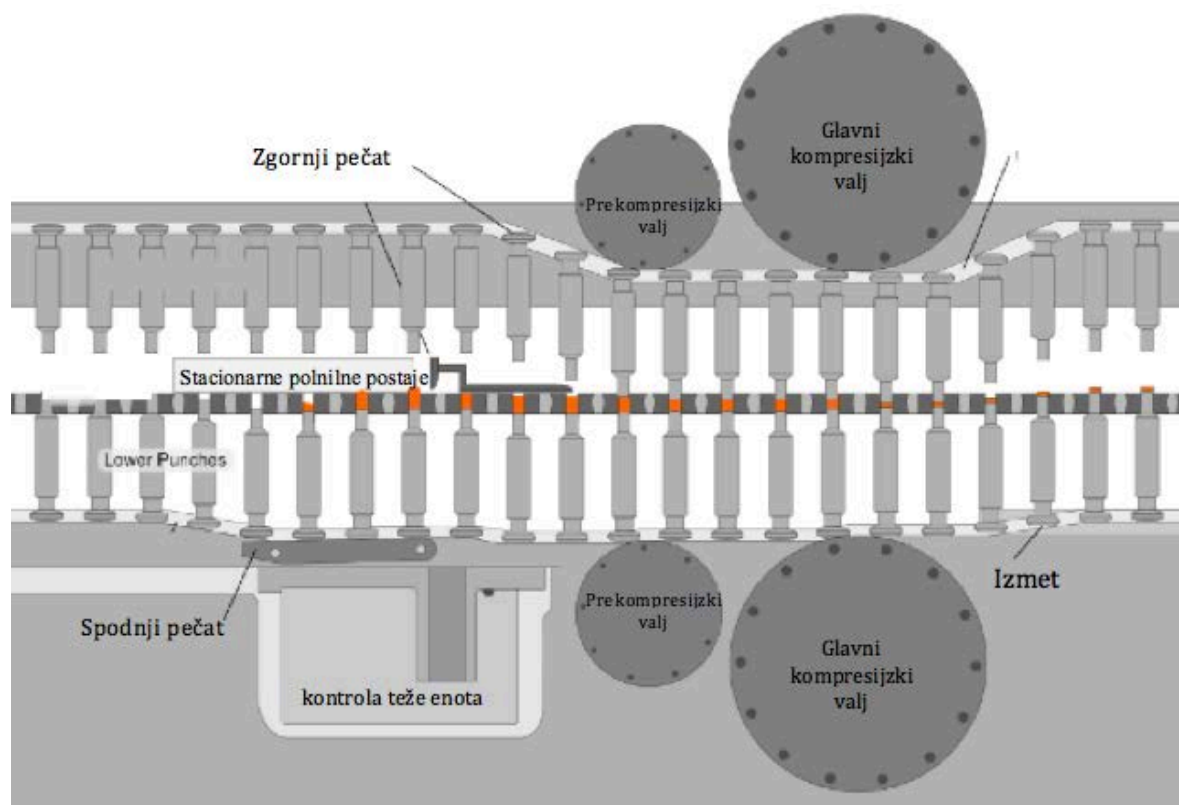
3. *Izmet tablete*

Po dosegu maksimalne sile stiskanja, 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, ki potisne tableto na višino matrične plošče. Po tem polnilni čolniček odstrani tableto v vodilo za ločevanje tablet (4).

Za izdelavo tablet imamo na voljo dve vrsti tabletirk:

V laboratoriju ali za proizvodnjo manjših serij izdelkov uporabljamo **tabletirko na udarec**. Ta ima nizke proizvodne kapacitete in vsebuje en komplet tabletirnega orodja (zgornji, spodnji pečat in matrično vdolbino). Zmes za tabletiranje napolnimo v polnilni čolniček, ki se giblje čez matrično vdolbino in nazaj. Ko se pomakne nad matrično vdolbino, se tabletirna zmes napolni v matrično vdolbino s pomočjo gravitacijskega pretoka zmesi. Nato se polnilni čolniček odmakne od matrične vdolbine, zgornji pečat se začne spuščati in stiskati zmes za tabletiranje. Na koncu, po iztisu tablete iz matrične vdolbine polnilni čolniček odstrani tableto z matrične mize (slika 1) (3,5-7).

Za proizvodnjo večjih serij pa se uporablja **rotacijska tabletirka oz. rotirka** (slika 2). Rotirka ima visoko proizvodno kapaciteto (do enega milijona tablet na uro, realno pa omogočajo izdelavo nekaj sto tisoč tablet na uro) in vsebuje več kompletov tabletirnega orodja, ki so vpeti po obodu matrične mize. Vsaki matrični vdolbini pripada lasten komplet pečatov, saj matrična miza in kompleti pečatov med delovanjem naprave krožijo skupaj. Pečati se gibljejo vertikalno glede na nastavitev kompresijskih valjev in tirnic. Za razliko od tabletirke na udarec se med stiskanjem tablete pečata pomakneta drug proti drugemu in oba stisneta tableto, zato je porazdelitev gostote tablete enakomernejša. Stopnja predstiskanja zmanjša razplastitev tablete zaradi dekompresije ujetega zraka. Tabletirna zmes se s pomočjo stacionarne polnilne postaje polni v matrične vdolbine. V polnilni postaji so rotirajoče lopatice, ki prisilno polnijo tabletirno zmes. To omogoča hitrejšo polnjenje in tudi izdelavo tablet iz zmesi s slabšimi pretočnimi lastnostmi. Na koncu posnemalo odstrani tableto z matrične mize (3,5-7,9).



Slika 2: Shema rotacijske tabletirke (10).

1.3 PROCES STISKANJA TABLET

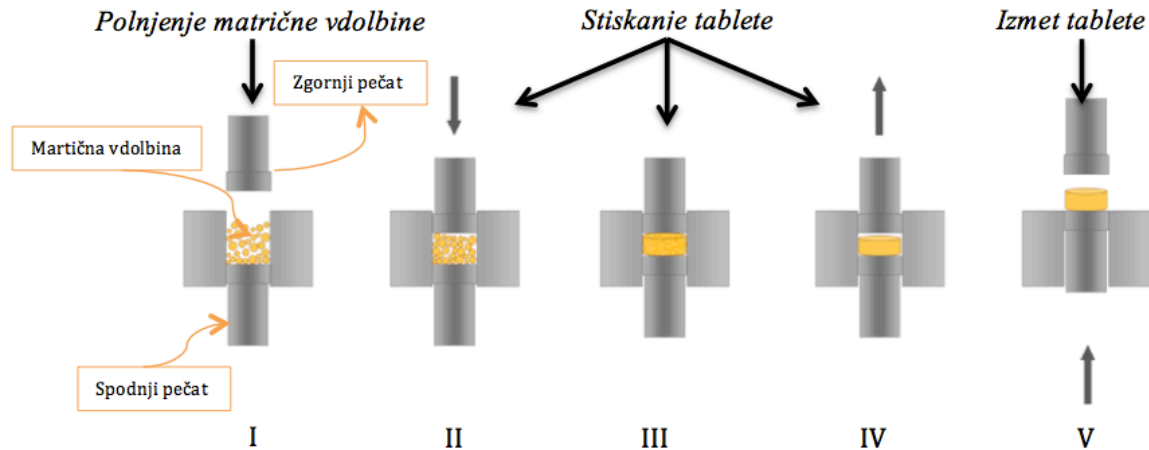
Izdelava kakovostnih tablet temelji na ustrezni stisljivosti zmesi za tabletiranje, zato je preučevanje stisljivosti zelo pomembno (11). Stisljivost farmacevtskih praškov opišemo z dvema izrazoma: s kompresibilnostjo in kompaktilnostjo.

Kompresibilnost je sposobnost praškov, da zmanjšajo svojo prostornino zaradi delovanja zunanje sile (12). Za preučevanje te lastnosti praškov se v praksi uporablja več različnih modelov. Najpogosteje rabljena sta Heckelov (13) in Walkerjev model (14).

Kompaktibilnost je sposobnost praškov, da tvorijo mehansko močne kompakte ob povečevanju tlaka stiskanja. Opisujemo jo kot funkcijo mehanskih lastnosti tablete (natezna trdnost) v odvisnosti od uporabljenega tlaka stiskanja ali porznosti tablete (12).

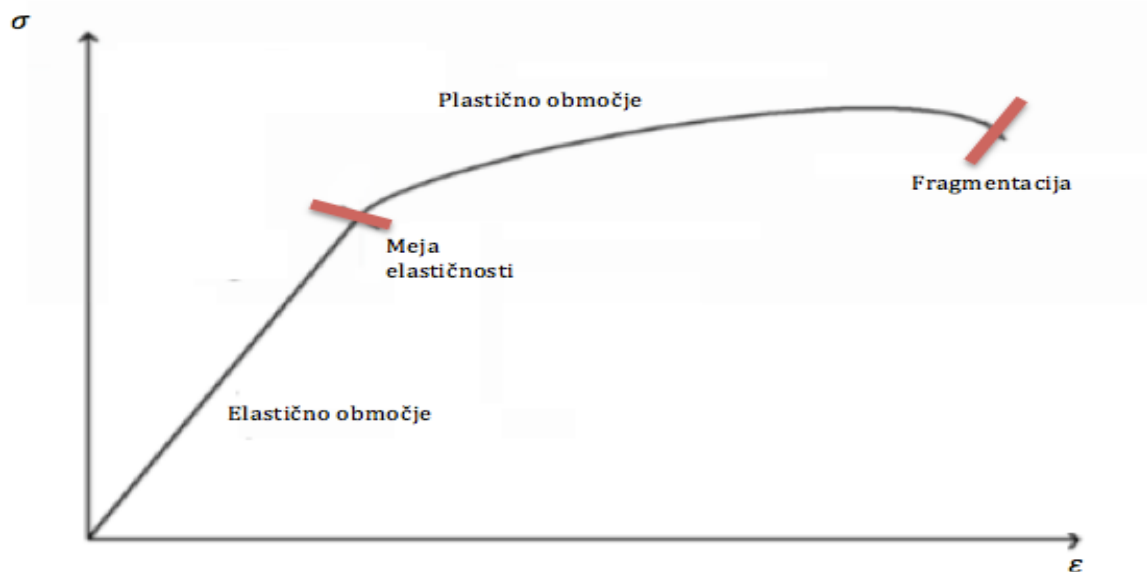
Stiskanje praškov je štiristopenjski model, pri katerem potekajo po začetni prerazporeditvi delcev procesi deformacije vzporedno (sicer zaporedno na nivoju enega delca) (slika 3) (15).

- prerazporeditev delcev,
- elastična deformacija,
- plastična deformacija in
- fragmentacija delcev.



Slika 3: Proces tabletiranja na tabletirki na udarec: (I) polnjenje matrične vdolbine, (II) preureditev delcev, (III) fragmentacija in deformacija, (IV) dekompresija, (V) izmet tablete (14).

Pod vplivom prisilnega polnjenja zmesi v matrično vdolbino se delci že na začetku preuredijo in s tem pridobijo tesnejšo strukturo in zmanjšano poroznost. Zaradi prerazporeditve manjših delcev v prazne prostore med večjimi, se povečuje gostota zmesi v matrični vdolbini. Porazdelitev velikosti, oblike ter površinskih lastnosti delcev vpliva na prerazporeditev delcev v začetni fazi stiskanja. Prva faza stiskanja vpliva na potencialno število vzpostavljenih vezi in s tem tudi na trdnost tablet. Ob povečanju tlaka najprej pride do elastične deformacije. Ta je linearna in reverzibilna. Po prenehanju delovanja sile namreč nastopi elastična relaksacija, ki se kaže kot povrnitev delcev v prvotno stanje. Če pa tlak stiskanja še povečujemo in presežemo mejni tlak elastičnosti, nastopi ireverzibilna plastična deformacija. Če sila stiskanja še narašča, preidemo v območje fragmentacije, ki je prav tako ireverzibilna deformacija, ki preko loma delcev hkrati poveča število potencialno vzpostavljenih vezi, saj se poveča celokupna površina (slika 4) (17).



Slika 4: Deformacija tablet (σ = napetost, ε = deformacija)

Nastali delci lahko zapadejo v ponoven cikel transformacije. S pomočjo plastične deformacije se poveča stična površina med delci in s tem možnost tvorbe vezi med delci v neposredni bližini. Podobno pa tudi lomljenje delcev ustvarja čiste in gladke površine, sposobne tvorbe močnih povezav (16). Vsi omenjeni mehanizmi se pri vseh materialih prepletajo, zato nikoli ni prisotna le ena oblika deformacije.

Vrsta materiala, temperatura in hitrost tabletiranja vplivajo na predominanten mehanizem zmanjševanja prostornine delcev. Proces fragmentacije je intenzivnejši pri nižji temperaturi in večji hitrosti stiskanja (hitrejše tabletiranje) (17). Fragmentacija je značilna zlasti za kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (Bekapress D) in za kristalno celulozo, plastična deformacija pa za škrob, mikrokristalno celulozo (MCC) in natrijev klorid (17).

Za nekatere materiale v farmacevtski industriji deformacija ni odvisna le od tlaka, temveč tudi od časa stiskanja (18).

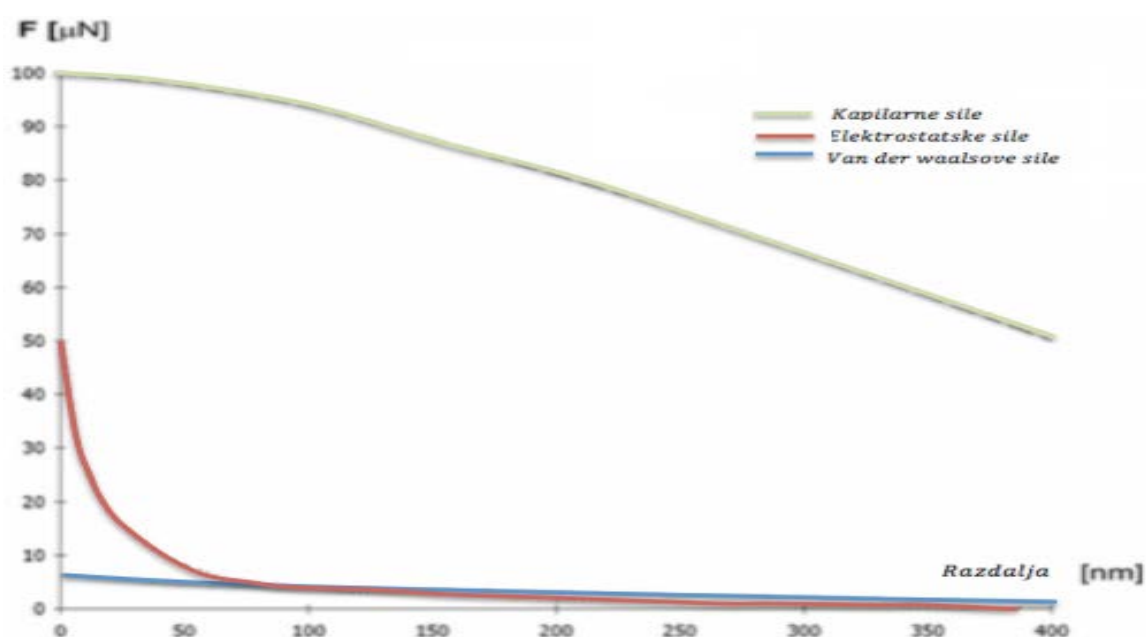
Za tabletiranje so primernejše snovi z majhno prožnostjo (nizka relativna deformacija v točki meje elastične deformacije). Te so hitreje podvržene plastični deformaciji in fragmentaciji, saj se v primeru elastične deformacije po prenehanju delovanja sile delci povrnejo v prvotno obliko. Zaradi sile ob relaksacije se stik - vez med delci poruši in zato v tem primeru ne pride do nastanka tablete. Če pa ob prenehanju delovanja sile presežemo

mejo elastične deformacije, pa ne bo prišlo do prekinitve vseh povezav med delci. V tem primeru pride do nastanka tablete. (4).

Mehanizmi tvorbe vezi v veliki meri vplivajo na lastnosti končnega izdelka. Na mehanizme vpliva narava snovi, razdalja med delci, lastnosti stičnih površin in prisotnost različnih snovi (19).

Pri suhih praških prevladujeta dva tipa povezav: *intermolekularne vezi* in *tvorba snovnih mostičkov*. Pri nekaterih materialih (npr. MCC) pa se med delovanjem sile na delce delci zagostijo in tako pride do *mehanskih povezav* (19).

Da lahko pride do **intermolekularnih povezav**, je pomembno, da se delci med seboj približajo na dovolj majhno razdaljo in adherirajo drug na drugega. Za povezavo med praškastimi delci so najpomembnejše disperzijske interakcije. Te nastanejo med delci na razdaljah 10 – 100 nm (slika 5). Če pa molekule vsebujejo elektron negativne atome in vodik, pa se med molekulami (intermolekularno) ali znotraj molekul (intramolekularno) vzpostavijo vodikove sile. Delce med seboj povezujejo tudi elektrostatske sile, ki pa se z večanjem razdalje med delci zelo hitro nevtralizirajo, zato nimajo večjega vpliva na trdnost tablet (19, 20).



Slika 5: Intermolekularne povezave.

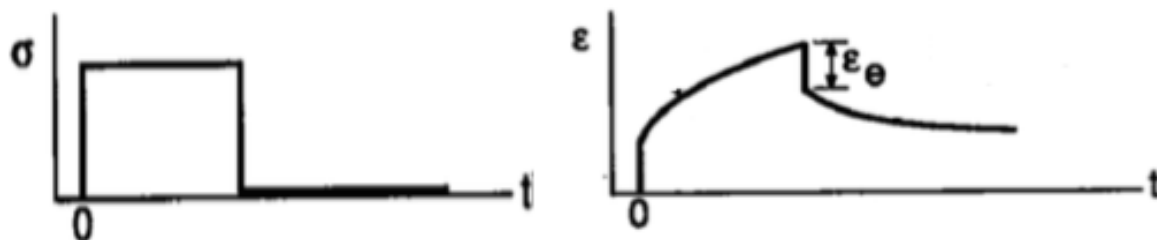
Najmočnejše vezi med delci predstavljajo **snovni mostički**, ki nastanejo na njihovih stičnih točkah pri stiskanju trdnih delcev. Zaradi visokega tlaka med stiskanjem pride na stičnih točkah do taljenja ali do lokalnega zvišanja temperature, kar poveča topnost v adsorbirani vlagi in povzroči nastanek filma nasičene raztopine ali taline. To velja za delce, ki imajo nizko tališče. Snovni mostički lahko nastanejo tudi z drugim mehanizmom, kjer viskoplastični tok potuje s področja nizkega tlaka proti področju z visokim tlakom. Zaradi relaksacije tlaka pride do ponovne strditve ali rekristalizacije materiala in s tem do tvorbe snovnih mostičkov (19, 20).

1.4 MEHANSKE LASTNOSTI PRAHOV

1.4.1 VRSTE DEFORMACIJ

Mehanske in fizikalno-kemijske lastnosti prahov narekujejo obnašanje delcev med procesom stiskanja, zato je za uspešen proces tabletiranja pomembno njihovo poznavanje. Mehanske lastnosti prahov so: plastičnost, krhkost (lomljenje), elastičnost ter časovno odvisni lastnosti viskoplastičnost in viskoelastičnost (18).

Ko s stiskanjem po začetni elastični deformaciji presežemo mejo plastičnosti, se plastični materiali ireverzibilno deformirajo. Plastična deformacija poveča stično površino med delci in s tem omogoči tvorbo vezi v neposredni bližini. Elastična deformacija je reverzibilna deformacija kompakta in lahko povzroča težave pri stiskanju prahov. Po razbremenitvi sile teži k vzpostavitvi prvotne oblike in povzroči pretrganje nekaterih nastalih vezi (elastična relaksacija) ter s tem zmanjša trdnost tablet. Po razbremenitvi lahko pride tudi do laminacije in tvorbe kopic. Zaradi krhkih snovi, ki se ob stiskanju lomijo (fragmentirajo), nastali drobni delci zapolnijo prazne prostore med velikimi in se tako še dodatno zagozdijo. Fragmentacija je poleg plastične deformacije mehanizem povečevanja stične površine med delci in je lahko prvi opazen mehanizem deformacije po razporejanju delcev ali pa se pojavi za elastično in plastično deformacijo delcev (8, 9). Časovno odvisni deformaciji (viskoplastičnost in viskoelastičnost) pa sta odvisni od hitrosti tabletiranja (slika 6). Zaradi viskoelastične relaksacije po obremenitvi se trdnost tablet po kompresiji lahko spremeni. Trdnost tablet lahko izboljšamo s podaljšanjem časa zadržanja stiskanja, saj s tem povečamo ireverzibilno deformacijo. Večina učinkovin in pomožnih snovi izkazuje viskoelastične/plastične lastnosti, zato pri tabletiranju čas zadržanja stiskanja ("dwell time") pomembno vpliva na trdnost tablet (19).



Slika 6: Viskoelastične/plastične lasnosti (od časa odvisna deformacija). Akumulacija deformacije s časom pri konstantni napetosti in delna regeneracija deformacije po koncu obremenitve.

1.4.2 VREDNOTENJE PROCESA STISKANJA TABLET IN MATERIALOV

1.4.2.1 Heckelova analiza

Heckelova analiza je od leta 1961 najbolj znana in v farmaciji najpogosteje uporabljena metoda določanja kompresibilnosti. Temelji na mehanizmu zmanjševanja poroznosti praškov v odvisnosti od sile stiskanja. Model (enačba 1) predpostavlja, da stiskanje praškov sledi kinetiki prvega reda, torej tvori naravni logaritem poroznosti tablet v odvisnosti od tlaka stiskanja linerano odvisnost (13, 21- 24).

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

K = Heckelov koeficient, pridobljen iz naklona linearnega dela krivulje

A = konstanta, ki predstavlja odsek na ordinatni osi

P = tlak stiskanja tablete

D = relativna gostota (razmerje med navidezno in pravo gostoto) pri tlaku P

ε = poroznost (1 - D)

$\rho(\text{prava})$ = prava gostota zmesi

$\rho(\text{tbl})$ = navidezna gostota tablete

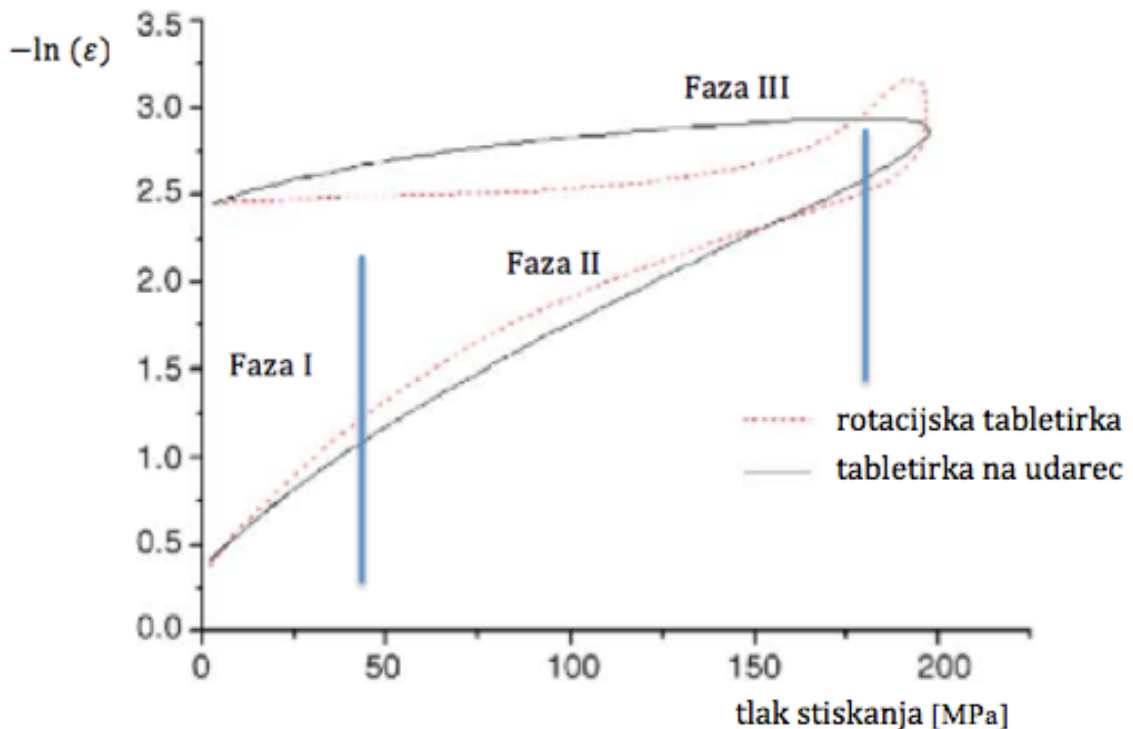
Obratna vrednost naklona k predstavlja mejni tlak plastične deformacije (P_y) (enačba 2).

$$P_y = \frac{1}{K} \quad (\text{enačba 2})$$

P_y = najmanjši tlak, pri katerem pride do plastične deformacije delcev med stiskanjem (21).

Heckelova enačba se uporablja kot kazalnik sposobnosti plastične deformacije delcev v zmesi med stiskanjem. Večja vrednost konstante K oz. nižja kot je vrednost P_y , bolj izrazita je plastična deformacija. Materiali z nizko plastično deformabilnostjo imajo visoko vrednost P_y in so podvrženi lomljenju delcev. Materiali z nizko vrednostjo P_y pa so razmeroma mehki oz. so visoko plastični, zato se večinoma deformirajo s plastično deformacijo. Lahko rečemo, da so trdi in krhki materiali slabše stisljivi kot mehki, plastični materiali (20, 24).

Heckelov profil lahko ločimo na tri različne faze (slika 7) (21).



Slika 7: Primer Heckelovega profila za Avicel PH 102 s prikazanimi fazami stiskanja pri rotacijski tabletirki in tabletirki na udarec z znotrajmatrično metodo (25).

Faza I: predstavlja začetno ukrivljenost profila med stiskanjem. Pri tem prihaja do preurejanja delcev in do začetne fragmentacije večjih delcev (npr. zrn) (21).

Faza II: predstavlja linearni del profila pri višjih tlakih stiskanja. Dominantni mehanizem deformacije delcev je plastična deformacija. Krivulja v fazi II je linearna za plastično deformirajoče snovi (21).

Faza III: predstavlja fazo dekompresije, kjer elastična relaksacija snovi povzroči povečanje poroznosti tablete, ker se porušijo nekatere predhodno ustvarjene vezi v kompaktu. Po končani fazi stiskanja tablet profil ponovno odstopa od linearnega dela in prikazuje elastično relaksacijo snovi (18, 21, 22, 25).

Heckelovo analizo lahko izvedemo z dvema metodama, in sicer z izvenmatrično metodo (ang. »out-die« metoda) in znotrajmatrično metodo (ang. »in-die« metoda) (18, 26).

Izvenmatrična metoda opredeljuje poroznost tablet, ki jih stisnemo pri različnih tlakih stiskanja, po njihovem izmetu iz matrične vdolbine. Z izmerjenim premerom, debelino in maso tablet lahko izračunamo relativno gostoto tablete ter poroznost. Za analizo je potrebno izdelati večje število tablet pri različnih tlakih stiskanja, zato je metoda dolgotrajna in hkrati za izvedbo potrebuje večjo količino materiala. V Heckelovem diagramu ne dobimo celotnega profila. Dobimo samo eno točko za vsako tableto, zato je potrebno za izdelavo celotnega profila stisniti večje število tablet pri različnih tlakih stiskanja (18, 26).

Znotrajmatrično metodo lahko izvedemo le s pomočjo tlačnih senzorjev in senzorjev odmika na instrumentirani tabletirki, ki v kratkih časovnih intervalih (milisekunde) spremljajo višino stolpca praška v matrični vdolbini v odvisnosti od tlaka stiskanja. Metoda je bistveno hitrejša in enostavnejša v primerjavi z izvenmatrično metodo, saj iz ene tablete dobimo celoten Heckelov profil stiskanja. Žal pa ta metoda ne upošteva vpliva elastične relaksacije po izmetu tablete in zato daje slabšo oceno plastičnosti (18, 26).

1.4.2.2 Indeks elastične relaksacije

Po končanem procesu stiskanja nastopi faza dekompresije (27, 28). Ko se zgornji pečat odmakne in njegova sila ne deluje več na tableto, se pojavi elastična relaksacija tablete v aksialni smeri, ki je posledica predhodno akumulirane elastične deformacije. Po izmetu tablete iz matrične vdolbine pa se pojavi elastična relaksacija tudi v radialni smeri. Ta predstavlja 2–3 % celotne relaksacije tablete (26, 28).

Kot merilo elastične relaksacije snovi pod tlakom se uporablja indeks elastične relaksacije (enačba 3).

$$ER = \frac{h-h_0}{h_0} \cdot 100 [\%] \quad (\text{enačba 3})$$

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] (29, 30)

Snovem z veliko elastično relaksacijo se lahko pretrgajo vezi med delci in s tem pride do zmanjšanja trdnosti tablet oz. celo do poškodbe tablet (razplastitev (laminacija) ali nastanek kopic) (26), kar prikazuje slika 8.



Slika 8: Prikaz poškodbe tablet: nastanek kopic ali laminacija tablet (31).

1.4.2.3 Kompaktibilnost

Trdnost je definirana kot sila, ki je potrebna, da tableta počí (4, 17). Za tablete je pomembno, da imajo zadostno mehansko trdnost. Morajo biti odporne proti lomu med procesom oblaganja, pakiranjem in rokovanjem. Odpornost je odvisna od trdnosti in od premera ter debeline tablete pri določenem tlaku stiskanja.

Natezna trdnost tablet (σ) običajno predstavlja to odpornost (enačba 4). Enačba 4 velja le za ravne in okrogle tablete (11, 33).

$$\sigma = \frac{2 \cdot H}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (\text{enačba 4})$$

H = trdnost tablete

d = premer tablete

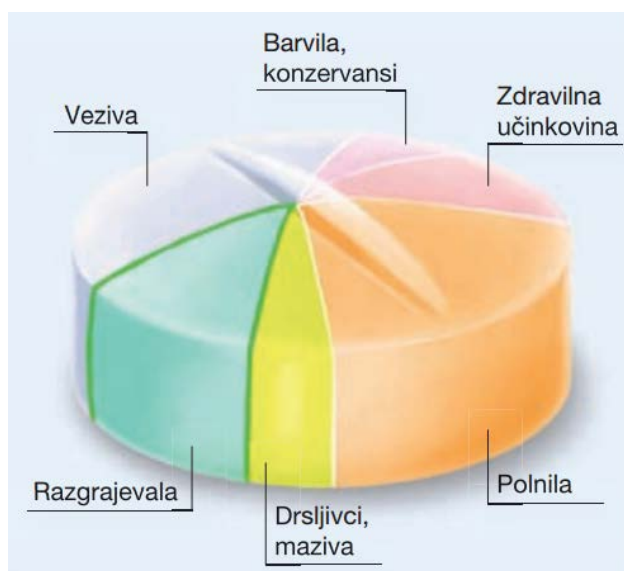
h = debelina tablete

Kompaktibilnosti lahko kvantificiramo na več različnih načinov. Najenostavnejši način je enotočkovna ocena. Tu določimo minimalni tlak stiskanja, ki je potreben za nastanek tablete ustrezne natezne trdnosti. Drugi način je, da natezno trdnost izračunamo 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 in ima sigmoidno obliko. Najpomembnejši je linearni del profila, saj prikazuje sposobnost povečanja natezne trdnosti v odvisnosti od tlaka stiskanja. Tako kompaktibilnost snovi opišemo z naklonom linearnega dela krivulje (σ v odvisnosti od tlaka P), kar označujemo s C_p . S pomočjo naklona linearnega dela krivulje lahko primerjamo mehansko trdnost različnih snovi. Tablete kažejo večjo mehansko trdnost oz. kompaktibilnost, če imajo višje vrednosti C_p (11).

1.5 VEČKOMPONENTNA SESTAVA TABLET

Tablete so enoodmerne farmacevtske oblike, ki vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin (ZU) in pomožne snovi (PS). Njihova sestava je večkomponentna. Zmes za pripravo tablet z direktnim tabletiranjem pogosto vsebuje naslednje komponente (slika 9):

- **ZU** (10 %-25 %)
- **polnilo in suho vezivo** (50 %-75 %)
- **razgrajevalo** (10 %-20 %)
- **mazivo/drsilo** (0.5 %-1 %) (35).



Slika 9: Sestava tablete izdelane z direktnim tabletiranjem (34).

Zdravilna učinkovina (ZU) je tista sestavina zdravila, ki prinaša želeni zdravilni učinek. Vsaka ZU ima svoje (generično ali nelastniško) ime (35).

Pomožne snovi (PS) so nosilci fizikalno-kemijskih lastnosti zdravila. Podpirajo delovanje zdravila in prispevajo k njegovemu boljšemu prenašanju. Glede na namen uporabe pri direktnem tabletiranju lahko razdelimo pomožne snovi v naslednje skupine (36):

- **Veziva in polnila** (npr. MCC, laktoza) imajo enako pomembno vlogo kot ZU pri tej metodi tabletiranja. **Polnila** se uporabljajo za dopolnitev mase pri majhnih količinah

zdravilne učinkovine in s tem povečajo maso končnega zdravila. **Veziva** omogočajo povezovanje praškastih delcev v večje agregate. S tem prispevajo k mehanski trdnosti farmacevtskih oblik (35, 36, 37).

- **Razgrajevala** (npr. škrob) dodajamo farmacevtskim oblikam z namenom, da omogočimo njihov razpad v stiku s tekočino na manjše ali osnovne komponente. Pri metodi direktnega tabletiranja na splošno uporabimo manj razgrajevala v primerjavi z drugimi metodami tabletiranja (npr. vlažno granuliranje) (34, 36).
- **Maziva** (npr. magnezijev stearat) zmanjšajo trenje med steno tabletirke in delci med stiskanjem in izmetom tablete. Pri direktnem tabletiranju se bolj uporabljajo hidrofilna maziva kot pa hidrofobna, saj ta lahko tvorijo sloj okoli druge sestavine in s tem zmanjšajo trdnost tablete (34, 36) .
- **Drčila** izboljšajo pretočne lastnosti prahov in njihovih agregatov, zato so pomembna pri postopkih tabletiranja in iztiskanja (ekstruzije) (36).
- **Antiadhezivi** (npr. magnezijev stearat) preprečijo lepljenje delcev na pečate, saj znižajo adhezijo med suhimi delci in pečati tabletirke (36).

2 NAMEN DELA

Lastnosti izdelanih tablet so odvisne od procesa tabletiranja, pri katerem so pomembni številni dejavniki: premer matrice, količina dodanega drsila, sila stiskanja, mehanske lastnosti stiskanih snovi, hitrost tabletiranja, rezidualni čas stiskanja, velikost delcev in razlika v pravi gostoti prahov. V naši magistrski nalogi smo se osredotočili na vpliv različnih kombinacij materialov v binarnih zmesih.

Namen magistrske naloge je preučiti, kako različne kombinacije materialov in razmerja v binarni zmesi vplivajo na lastnosti izdelanih tablet in odzive pri stiskanju, z namenom opredelitve splošnih pravil za posamezne kombinacije pomožnih snovi, ki se bistveno razlikujejo v svojih osnovnih deformacijskih lastnostih. Vrednotili bomo pretežno plastične, fragmentirajoče in elastične pomožne snovi (Perlitol 200 SD, Avicel PH 200, Laktoza SD, Škrob 1500, Bekapress D in Maldex 120) kot posamezne osnovne komponente ter še njihove binarne zmesi v različnih masnih razmerjih (20:80, 40:60, 50:50, 60:40 in 80:20). Ugotavljali bomo, kako se s sestavo zmesi spreminja Heckelova konstanta, kot merilo stisljivosti zmesi in indeks elastične relaksacije, kot merilo elastične deformacije snovi, ki negativno vpliva na mehanske lastnosti izdelanih tablet. Izdelane tablete iz izbranih pomožnih snovi in njihovih binarnih zmesi bomo vrednotili s kompaktilnostnim diagramom. Naklon kompaktilnostnega profila binarnih zmesi bomo skušali napovedati z modelom, ki predvideva linearno ali potenčno utežitev volumskih deležev posameznih komponent.

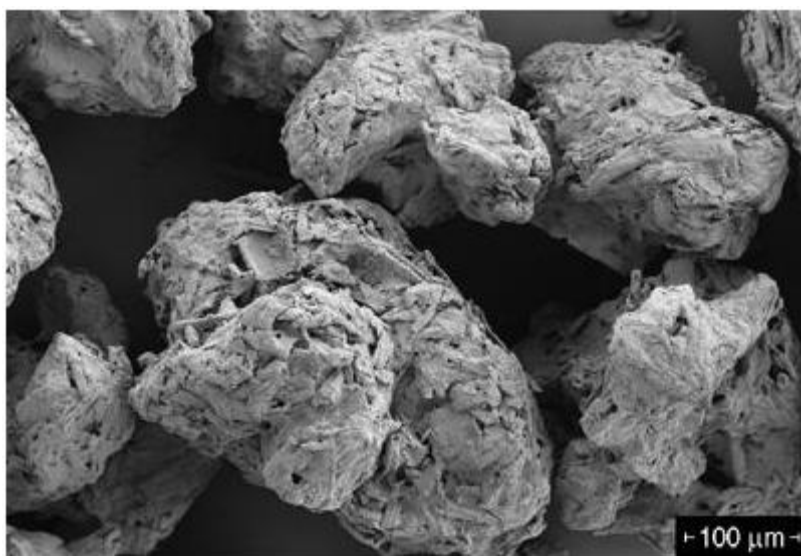
3 EKSPERIMENTALNO DELO

3.1 MATERIALI

Za izdelavo tablet smo uporabili naslednje pomožne snovi:

- **Avicel PH 200**, mikrokristalna celuloza (MCC; šarža 0323284, Lek, Slovenija)

MCC (slika 10) je bela, kristalinična praškasta snov in je polimer, ki spada med polisaharide. Pri tabletiranju ima pogosto vlogo polnila in veziva. V vodi je skoraj netopna. Značilna porazdelitev velikosti, dobljena z lasersko difrakcijo je $d(10) = 55$ [μm], $d(50) = 230$ [μm] in $d(90) = 420$ [μm]. Ob stiskanju se delci zaradi sile plastično deformirajo in povežejo z vodikovimi vezmi. Zato so izdelane tablete izjemno trdne. Lastnosti tablet so odvisne od vsebnosti vlage, saj je MCC precej higroskopna. Vsebnost vlage mora biti 5 % ali manj (18,38, 39).

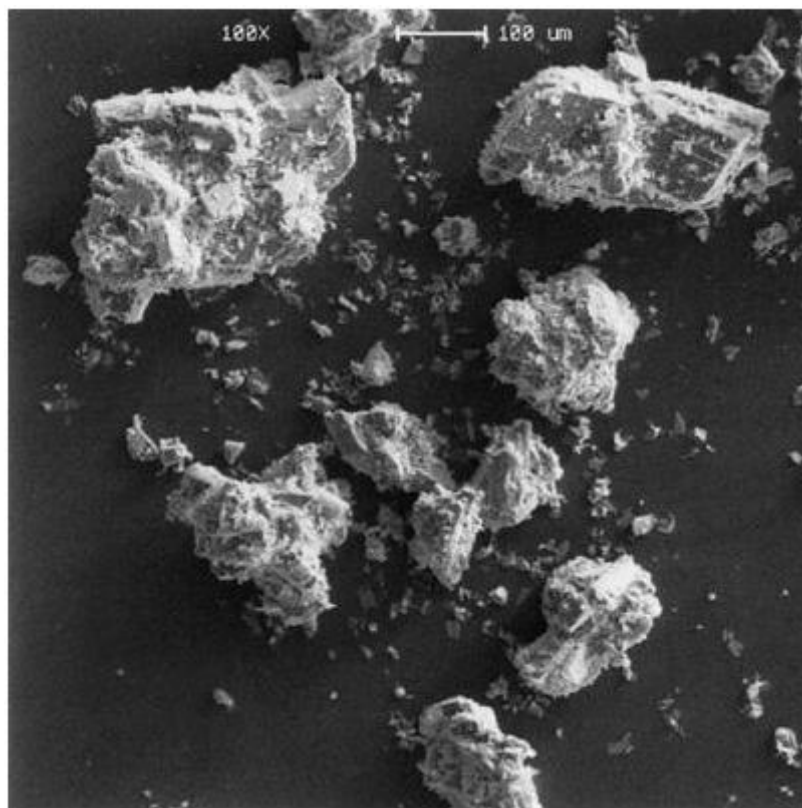


Slika 10: SEM mikrofotografija, Avicel PH 200, povečava 200 x (27).

- **Bekapress D**, kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (šarža 0311561, Lek, Slovenija)

Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (slika 11) ($\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) je bel kristaliničen prašek. Je pogosto uporabljeno anorgansko polnilo pri direktnem tabletiranju. Značilna porazdelitev velikosti, dobljena z lasersko difrakcijo, je $d(10) = 90$ μm , $d(50) = 169$ μm in $d(90) = 280$ μm . Ima dobre pretočne lastnosti in sposobnost tvorbe vezi med delci. Ob stiskanju se delci povežejo po procesu fragmentacije osnovnih delcev. Pri vlažnostih do 80 % je

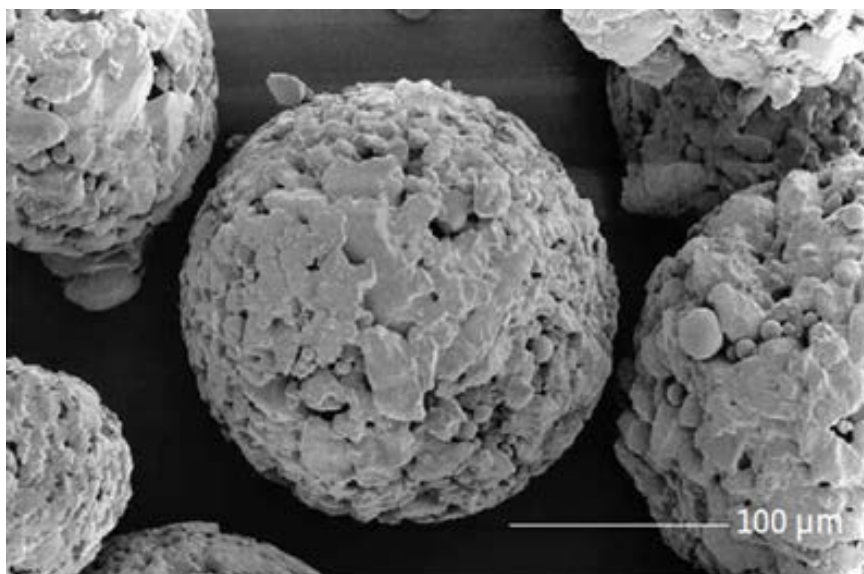
nehigroskopen. Voda v tablete iz Bekapressa D hitro penetrira preko kapilarnega vleka. Ker pa so takšne tablete praktično netopne v vodi, pa kljub temu ne razpadejo (18,39, 40).



Slika 11: SEM mikrofotografija, Bekapress D, povečava 100 x (41).

- **Laktoza SD**, laktoza sušena z razprševanjem (šarža 0319147, Lek, Slovenija)

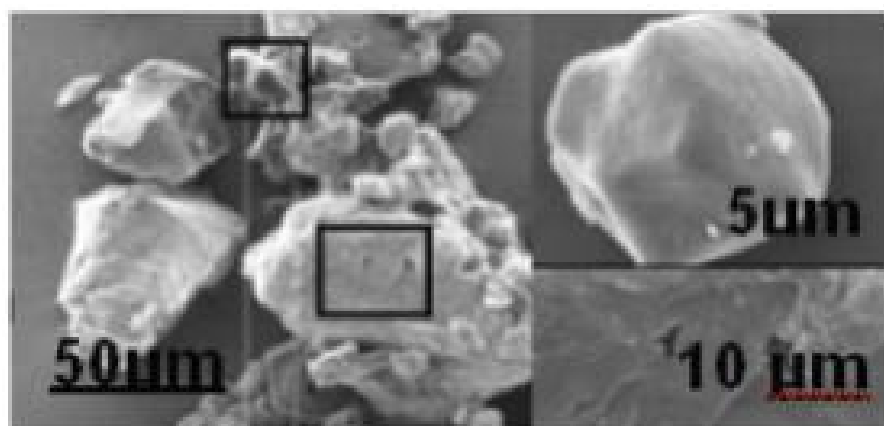
Laktoza sušena z razprševanjem (slika 12) je bel, kristaliničen prašek. Je naraven disaharid glukoze in galaktoze. Značilna porazdelitev velikosti, dobljena z lasersko difrakcijo, je $d(10) = 50 \mu\text{m}$, $d(50) = 125 \mu\text{m}$ in $d(90) = 234 \mu\text{m}$. Sestavljena je iz dveh izomernih oblik (80-90 % kristalinične α laktoze monohidrata in 10-20 % amorfne laktoze, kjer sta izomera α in β v razmerju 1:1). Je lahko topna v vodi, vendar se v njej počasi raztaplja. Laktoza SD je najpogosteje uporabljeno polnilo za direktno tabletiranje. Ob stiskanju se delci deformirajo plastično in elastično. Trdnost izdelanih tablet pa je zaradi elastičnih lastnosti nizka (38).



Slika 12: SEM mikrofotografija, laktoza, sušena z razprševanjem, povečava 300 x (41).

- **Škrob 1500**, škrob predgeliran (šarža 0313343, Lek, Slovenija)

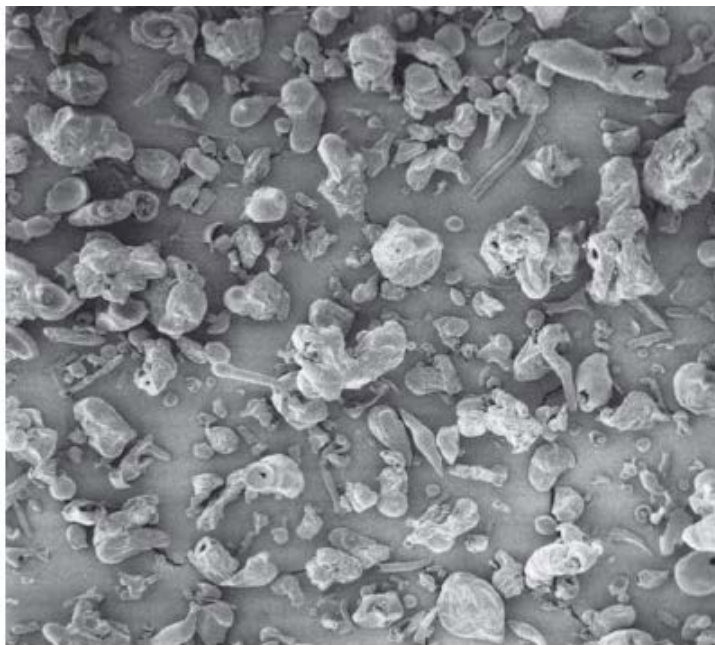
Škrob (slika 13) je polisaharidni polimer, sestavljen iz povezanih glukočnih enot. Predgeliran škrob je kemijsko in/ali mehansko obdelan škrob z namenom delnega ali popolnega loma osnovnih delcev. Delci so veliki od 10 do 70 μm, z $d(50) = 25 \mu\text{m}$ (41). Vsebuje 5 % proste amiloze, 15 % prostega amilopektina in 80 % nemodificiranega škroba. V vodi je zmerno topen. Pri tabletiranju ima vlogo polnila, razgrajevala in veziva. Ima boljše pretočne lastnosti kot nemodificiran škrob. Ob stiskanju se deformira deloma plastično, deloma pa fragmentira (38).



Slika 13: SEM mikrofotografija, Škrob 1500 (42).

- **Maldex 120**, maltodekstrin (MD) (Lek, Slovenija)

Maltodekstrin ($(C_6H_{10}O_5)_nH_2O$) (slika 14) je bel prašek ali granula brez vonja in nevtralnega okusa. Je polimer sestavljen iz saharidov D-glukoze z dekstroznimi ekvivalenti (DE) manj kot 20. Njegova topnost, higroskopsnost, sladkost in stisljivost narašča z višjo DE vrednostjo. Pridobivanje poteka z delno hidrolizo škroba, pri čemer dobimo osnovno polimerno strukturo (41). Maltodekstrin je vsestransko vezivo, ki se lahko uporablja kot 3 do 15 % vodna raztopina ali kot suh prah v mešanici praškov. Ima dobre pretočne lastnosti, kar pomembno vpliva na enakomernost mase tablet in dobro stisljivost. Zelo pogosto se maltodekstrin uporablja kot zamenjava za polivinilpirolidon (43).

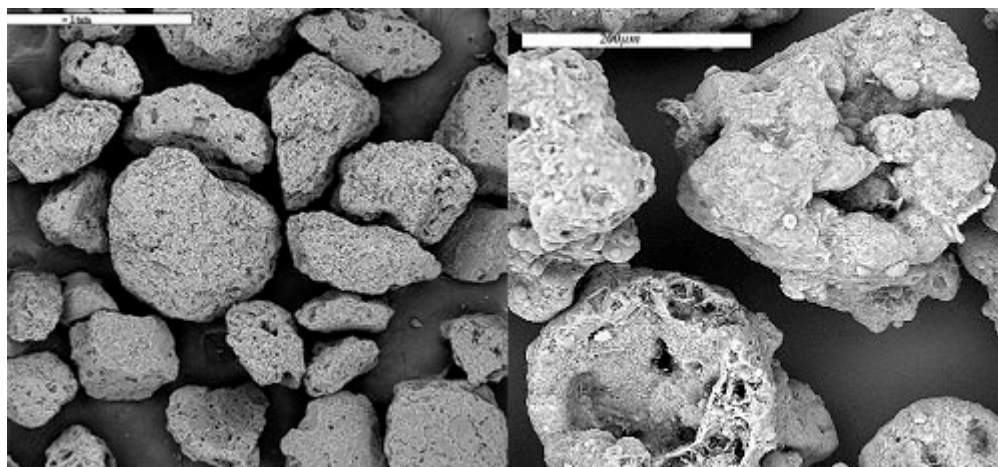


Slika 14: SEM mikrofotografija, Maldex (Maltodextrin), povečava 100 x (41).

- **Perlitol 200 SD**, (šarža 2034F8, Roquerre.)

Perlitol 200 SD (slika 15) je visoko granuliran manitol prijetnega, rahlo sladkega okusa z nizko kalorično vrednostjo. Je topen v vodi, v 95 % etanolu in praktično netopen v etru. Je polioliol ($C_6H_{14}O_6$) z molekulsko maso 182,17 g/mol. Perlitol 200 SD izkazuje ustrezne pretočne lastnosti, odlično stisljivost, je nehigroskopen in kemijsko stabilen. Zaradi svoje poroznosti se hitro raztaplja. Pri stiskanju z nizkimi in srednjimi silami tabletam poveča trdnost tablete. Značilna porazdelitev velikosti, dobljena z lasersko difrakcijo, je $d(10) = 100 \mu m$, $d(50) = 170 \mu m$, $d(90) = 250 \mu m$. Je primerna pomožna snov za direktno stiskanje, zlasti pri načrtovanju šumečih, orodisperzibilnih in žvečljivih tablet. Zaradi njegovih

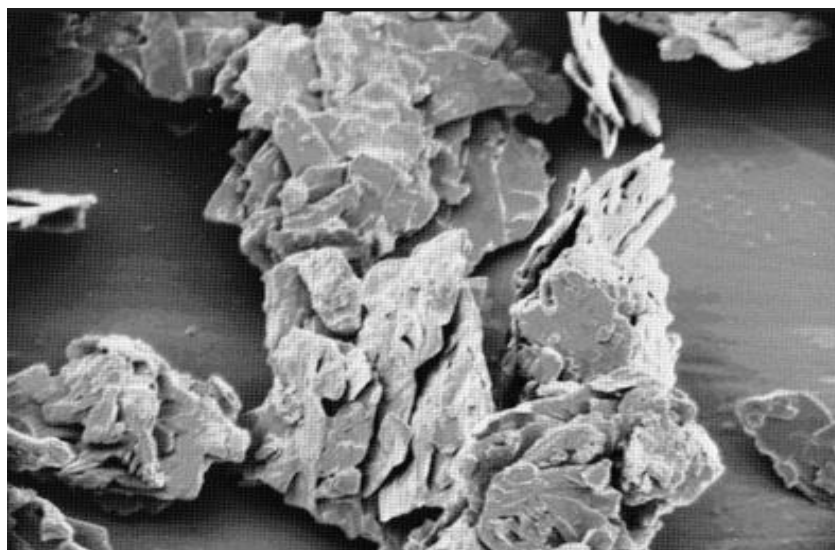
lastnosti ga uporabljamo kot pomožno snov pri učinkovinah občutljivih na vlago in za stabilizacijo številnih formulacij (44).



Slika 15: SEM mikrofotografija, Perlitol 200 SD (manitol).

- **magnezijev stearat** (Lek, Slovenija)

Mg stearat (slika 16) je zmes magnezijevih soli različnih maščobnih kislin, predvsem stearinske in palmitinske. Uporablja se kot pravo drsilo, mazivo in antiadheziv pri izdelavi tablet v koncentracijah 0,5 – 5,0 % w/w. Je hidrofoben in masten na otip. Lahko zavira sproščanje učinkovine iz farmacevtske oblike in zmanjša trdnost tablet, zato se uporablja v nizkih koncentracijah. Izboljšuje pretočne lastnosti zmesi prahov.



Slika 16: SEM mikrofotografija, magnezijev stearat, povečava 100 x (41).

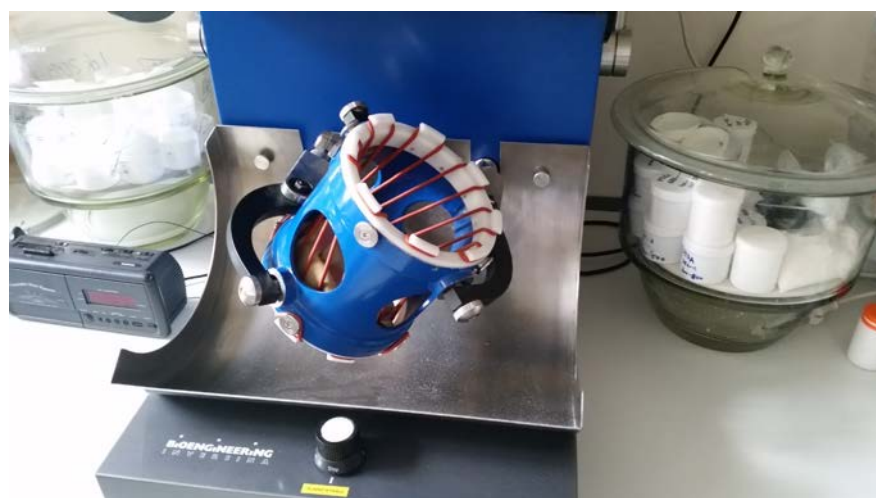
3.2 NAPRAVE

- tabletirka na udarec Kilian SP 300, IMA, Nemčija
- mešalnik Inversina Tumbler Mixer 2L, Bioengineering, Švica
- naprava za določanje trdnosti tablet, Tablet hardness tester VK 200 Vanderkamp®, ZDA
- precizna tehtnica BP1200 Sartorius, Nemčija
- analitska tehtnica tip 1773, Sartorius, Nemčija
- kljunasto merilo MIB Messzeuge GmbH, Nemčija
- higrometer Technoline WS9120, Nemčija
- helijev piknometar, AccuPyc 1330 Pycnometer, Micromeritics, ZDA

3.3 METODE DELA

3.3.1 PRIPRAVA ZMESI ZA TABLETIRANJE

Zmes za tabletiranje smo pripravili tako, da smo posameznemu polnilu in mešanici polnil dodali 0,5 % (w/w) magnezijevega stearata. Pripravljali smo po 300 g posamezne zmesi za tabletiranje. Polnila smo tehtali na precizni tehtnici, magnezijev stearat pa na analitski tehtnici. Zmes smo v kovinski mešalni posodi z volumnom 1,65 L homogenizirali 2 minuti s pomočjo mešalnika Paul Schatz, ki omogoča trodimenzionalno gibanje, na stopnji 4 (tj. 27 obratov/min) (slika 17) in nato začeli s tabletiranjem.



Slika 17: Inversina Tumbler Mixer 2L, Bioengineering, Švica (mešalnik Paul Schatz).

3.3.2 EKSPERIMENTALNO DELO

3.3.2.1 Določanje prave gostote pomožnih snovi za tabletiranje

Posamezni zmesi smo pravo gostoto določili s helijevim piknometrom. Celico smo najprej stehtali brez vzorca in nato napolnili z vzorcem do dveh tretjin volumna in zopet stehtali. Maso vzorca smo določili na 0,1 mg natančno in podatek vnesli v aparaturo. Nato smo celico za vzorec namestili v piknometrom. Helijev piknometrom deluje na osnovi plinskega zakona. Volumen vzorca določi na podlagi spremembe tlaka helija v celici z vzorcem. S pomočjo določene mase in volumna vzorca nato naprava izračuna pravo gostoto snovi (slika 18). Helijev piknometrom opravi tri ponovitve za posamezni vzorec. Rezultat gostote praška nam poda kot povprečno vrednost in standardno deviacijo (preglednica I).



Slika 18: Helijev piknometrom, AccuPyc 1330 Pycnometer, Micromeritics, ZDA.

3.3.2.2 Izračun želenih mas

Preizkuse v magistrski nalogi smo si zastavili tako, da smo pri vseh serijah tablet izdelali tablete z enako debelino in premerom tablete pri teoretični ničelni poroznosti, kar nam je omogočalo primerjavo različnih serij.

Odločili smo se, da bomo pričeli s tabletiranjem Avicela PH 200 pri premeru matrice 12 mm in debelino 4 mm pri teoretični ničelni poroznosti, tako da bo masa teh tablet 706 mg.

Najprej smo izračunali teoretičen volumen tablet (Avicela PH 200) iz začetne debeline 4 mm in premera matrice 12 mm (enačba 5). Nato smo izračunali teoretično maso tablet iz teoretičnega volumna in prave gostote polnila, ki smo jo določili s helijevim piknometrom

pri ničelni poroznosti tablet (enačba 6).

$$V = \pi \times r^2 \times h \quad (\text{enačba 5})$$

$$m = V \times \rho_{prava} \quad (\text{enačba 6})$$

V = volumen tablete

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

r = polmer tablete

m = masa tablete

ρ_{prava} = prava gostota

Za pripravo tablet iz binarnih zmesi smo morali izračunati pravo gostoto binarne zmesi $\rho_{p,m}$, ki jo dobimo s pomočjo linerane kombinacije (enačba 7) (45).

$$\rho_{p,m} = \left(\frac{a_1}{\rho_{p,1}} + \frac{a_2}{\rho_{p,2}} \right)^{-1} \quad (\text{enačba 7})$$

$\rho_{p,m}$ = prava gostota binarne zmesi

a_1 = masni delež PS1

a_2 = masni delež PS2

ρ_{prava1} = prava gostota PS1

ρ_{prava2} = prava gostota PS2

3.3.2.3 Tabletiranje

Tabletiranje je potekalo tako, da smo na tabletirki (Killian SP300, IMA, Nemčija) (slika 19) najprej nastavili hitrost tabletiranja na 35 tablet na minuto in položaj spodnjega pečata, s katerim smo dosegli ustrezno maso tablet. S premikanjem zgornjega pečata smo poiskali njegov položaj za tlak stiskanja 40 MPa, 160 MPa in 250 MPa. Nato smo z linearnim inkrementom določili položaj zgornjega pečata za vsako tableto posebej. Prvih 20 tablet (1-20) je imelo položaj zgornjega pečata, ki je ustrezal silam stiskanja med 40 MPa in 160 MPa (enačba 8), tablete (20-30) pa so imele položaj zgornjega pečata, ki je ustrezal silam stiskanja med 160 MPa in 250 MPa (enačba 9).

Prvo tableto smo stisnili pri tlaku 40 MPa in zadnjo pri tlaku 250 MPa. V vsaki seriji smo stisnili 30 tablet. Vsako tableto smo oštevilčili z grafitnim svinčnikom. Označili smo položaja zgornjega in spodnjega pečata [mm] in maksimalno silo na zgornjem in spodnjem pečatu [kN]. Tablete smo stisnili z ravnim pečatom Euro B premera 12 mm, brez obodne

strukture za posneti rob tablete. Vsako serijo smo stiskali po enakem postopku, serije so se med seboj razlikovale po masi tablet zaradi različne gostote snovi in binarnih zmesi.

$$\frac{x_2 - x_1}{n} = \Delta x_1 \quad (\text{enačba 8})$$

x_2 = položaj zgornjega pečata pri sili stiskanja 160 MPa

x_1 = položaj zgornjega pečata pri sili stiskanja 40 MPa

n = število tablet

Δx_1 = razlika položaja zgornjega pečata med zaporednimi tabletami

$$\frac{x_3 - x_2}{n} = \Delta x_2 \quad (\text{enačba 9})$$

x_3 = položaj zgornjega pečata pri sili stiskanja 250 MPa

x_2 = položaj zgornjega pečata pri sili stiskanja 160 MPa

n = število tablet

Δx_2 = razlika položaja zgornjega pečata med zaporednimi tabletami



Slika 19: Tabletirka na udarec Kilian SP 300, IMA, Nemčija.

3.3.2.4 Vrednotenje tablet

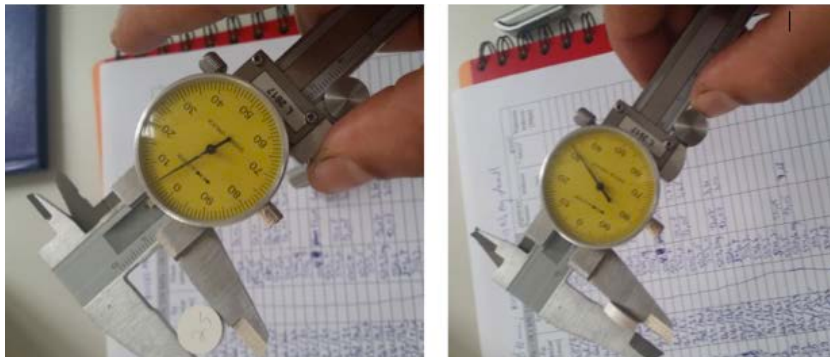
Tablete smo po izdelavi 24 ur hranili v eksikatorju pri 45 % relativni vlažnosti (RH). 45 % RH smo zagotavljali s pomočjo nasičene raztopine magnezijevega nitrata, ki smo jo postavili na dno eksikatorja. % RH smo redno preverjali s pomočjo higrometra.

- Vrednotenje mase tablet

Tablete smo tehtali na analitski tehtnici (tip 1773, Sartorius, Nemčija) na 0,1 mg natančno.

- Vrednotenje debeline in premera tablet

S pomočjo kljunastega merila (MIB Messzeuge GmbH, Nemčija) smo vsaki tableti izmerili debelino in premer na 0,005 mm natančno (slika 20).



Slika 20: Kljunasto merilo MIB Messzeuge GmbH, Nemčija.

- Vrednotenje trdnosti tablet (slika 21)

Preizkus trdnosti tablet smo izvedli po Ph. Eur. 6th Ed., poglavje 2.9.8 Resistance to crushing of tablets. Za trdnost tablet smo uporabili napravo za merjenje trdnosti tablet (Vanderkamp, VK 200, ZDA). Tableto smo položili tako, da je bila z ravno ploskvijo med mirujočim in gibljivim delom naprave. Gibljivi del naprave potiska tableto ob mirujoči del naprave, dokler tableta ne počí.



Slika 21: Naprava za določanje trdnosti tablet, Tablet hardness tester VK 200 Vanderkamp®, ZDA.

3.3.2.5 Heckelova analiza

Za izvedbo vrednotenja procesa stiskanja smo uporabili izvenmatrično metodo (t.i. »out-die«), saj smo poroznost tablet, stisnjenih pri različnih tlakih stiskanja, vrednotili po izmetu iz matrične vdolbine. Izdelane tablete smo oštevilčili. Naslednji dan po tabletiranju smo tablete stehali, jim izmerili debelino, premer in trdnost. Za Heckelovo analizo smo potrebovali podatke o spreminjanju poroznosti tablet v odvisnosti od sile stiskanja. Izračunali smo gostoto tablet (enačba 10), ki smo jo potrebovali za izračun poroznosti (enačba 11)

$$\rho_{tbl} = \frac{m_{tbl}}{\pi \times r^2 \times h} \quad (\text{enačba 10})$$

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{tbl}}{\rho_{prava}} \quad (\text{enačba 11})$$

ρ_{tbl} = gostota tablete

m_{tbl} = masa tablete

r = polmer tablete

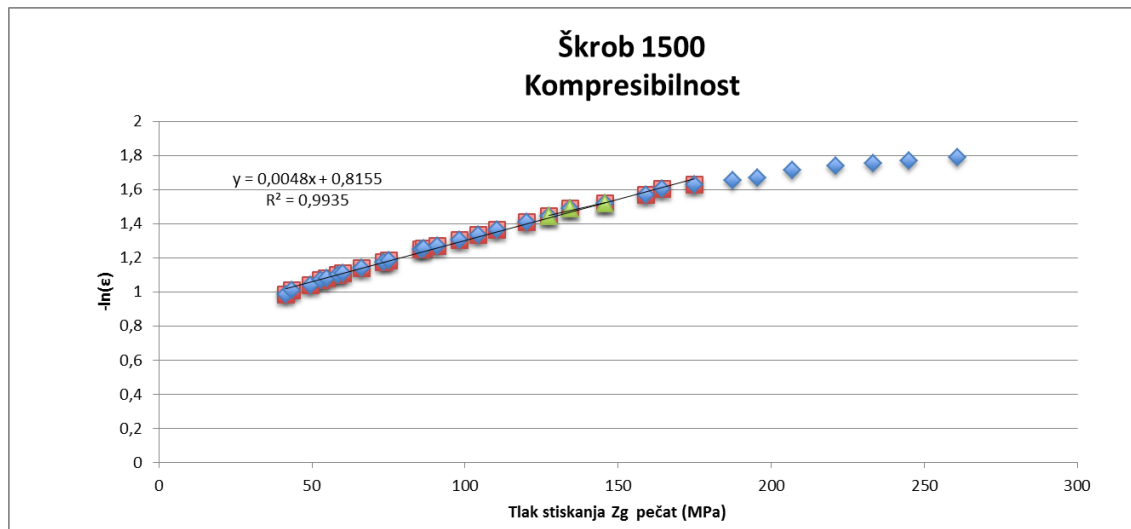
h = debelina tablete

ε = poroznost

ρ_{tbl} = gostota tablete

ρ_{prava} = prava gostota zmesi

Rezultate smo prikazali grafično kot odvisnost Heckelove konstante [1/MPa] ($-\ln [\varepsilon]$) od tlaka stiskanja zgornjega pečata [MPa]. Na osnovi grafa (slika 22) smo za vsako serijo tablet določili območje linearnosti in z linearno regresijo za dano območje določili enačbo premice in pripadajoči Pearsonov koeficient determinacije R^2 . Naklon premice predstavlja Heckelovo konstanto – K. Dodatno smo z linerano regresijo za območje lokalnih točk izračunali poroznost tablete pri tlaku 130 MPa. Območje tlaka stiskanja 130 MPa je pogosto uporabljen tlak pri direktnem tabletiranju z ravnim Euro B pečatom premera 12 mm. (slika 23). Primer postopka smo prikazali na sliki 22.

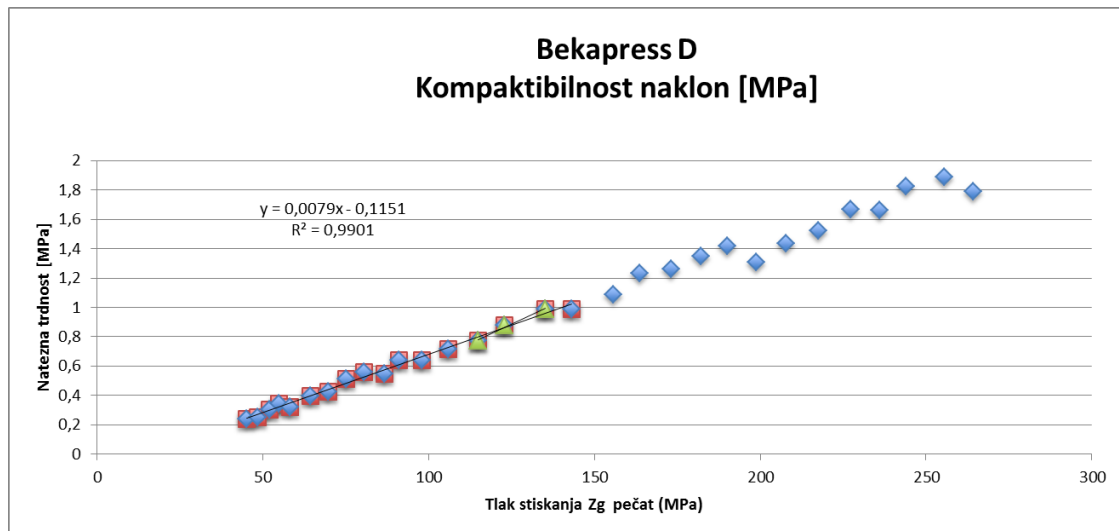


Slika 22: Linearni del iz katerega izračunamo Heckelovo konstanto K; $R^2=0,9935$ je vrednost za izbrani linearni del.

K je merilo stisljivosti in do neke mere še plastičnosti materiala. S pomočjo računalniškega programa MS Excel (LINEST formula) smo izračunali 95 % interval zaupanja naklona premice - K.

3.3.2.6 Kompaktibilnostni diagram

Pri kompaktibilnostnem diagramu smo potrebovali podatke o spreminjanju natezne trdnosti v odvisnosti od sile stiskanja. Najprej smo izračunali natezno trdnost tablet (enačba 4). Nato smo rezultate prikazali grafično kot odvisnost natezne trdnosti [MPa] od tlaka stiskanja zgornjega pečata [MPa]. Na osnovi grafa smo za vsako serijo tablet določili območje linearnosti in z linerano regresijo prilegali enačbo premice. Naklon dobljene premice predstavlja C_p , ki je merilo kompaktibilnost snovi. Tudi tukaj smo s pomočjo linearne regresije določili še Pearsonov koeficient determinacije R^2 (slika 23). Podobno kot pri Heckelovi analizi smo v območju tlaku stiskanja 130 MPa s pomočjo linearne regresije izračunali natezno trdnost tablete pri tem tlaku.



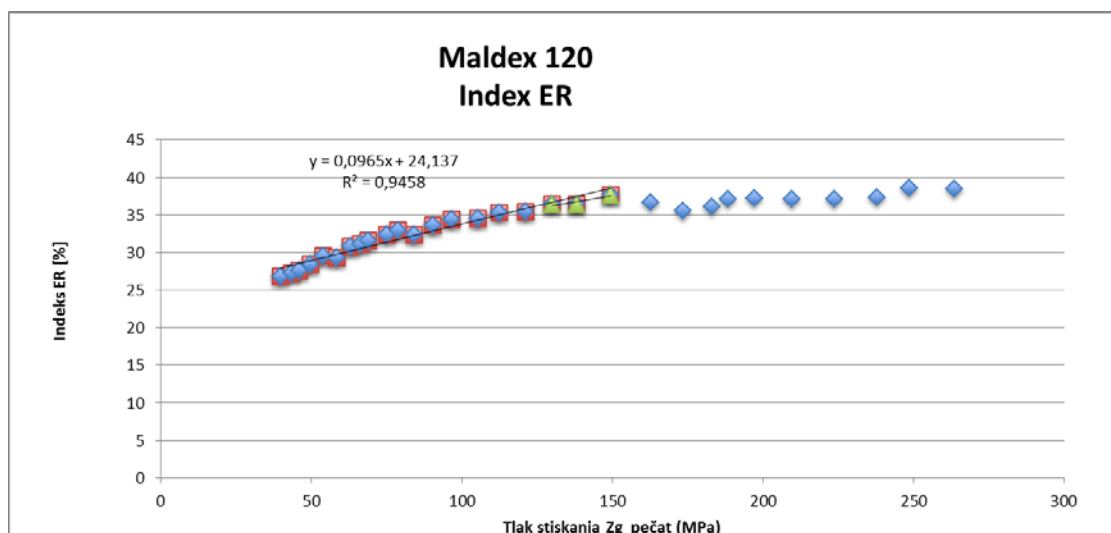
Slika 23: Linearni del kompaktilnostnega diagrama [Cp]; $R^2=0,9901$ je vrednost za izbrani linearni del.

S pomočjo računalniškega programa MS Excel (LINEST formula) smo izračunali 95 % interval zaupanja naklona premice Cp. Iz naklona krivulje kompaktilnostnega diagrama (Cp) dobimo podatek o kompaktilnosti preučevane snovi, saj naklon linearnega dela kompaktilnostnega diagrama (Cp) opiše realno naraščanje natezne trdnosti tablete s tlakom stiskanja.

3.3.2.7 Indeks elastične relaksacije

Indeks elastične relaksacije (ER%) se uporablja kot merilo elastične relaksacije snovi pri stiskanju materiala. ER smo izračunali s pomočjo enačbe 3. Pri izračunu ER smo upoštevali elastično deformacijo pečatov za zgornji pečat - 0,0103 mm/kN in za spodnji pečat + 0,0103 mm/kN. Nato smo rezultate prikazali grafično kot odvisnost indeksa ER od tlaka stiskanja zgornjega pečata. Na osnovi grafa (slika 24) smo za vsako serijo tablet določili območje linearnosti in z linerano regresijo prilegali enačbo premice. V območju tlaka stiskanja 130 MPa smo s pomočjo linearne regresije izračunali indeks ER pri tem tlaku.

Slika 24 prikazuje vrednosti ER% v odvisnosti od tlaka stiskanja. Pri izračunu ER% je upoštevan raztezek tablete le v aksialni smeri. Opazimo lahko, da s povišanjem tlaka tabletiranja narašča tudi ER%. Snovem z veliko elastično relaksacijo se lahko pretrgajo vezi med delci, ki se tvorijo med procesom stiskanja delcev, zato je trdnost teh tablet zmanjšana.



Slika 24: Linearni del diagrama ER% $R^2=0,9458$ je vrednost za izbrani linearni del.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

Za vrednotenje rezultatov stiskanja smo potrebovali pravo gostoto pomožnih snovi. Kot je omenjeno v poglavju 3.3.2.1 smo pravo gostoto določili s helijevim piknometrom. Rezultate smo predstavili v Preglednici I.

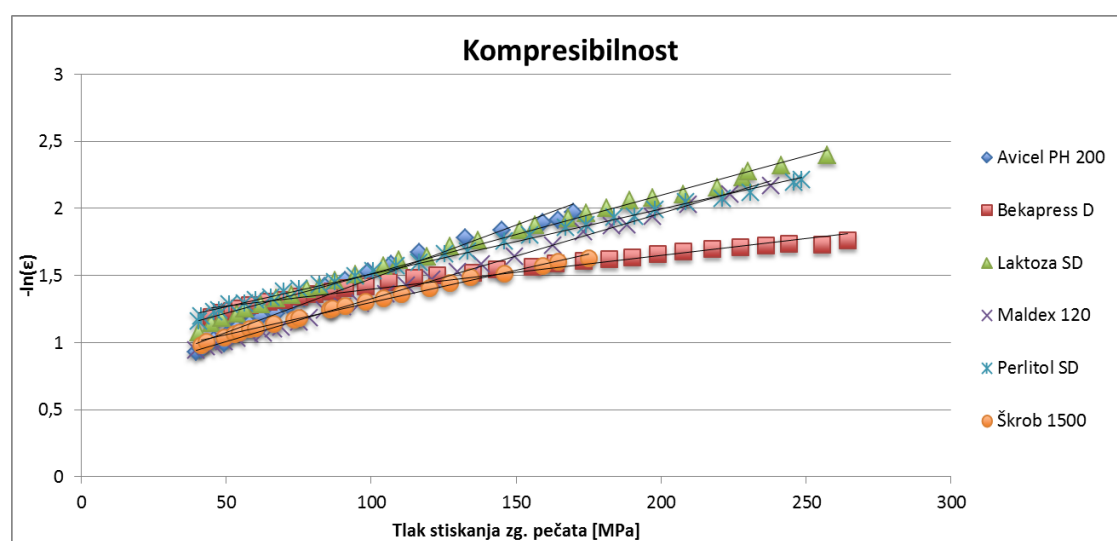
Preglednica I: Izmerjene prave gostote polnil s helijevim piknometrom.

Polnilo	Prava gostota [g/cm^3]	SD [g/cm^3]
Avicel PH 200	1,5609	0,0006
Laktoza SD	1,5397	0,0001
Maldex 120	1,4518	0,0020
Starch 1500	1,4997	0,0008
Bekapress D	2,3490	0,0008
Perlitol 200 SD	1,4668	0,0005

4.1 DEFORMACIJSKE IN MEHANSKE LASTNOSTI POSAMEZNIH POMOŽNIH SNOVI

4.1.1 HECKELOV DIAGRAM POMOŽNIH SNOVI

Kot vidimo na diagramu (slika 25), se z višanjem tlaka stiskanja niža poroznost tablete. Posamezna pomožna snov izkazuje svoj značilen naklon spremembe negativnega naravnega logaritma poroznosti s tlakom stiskanja.



Slika 25: Heckelov diagram za vse posamezne pomožne snovi.

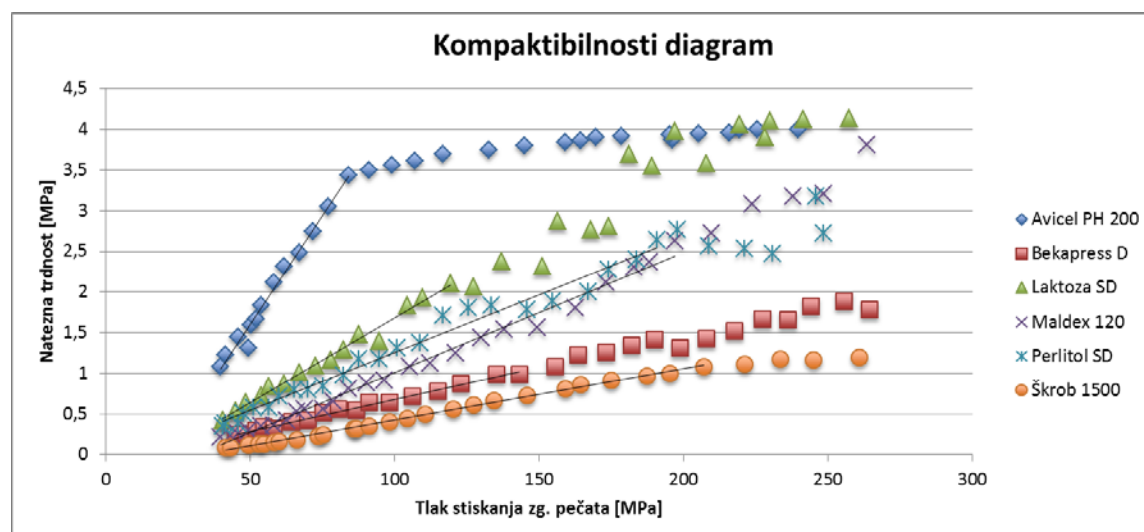
V preglednici II so predstavljene Heckelove konstante za posamezno pomožno snov in mejni tlaki plastične deformacije P_y . Avicel PH 200 je zaradi najnižje vrednosti P_y v primerjavi z drugimi pomožnimi snovmi najbolj stisljiva pomožna snov, sledi ji Maldex 120 in Laktoza SD. Perlitol 200 SD in Škrob 1500 imata enako vrednost P_y , kar pomeni, da sta enako stisljiva.

Preglednica II: Vrednosti Heckelovih konstant s pripadajočimi intervali zaupanja in mejnimi tlaki plastične deformacije za posamezne pomožne snovi.

PS	K [1/MPa]	95% int. zaupanja	P_y [MPa]	R^2
Avicel PH 200	0,0080	$\pm 0,00054256$	125	0,9794
Bekapress D	0,0025	$\pm 0,0001764$	400	0,9679
Laktoza SD	0,0058	$\pm 0,00018851$	172	0,9931
Maldex 120	0,0064	$\pm 8,8454E-05$	156	0,9988
Perlitol 200 SD	0,0048	$\pm 0,00012043$	208	0,9959
Škrob 1500	0,0048	$\pm 0,00017697$	208	0,9935

4.1.2 KOMPAKTIBILNOSTNI DIAGRAM

Na diagramu (slika 26) vidimo, da natezna trdnost tablete pri večanju tlaka stiskanja raste najhitreje pri Avicel-u PH 200. To pomeni, da je Avicel PH 200 najbolj kompaktilen material, kar je posledica visoke plastičnosti in zmožnosti tvorbe vodikovih vezi med delci. Bekapress D in Škrob 1500 pa imata najnižjo vrednost koeficienta C_p (preglednica III). V primeru Škroba 1500 lahko to razložimo z visoko elastičnostjo materiala.



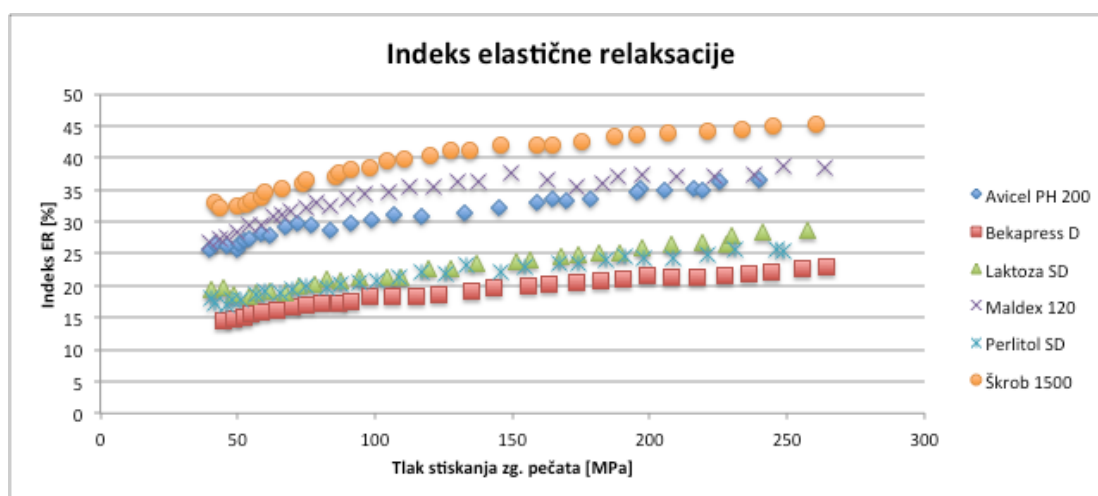
Slika 26: Kompaktibilnostni diagram za vse posamezne pomožne snovi.

Preglednica III: Nakloni kompaktilnostnih profilov (C_p) za posamezne pomožne snovi.

PS	C_p	95% int. zaupanja	R^2
Avicel PH 200	0,0573	$\pm 0,00436342$	0,9852
Bekapress D	0,0079	$\pm 0,00043633$	0,99011
Laktoza SD	0,0209	$\pm 0,00143159$	0,98712
Maldex 120	0,0148	$\pm 0,00063882$	0,9901
Perlitol 200 SD	0,0142	$\pm 0,00090114$	0,9798
Škrob 1500	0,0063	$\pm 0,00014451$	0,9971

4.1.3 INDEKS ELASTIČNE RELAKSACIJE

Na diagramu (slika 27) vidimo, da ima Škrob 1500 najvišje vrednosti ER%, Bekapress D pa najnižje. Pomožne snovi z nizkim ER% (Bekapress D) so navadno trše in med stiskanjem fragmentirajo, pomožne snovi z visokim ER% pa so navadno mehkejše in imajo izražene elastične lastnosti. V preglednici IV so predstavljene vrednosti K(ER). Kot vidimo ima Maldex 120 največjo vrednost K(ER), kar pomeni, da se indeks ER za to snov s povečanjem tlaka stiskanja najbolj spreminja.



Slika 27: Diagram indeksa elastične relaksacije za vse posamezne pomožne snovi.

Preglednica IV: Nakloni indeksa elastične relaksacije K(ER) ter odseki na ordinati (n) za posamezne pomožne snovi.

PS	K (ER)	95% int. zaupanja	n vrednosti	R ²
Avicel PH 200	0,0565	± 0,00744964	24,287	0,9259
Bekapress D	0,049	± 0,00588646	12,887	0,9545
Laktoza SD	0,046	± 0,00298419	16,68	0,9758
Maldex 120	0,0965	± 0,01144857	24,137	0,9458
Perlitol 200 SD	0,0401	± 0,00344805	16,435	0,9529
Škrob 1500	0,0612	± 0,00749191	31,452	0,9091

Na podlagi rezultatov meritev in izračuna Heckelove konstante (K), naklona kompaktilnostnega diagrama (Cp) in indeksa elastične relaksacije (ER) smo pripravili preglednico V, ki prikazuje mehanske lastnosti pomožnih snovi in vrsto deformacije dopolnili še z literaturnimi podatki (46).

Preglednica V: Pomožne snovi z rezultati vrednotenja pri stiskanju, opredelitvijo mehanskih lastnosti materiala in vrsto deformacije.

PS:	K:	Cp*:	K(ER):	Mehanske lastnosti materialov:	Deformacija:
Perlitol 200 SD	0,0048	0,0142	0,0401	srednje trden, srednja plastičnost, srednja elastičnost, krhek	fragmentacija in plastična deformacija
Avicel PH 200	0,008	0,0573	0,0565	mehek, visoka plastičnost, srednja elastičnost	plastična deformacija, brez fragmentacije
Škrob 1500	0,0048	0,0063	0,0612	mehek, srednja plastičnost, visoka elastičnost	plastična in elastična deformacija
Laktoza SD	0,0058	0,0209	0,046	srednje trden, srednja plastičnost, krhek	fragmentacija z delno plastično deformacijo
Bekapress D	0,0025	0,0079	0,049	visoka trdnost, nizka plastičnost, krhek	fragmentacija
Maldex 120	0,0064	0,0148	0,0965	mehek, srednja plastičnost, visoka elastičnost	plastična in elastična deformacija

*vrednost Cp je rezultat mehanskih lastnosti materialov

4.2 DEFORMACIJSKE IN MEHANSKE LASTNOSTI BINARNIH ZMESI

Na podlagi preglednice V smo se odločili za izbor naslednjih binarnih zmesi;

- **Avicel PH 200 in Bekapress D** → plastična / fragmentirajoča snov
- **Avicel PH 200 in Laktoza SD** → plastična / fragmentirajoča snov z delno plastično deformacijo
- **Avicel PH 200 in Perlitol 200 SD** → plastična / fragmentacija z elastično deformacijo
- **Avicel PH 200 in Škrob 1500** → plastična / elastična deformacija
- **Avicel PH 200 in Maldex 120** → plastična / plastična in elastična deformacija
- **Bekapress D in Škrob 1500** → fragmentirajoča snov / elastična deformacija
- **Bekapress D in Laktoza SD** → fragmentirajoča snov / fragmentacija z delno plastično deformacijo
- **Bekapress D in Maldex 120** → fragmentirajoča snov / plastična in elastična deformacija
- **Škrob 1500 in Laktoza SD** → elastična deformacija / fragmentacija z delno plastično deformacijo

Preglednica VI: Sestava binarnih zmesi in pripadajoči rezultati Heckelove analize (K), kompaktilnosti (Cp) in vrednotenja indeksa ER; podane so povprečne vrednosti s 95 % intervalom zaupanja.

Binarna zmes	K [1/MPa] 95% int. zaupanja	[Cp] 95% int. zaupanja	K(ER) [%/MPa] 95% int. zaupanja
Avicel PH200 in Bekapress D (80%-20%)	0,008 ±0,00039408	0,0386 ±0,00087504	0,036 ±0,00260405
Avicel PH200 in Bekapress D (60%-40%)	0,0068 ±0,00041899	0,0265 ±0,0008568	0,0475 ±0,00538025
Avicel PH200 in Bekapress D (50%-50%)	0,0062 ±0,00033783	0,02 ±0,00045917	0,0447 ±0,00663472
Avicel PH200 in Bekapress D (40%-60%)	0,0049 ±0,00034491	0,0168 ±0,00038965	0,0531 ±0,00364837
Avicel PH200 in Bekapress D (20%-80%)	0,0048 ±0,00027565	0,0108 ±0,00017467	0,0447 ±0,00526489
Avicel PH200 in Laktoza SD (80%-20%)	0,0099 ±0,00053879	0,0372 ±0,00229685	0,0201 ±0,00743785
Avicel PH200 in Laktoza SD (60%-40%)	0,0084 ±0,00039357	0,0391 ±0,00279643	0,0103 ±0,00570561
Avicel PH200 in Laktoza SD (50%-50%)	0,0065 ±0,00037094	0,0323 ±0,00108618	0,0232 ±0,00298263
Avicel PH200 in Laktoza SD (40%-60%)	0,0081 ±0,0003423	0,0298 ±0,00103382	0,025 ±0,00573409
Avicel PH200 in Laktoza SD (20%-80%)	0,0073 ±0,00023352	0,0269 ±0,00162408	0,0144 ±0,00610623
Avicel PH200 in Škrob 1500 (80%-20%)	0,0074 ±0,00047612	0,0216 ±0,00123614	0,0153 ±0,00261078
Avicel PH200 in Škrob 1500 (60%-40%)	0,0080 ±0,00030493	0,0183 ±0,00054781	0,0201 ±0,00279835
Avicel PH200 in Škrob 1500 (50%-50%)	0,0054 ±0,00041183	0,0137 ±0,00035343	0,0214 ±0,00297544
Avicel PH200 in Škrob 1500 (40%-60%)	0,0065 ±0,00034125	0,0129 ±0,00071526	0,0211 ±0,00364182
Avicel PH200 in Škrob 1500 (20%-80%)	0,0050 ±0,00026018	0,007 ±0,00038396	0,0166 ±0,00440776
Avicel PH200 in Perlitol200 SD (80%-20%)	0,0069 ±0,00040064	0,0358 ±0,00104101	0,0104 ±0,00165142
Avicel PH200 in Perlitol 200 SD (60%-40%)	0,0062 ±0,00040345	0,0254 ±0,00049003	0,0118 ±0,00311111
Avicel PH200 in Perlitol 200 SD (50%-50%)	0,0068 ±0,00036028	0,0229 ±0,00048171	0,0154 ±0,00449947
Avicel PH200 in Perlitol 200 SD (40%-60%)	0,0065 ±0,00024189	0,021 ±0,00034805	0,0095 ±0,0020896
Avicel PH200 in Perlitol 200 SD (20%-80%)	0,0058 ±0,00022684	0,0176 ±0,00038112	0,0135 ±0,00139031
Bekapress D in Škrob 1500 (80%-20%)	0,0035 ±0,00018218	0,0072 ±0,00038504	0,0081 ±0,00194631

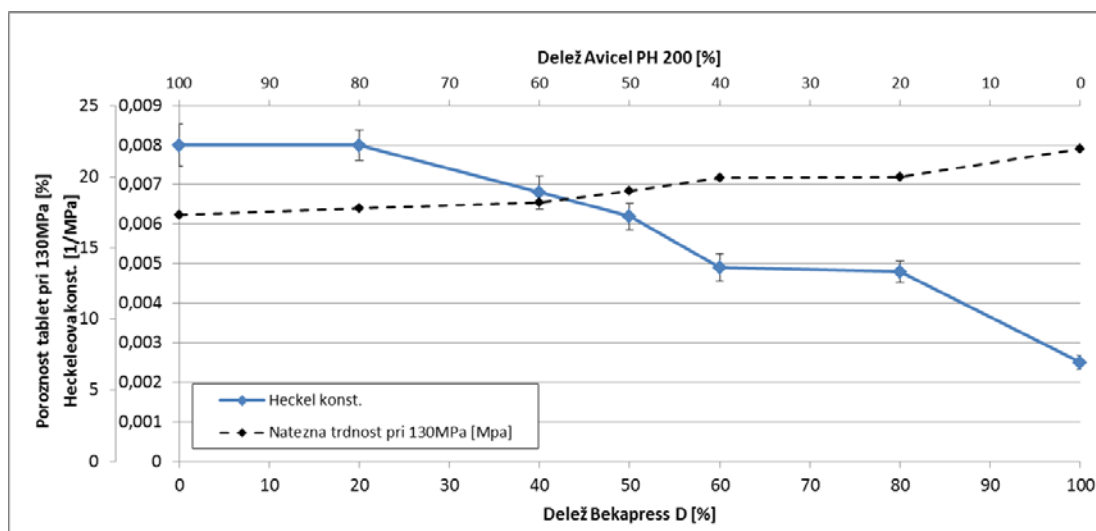
Bekapress D in Škrob 1500 (60%-40%)	0,0041 ±0,00016117	0,0073 ±0,00027507	0,019 ±0,00679211
Bekapress D in Škrob 1500 (50%-50%)	0,0037 ±0,00019155	0,007 ±0,00028079	0,017 ±0,00319736
Bekapress D in Škrob 1500 (40%-60%)	0,0038 ±0,00018562	0,0072 ±0,0001361	0,0278 ±0,00829652
Bekapress D in Škrob 1500 (20%-80%)	0,0039 ±0,00023481	0,006 ±0,00015139	0,0294 ±0,00522511
Škrob 1500 in Laktoza SD (80%-20%)	0,0054 ±0,00010472	0,0074 ±0,00020517	0,0569 ±0,01497291
Škrob 1500 in Laktoza SD (60%-40%)	0,0057 ±0,00019198	0,009 ±0,0004171	0,0419 ±0,0067774
Škrob 1500 in Laktoza SD (50%-50%)	0,0052 ±0,0002442	0,0107 ±0,00039781	0,028 ±0,00483284
Škrob 1500 in Laktoza SD (40%-60%)	0,0057 ±0,00016852	0,0144 ±0,00050563	0,0296 ±0,00633045
Škrob 1500 in Laktoza SD (20%-80%)	0,0060 ±0,00021458	0,0177 ±0,00070195	0,0172 ±0,00261031
Bekapress D in Laktoza SD (80%-20%)	0,0035 ±0,00017399	0,0101 ±0,00053321	0,0226 ±0,0028852
Bekapress D in Laktoza SD (60%-40%)	0,0040 ±0,00016911	0,0113 ±0,00064864	0,0278 ±0,00355497
Bekapress D in Laktoza SD (50%-50%)	0,0044 ±0,00020877	0,0113 ±0,00138075	0,0226 ±0,0029517
Bekapress D in Laktoza SD (40%-60%)	0,0048 ±0,00017131	0,0173 ±0,0022175	0,0253 ±0,00425938
Bekapress D in Laktoza SD (20%-80%)	0,0054 ±0,00019384	0,0173 ±0,00395257	0,029 ±0,00318259
Avicel PH 200 in Maldex 120 (80%-20%)	0,0072 ±0,00041445	0,0343 ±0,00387088	0,0273 ±0,00312566
Avicel PH 200 in Maldex 120 (60%-40%)	0,0066 ±0,00038314	0,0316 ±0,0007333	0,0233 ±0,00218763
Avicel PH 200 in Maldex 120 (50%-50%)	0,0065 ±0,00029	0,0265 ±0,00117948	0,0271 ±0,00381226
Avicel PH 200 in Maldex 120 (40%-60%)	0,0063 ± 0,00026997	0,0203 ±0,00059218	0,0278 ±0,00555901
Avicel PH 200 in Maldex 120 (20%-80%)	0,0064 ±0,00024471	0,0189 ±0,00134861	0,0345 ±0,00947161
Bekapress D in Maldex 120 (80%-20%)	0,0039 ±0,00013126	0,0078 ±0,00043189	0,0129 ±0,00235963
Bekapress D in Maldex 120 (60%-40%)	0,0043 ±0,00018387	0,0103 ±0,00058981	0,0154 ±0,00383288
Bekapress D in Maldex 120 (50%-50%)	0,0045 ±8,4942E-05	0,0103 ±0,0005678	0,0199 ±0,00387915
Bekapress D in Maldex 120 (40%-60%)	0,0049 ±0,00011843	0,0110 ±0,00063295	0,025 ±0,00619005
Bekapress D in Maldex 120 (20%-80%)	0,0056 ±5,8234E-05	0,0117 ±0,00087289	0,0942 ±0,01853505

4.2.1 BINARNA ZMES AVICEL PH 200 IN BEKAPRESS D

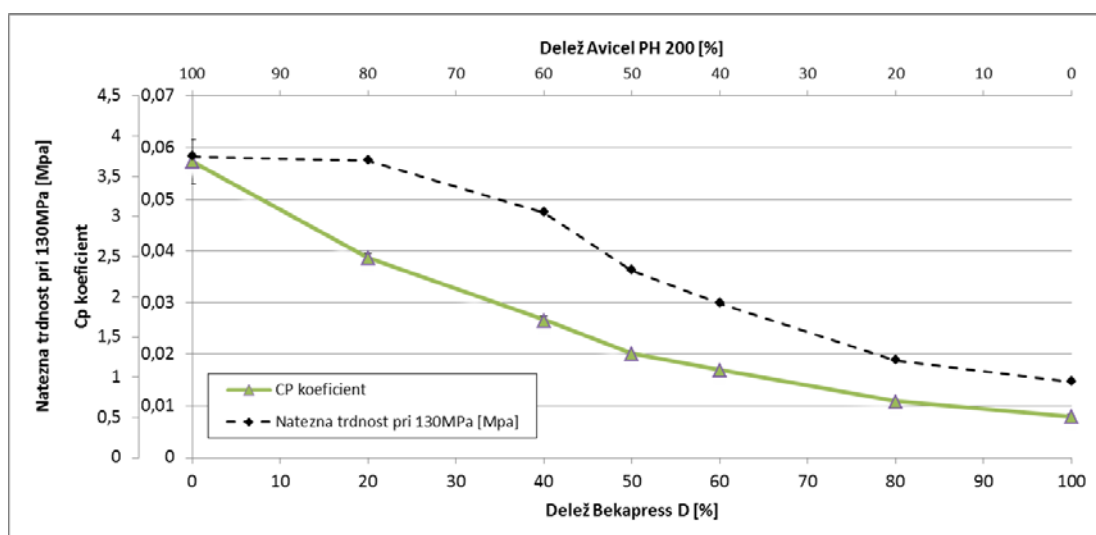
Heckelov diagram binarne zmesi Avicel PH 200 in Bekapress D (slika 28) nam prikazuje, da z nižanjem vsebnosti Avicela PH 200 pada tudi vrednost Heckelove konstante K , iz česar lahko sklepamo, da se manjša stisljivost (plastičnost) takšnih mešanic. Kot vidimo v preglednici V ima Avicel PH 200 višjo vrednost konstante K in je zato bolj plastična pomožna snov v primerjavi z Bekapressom D. Manj plastična mešanica bo tvorila tableto z višjo poroznostjo, kar pa nam potrjuje tudi slika 28.

Kompaktibilnostni diagram binarne zmesi Avicel PH 200 in Bekapress D (slika 29) nam prikazuje analogno obnašanje zmesi v smislu spremembe kompaktibilnosti. Večja vsebnost Avicela PH 200 pomeni višji C_p , kar pomeni večjo sposobnost tvorbe mehansko močnih kompaktoev s tvorbo vezi med delci in posledično večjo trdnostjo tablet pri izbranem tlaku stiskanja 130 MPa. Kot vidimo v preglednici V ima Avicel PH 200 tudi kot posamezna pomožna snov višji C_p v primerjavi z Bekapressom D.

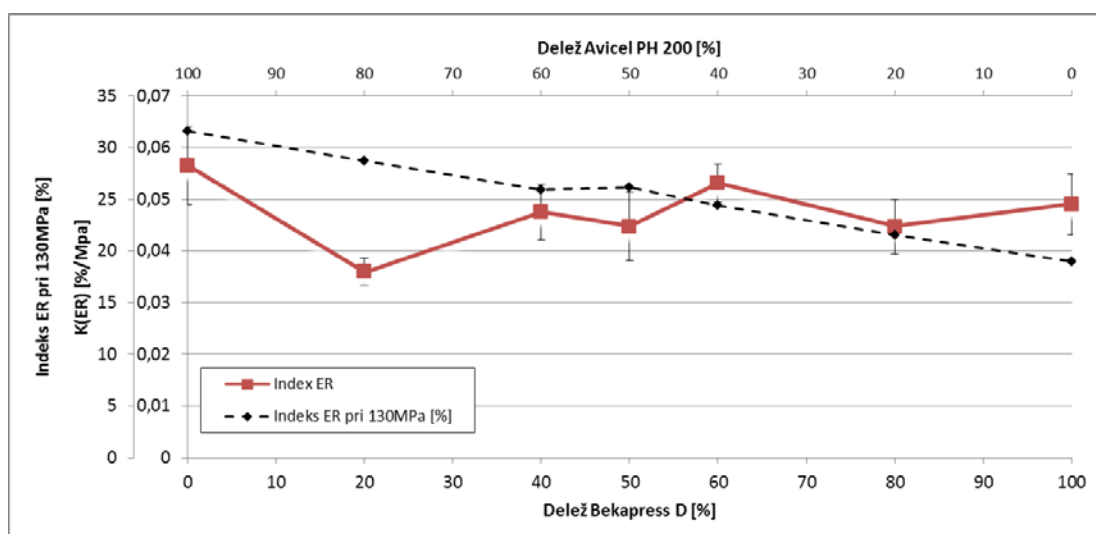
Pri diagramu elastične relaksacije (slika 30) bi predvidevali, da indeks ER pada z manjšo vsebnostjo Avicela PH 200 v binarni zmesi, saj ima Avicel PH 200, kot vidimo v preglednici V, kot posamezna pomožna snov višji $ER\%$ (višjo $K(ER)$ in n vrednost) v primerjavi z Bekapressom D. Naše predvidevanje nam potrjuje prekinjena črta na diagramu, ki prikazuje padec $ER\%$ binarne zmesi z manjšanjem vsebnosti Avicela PH 200 pri tlaku stiskanja 130 MPa. Pri obravnavi širšega območja tlaka stiskanja pa diagram vrednosti $K(ER)$ pada do vsebnosti 80 % Avicela PH 200 in 20 % Bekapress D in nato zopet nekoliko narašča. Podoben sosled eksperimentalnih točk v smislu padanja in naraščanja vrednosti $K(ER)$ smo opazili tudi pri drugih binarnih mešanicah.



Slika 28: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Bekapress D.



Slika 26: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Bekapress D.



Slika 27: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH200 in Bekapress D.

4.2.2 BINARNA ZMES AVICEL PH 200 IN LAKTOZA SD

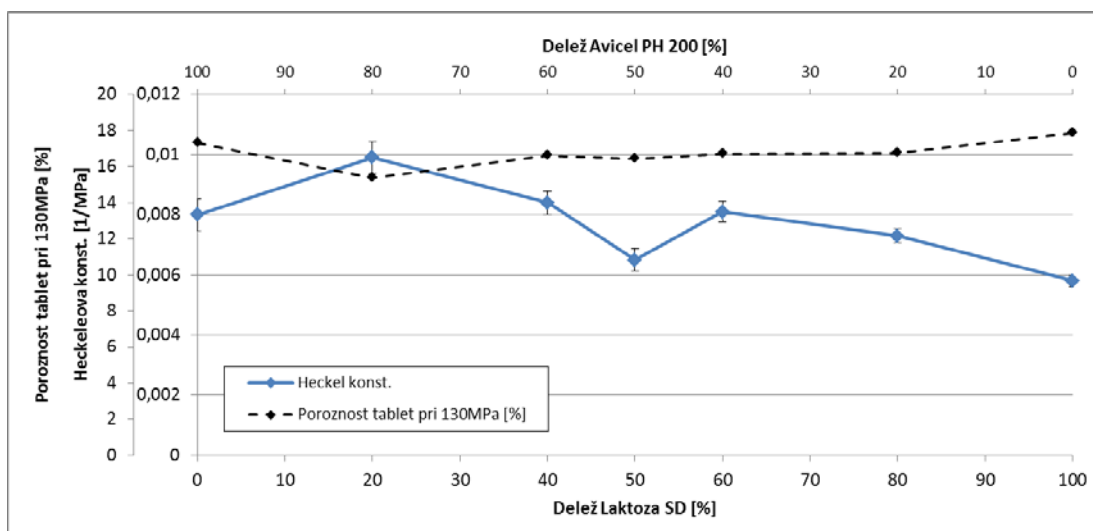
Slika 31 prikazuje Heckelov diagram binarne zmesi Avicela PH 200, ki je visoko plastičen in Laktoze SD, ki je srednje plastična, a pri stiskanju tudi fragmentira. Kot posamezna pomožna snov ima Avicel PH 200 višjo K vrednost kot Laktoza SD (preglednica V), zato predvidevamo, da bo z naraščanjem vsebnosti Laktoze SD vrednost K zmesi padala. Odziv realnih mešanic pa ni tako enoznačen. Kadar binarna zmes vsebuje le pomožne snovi s pretežno plastičnimi mehanskimi lastnostmi, predvidevamo, da se mehanske lastnosti kompakta z različnimi deleži pomožnih snovi ne bodo spreminjale. Takšno predvidevanje temelji na teoriji, ki pravi, da se kompakti plastičnih zmesi povezujejo s pomočjo intermolekularnih vezi brez tvorbe razpok znotraj posameznih trdnih delcev. Vsak delec se v takšni zmesi plastično deformira, med njimi prevladujejo privlačne van der Waalove intermolekularne sile, neodvisno od sestave binarne zmesi. Na sliki 31 izstopata dve točki. Prva je pri binarni zmesi s sestavo 80 % Avicel PH 200 in 20 % Laktoza SD, ki ima višjo K vrednost, druga pa je pri binarni zmesi Avicel PH 200 50 % in Laktoza SD 50 %, ki ima nižjo vrednost K. Ta izstopajoči fenomen nastane zaradi perkolacijskega praga. Perkolacijski prag se pojavi pri določeni vsebnosti v binarni zmesi, kjer mešamo mehka materiala ali mehek material z materialom, ki se deformira plastično. Pri določenih razmerjih pomožnih snovi pride do postopne spremembe v vezavnih lastnostih delcev v tabletah in posledično do spremembe oblik in velikosti krhkih delcev. Med stiskanjem se pojavijo interakcije v smislu intermolekularnih sil med delci, ki se deformirajo podobno in med delci, ki se deformirajo različno. Tudi pojav snovnih mostičkov in mehanskih zagozditev med delci lahko prispeva k temu pojavu. Perkolacijski prag se izrazi v lokalni anomaliji, ki jo opazimo kot odstopanje v sosledju eksperimentalnih točk za vrednost Heckelove konstante K v odvisnosti od sestave binarne zmesi. Zaradi tega pojava lahko pride do povečanja ali zmanjšanja trdnosti tablet (47).

Diagram poroznosti na začetku pada do prve točke (80 % Avicel PH 200 in 20 % Laktoza SD) in nato raste z nižanjem deleža bolj plastične pomožne snovi in z nižanjem konstante K.

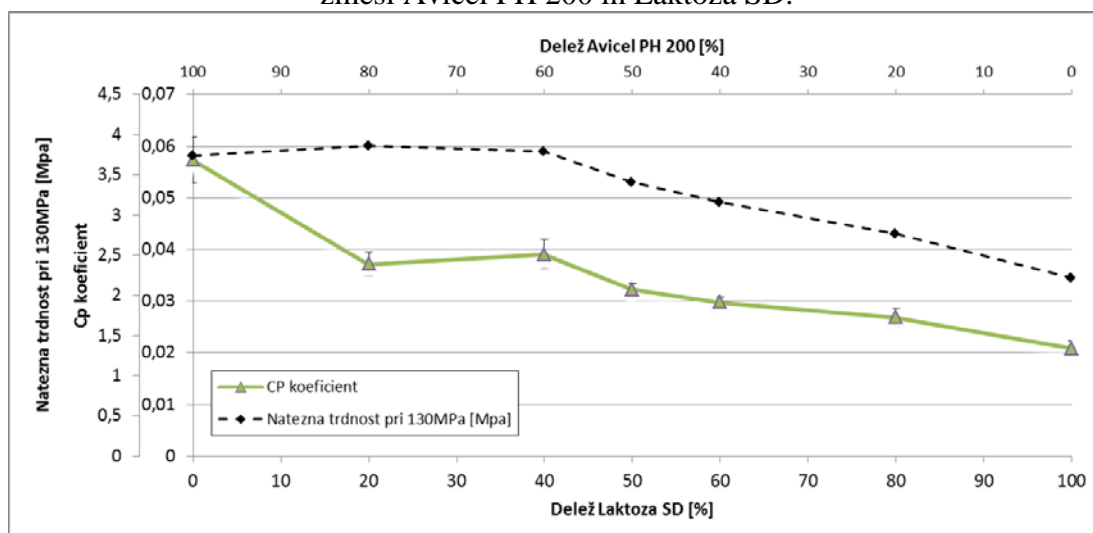
Na kompaktilnostnem diagramu (slika 32) opazimo pri večji vsebnosti Avicela PH 200 v zmesi večjo vrednost C_p . Preglednica V nam prikazuje, da se Avicel PH 200 deformira s plastično deformacijo, Laktoza SD pa s plastično deformacijo in še s fragmentacijo. Ker ima Laktoza SD v primerjavi z Avicelom PH 200 hkrati manj izražene elastične lastnosti

(preglednica IV), lahko trend vrednosti C_p razložimo predvsem z razlikami v C_p vrednostih posameznih komponent (preglednica III). To nam dodatno potrdijo tudi vrednosti trdnosti tablet pri tlaku 130 MPa, ki kažejo trend naraščanja z večanjem deleža Avicela PH 200.

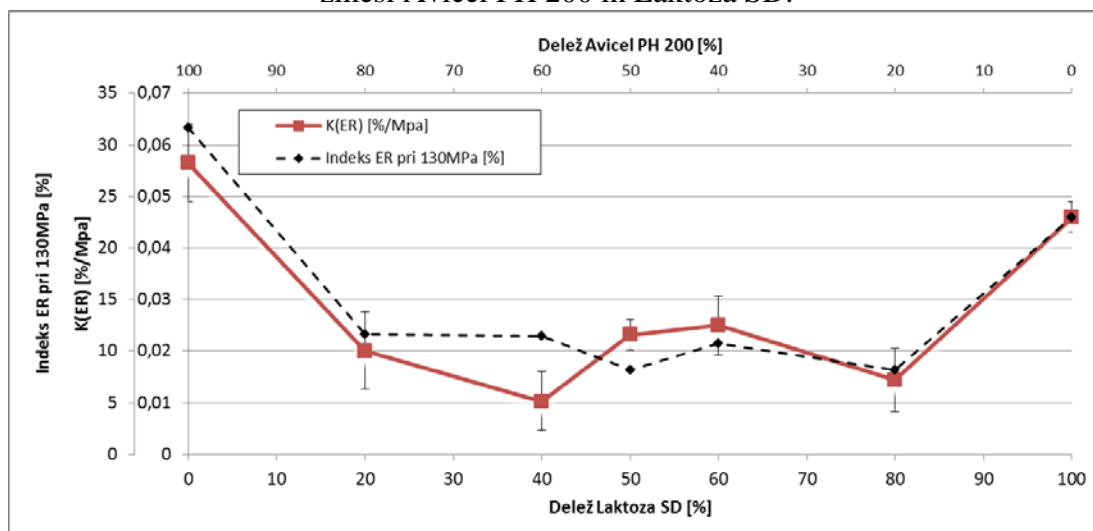
Glede na to, da se obe pomožni snovi v binarni zmesi razlikujeta v vrednosti ER% (slika 27), bi na diagramu indeksa elastične relaksacije (slika 33) pričakovali gradient znižanja $K(ER)$ z večanjem deleža Laktoza SD. Na diagramu pa opazimo, da je sosledje točk v značilni obliki črke U. Ker smo takšno obnašanje binarnih mešanic že opazili oz. ga bomo potrdili še za ostale binarne zmesi, lahko predvidevamo, da imajo binarne zmesi v splošnem nižji $K(ER)$, a tudi ER v primerjavi s čistimi pomožnimi snovmi. To lahko verjetno razložimo z razlikami v mehanskih lastnostih materialov, ki omogočajo kompenzacijo elastične deformacije.



Slika 28: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Laktoza SD.



Slika 29: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Laktoza SD.



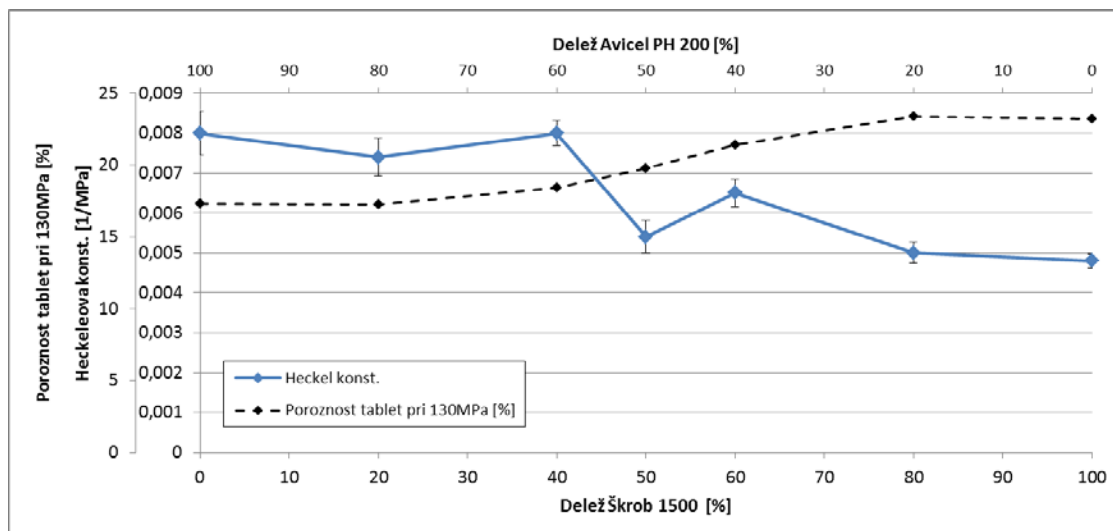
Slika 30: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Laktoza SD.

4.2.3 BINARNA ZMES AVICEL PH 200 IN ŠKROB 1500

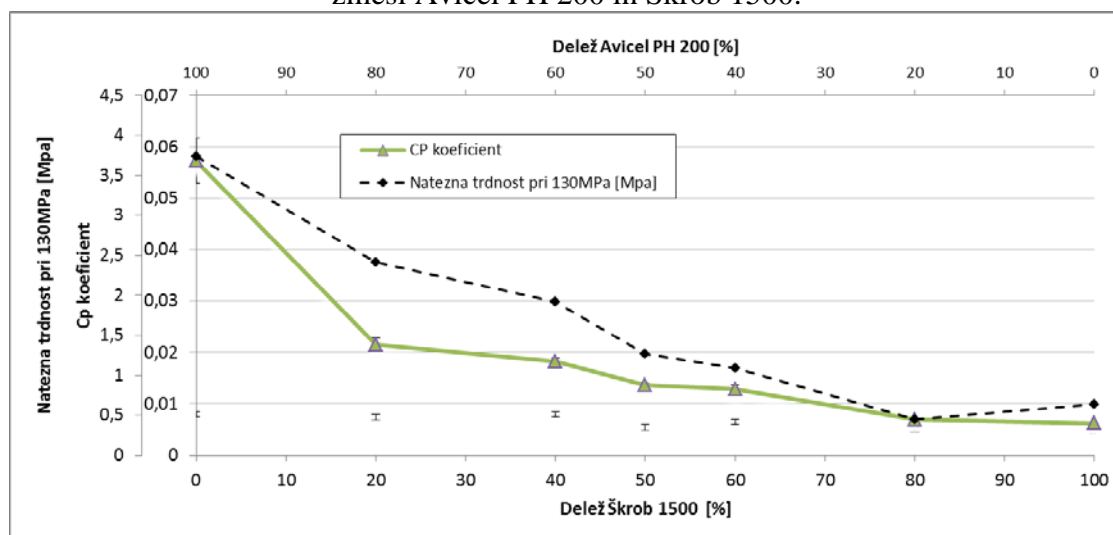
Slika 34 prikazuje Heckelov diagram binarne zmesi Avicel PH 200 in Škrob 1500. Kot vidimo v preglednici V je Avicel PH 200 kot posamezna pomožna snov mehek material z visoko plastičnostjo, Škrob 1500 pa je mehek material s srednjo plastičnostjo in izrazito elastičnimi lastnostmi. Pri mešanici pomožnih snovi z nizko trdoto lahko na diagramu pričakujemo vsaj en perkolacijski prag pri določenem deležu pasamezne snovi. Na diagramu na podlagi anomalije v sosledju K vrednosti opazimo perkolacijski prag pri binarni zmesi 50 % Avicel in 50 % Škrob 1500. Kot pričakovano poroznost raste z znižanjem konstante K , to je z višanjem deleža Avicel PH 200, ki je bolj plastična snov v primerjavi s predgeliranim škrobom (47).

Kompaktibilnostni diagram binarne zmesi Avicel PH 200 in Škrob 1500 (slika 35) nam jasno prikazuje, da C_p vrednost binarne zmesi pada z večjo vsebnostjo Škroba 1500, saj ima Škrob 1500 nižjo vrednost C_p v primerjavi z Avicel PH 200 (preglednica V), kar je verjetno posledica izrazito elastičnih lastnosti Škroba 1500. Že 20 % delež Škroba 1500 predstavlja bistven upad C_p vrednosti. Tudi diagram natezne trdnosti tablet pri tlaku stiskanja 130 MPa (črna prekinjena črta) se spreminja podobno kot same vrednosti C_p .

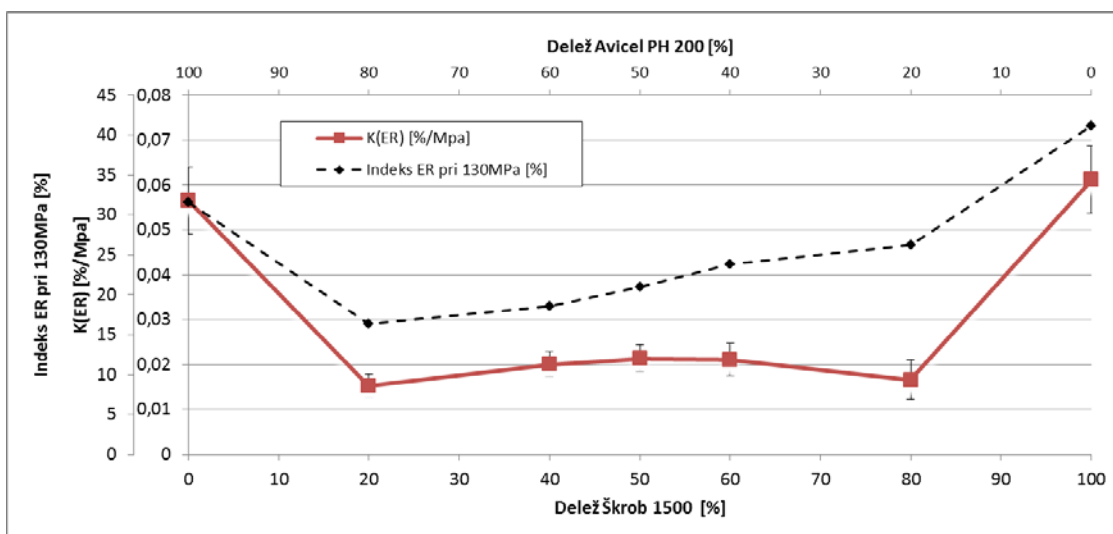
Tudi na diagramu indeksa elastične relaksacije binarne zmesi Avicel PH 200 in Škrob 1500 (slika 36) dobimo kot že omenjeno pri sliki 33 značilno razporeditev v obliki črke U. V območju zmesi od 80 % Avicel PH 200 in 20 % Škrob 1500 do 20 % Avicel PH 200 in 80 % Škrob 1500 lahko opazimo skoraj konstantno vrednost $K(ER)$. Tudi tukaj opazimo, da ima binarna zmes nižji ER% kot pa posamezna pomožna snov. Rezultat je presenetljiv še zlasti, ker sta obe posamezni komponenti izrazito elastični (slika 27).



Slika 31: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Škrob 1500.



Slika 32: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Škrob 1500.



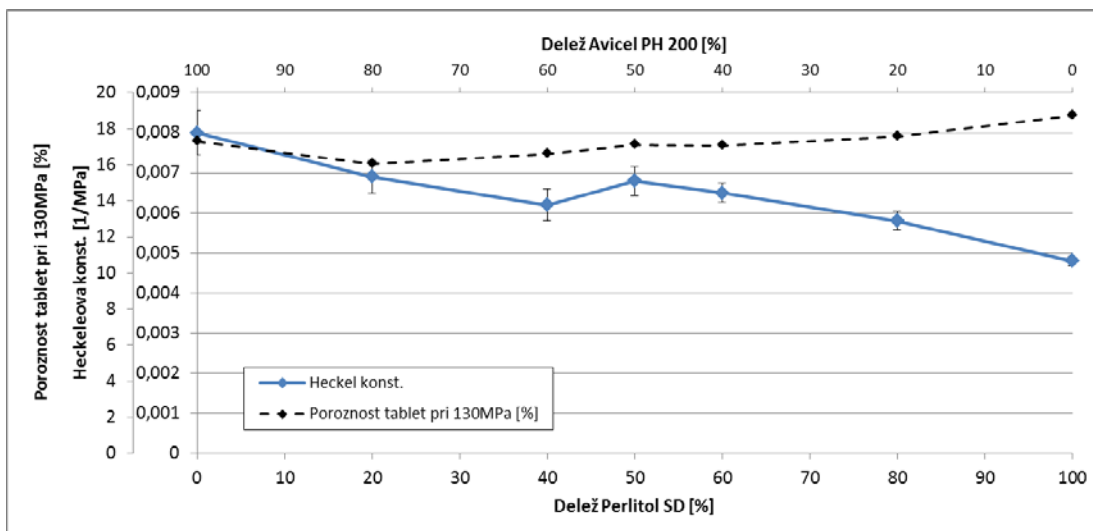
Slika 36: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Škrob 1500.

4.2.4 BINARNA ZMES AVICEL PH 200 IN PERLITOL 200 SD

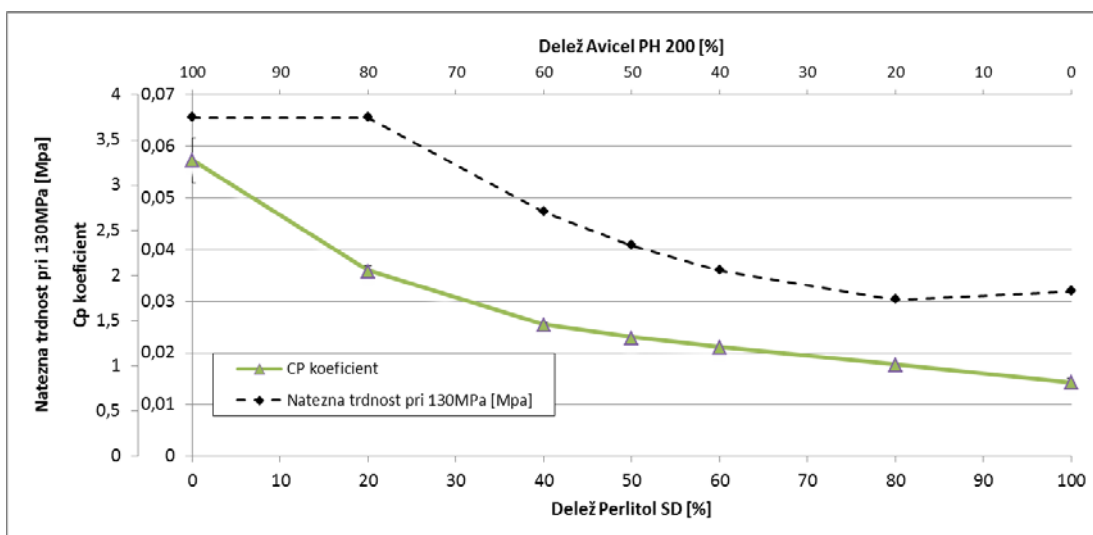
Slika 37 prikazuje Heckelov diagram binarne zmesi Avicel PH 200 in Perlitol 200 SD. Kot vidimo v preglednici V je Avicel PH 200 kot posamezna pomožna snov mehek material z visoko plastičnostjo, Perlitol 200 SD pa je srednje trden material z nižjo plastičnostjo, sposoben pa je tudi fragmentacije. Kot pričakovano z nižjim deležem Avicela PH 200 opazimo trend padanja vrednosti konstante K in hkrati naraščanje poroznosti tablet pri tlaku 130 MPa. Na točki, kjer je vsebnost binarne mešanice 50 % Avicel PH 200 in 50 % Perlitol 200 SD pa je opazen prelom v sosledju točk, ki predvidoma predstavlja fenomen perkolacijskega praga. Tudi pri mešanici pomožnih snovi, kjer mešamo mehek plastičen material z materialom, ki ima srednjo trdoto in se deformira plastično, lahko pričakujemo pojav vsaj enega perkolacijskega praga pri določeni vsebnosti pomožne snovi v binarni zmesi. Perkolacijski prag lahko povzroči porast ali upad v vrednosti K. To se predvidoma zgodi tudi zaradi postopnih sprememb v vezavnih lastnostih delcev pri različnih mešanicah v tableti (47).

Na kompaktilnostnem diagramu binarne zmesi Avicel PH 200 in Perlitol 200 SD (slika 38) vidimo eksponentno padanje kompaktilnosti z znižanjem vsebnosti Avicela PH 200. Pri mešanici pomožnih snovi z različnimi mehanskimi in deformacijskimi lastnostmi (višji C_p Avicel PH 200, nižji C_p Perlitol 200 SD – preglednica III) smo tak diagram tudi pričakovali. Opisnemu trendu sledijo tudi enotočkovne vrednosti natezne trdnosti tablet.

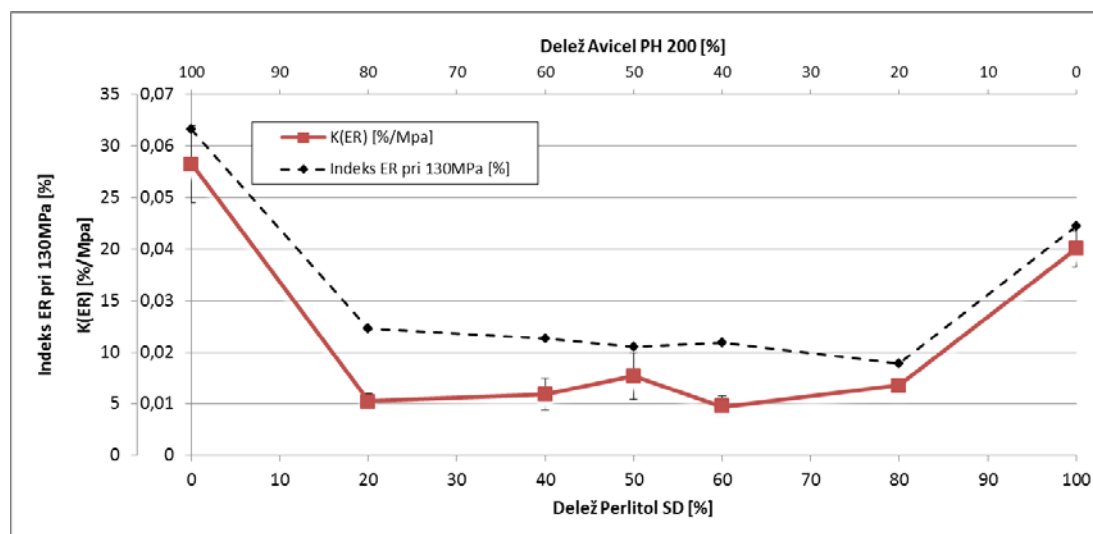
Tudi diagram naklona indeksa elastične relaksacije $K(ER)$ binarne zmesi Avicel PH 200 in Perlitol 200 SD (slika 39) prikazuje tipično obnašanje binarne zmesi (oblika črke U). Pri točki, kjer je vsebnost posamezne pomožne snovi 50 %, opazimo rahel dvig diagram. To anomalijo lahko razložimo kot neznačilno s pomočjo 95 % intervala zaupanja, saj je na tej točki velika variabilnost. Diagram indeksa elastične relaksacije pri tlaku stiskanja 130 MPa pa potrди naše predvidevanje o neznačilnem odstopanju.



Slika 33: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Perlitol 200 SD.



Slika 34: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Perlitol 200 SD.



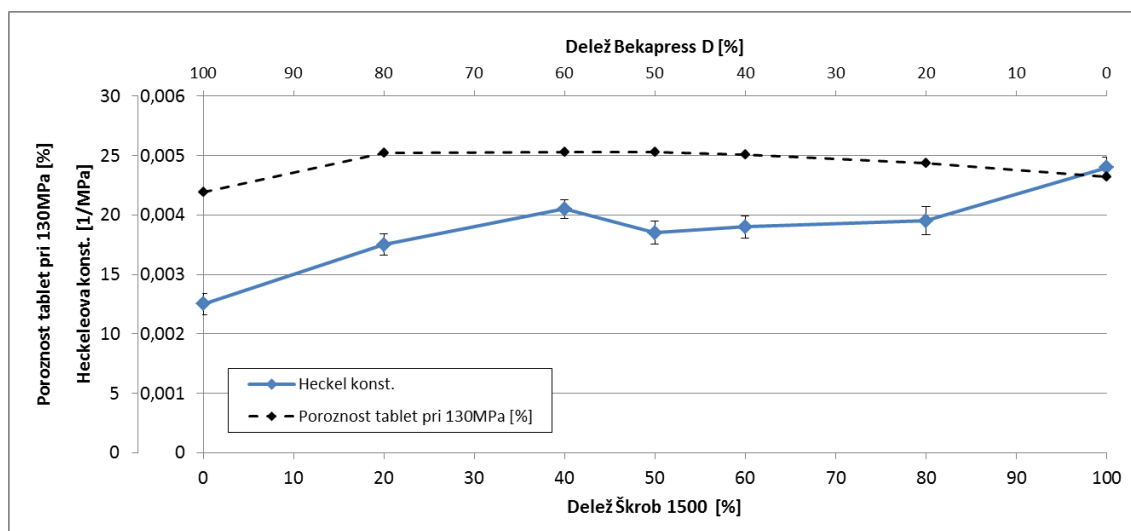
Slika 35: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Perlitol 200 SD.

4.2.5 BINARNA ZMES BEKAPRESS D IN ŠKROB 1500

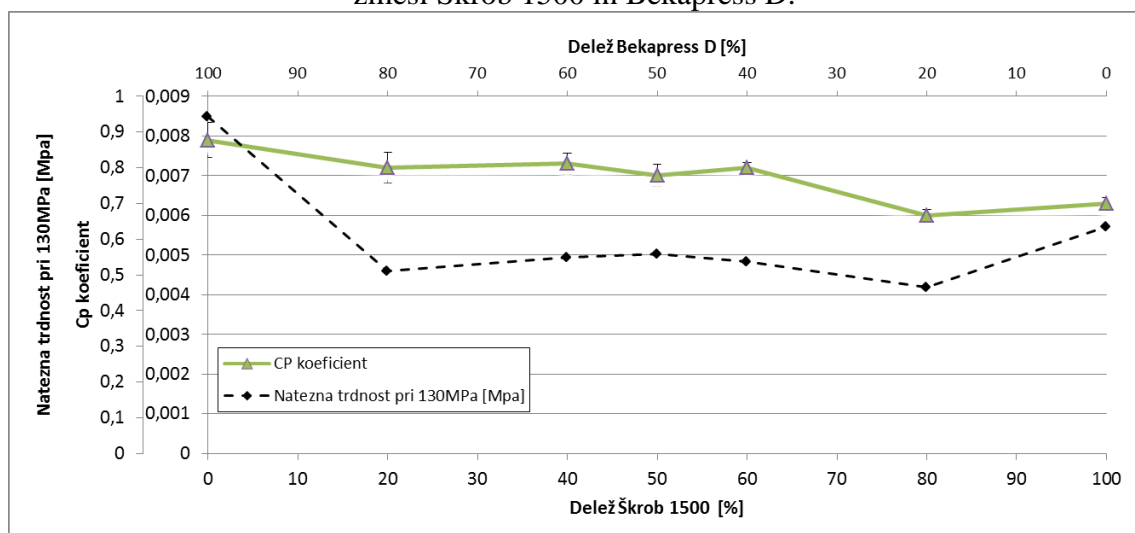
Kompresibilnostni diagram binarne zmesi Bekapress D in Škrob 1500 (slika 40) nam prikazuje višanje vrednosti K z večjo vsebnostjo Škroba 1500 v binarni zmesi. V preglednici V ima Škrob 1500 kot posamezna pomožna snov večjo vrednost K v primerjavi s pomožno snovjo Bekapress D, tako da takšen potek diagrama lahko predvidevamo. Škrob 1500 je mehek material s srednje plastičnimi lastnostmi in izrazito elastičnostjo, medtem ko je Bekapress D krhek material z visoko trdnostjo, nizko plastičnostjo. Z večanjem deleža Škroba 1500 v binarni zmesi naj bi bila poroznost izdelanih tablet nižja, saj se z večanjem deleža Škroba 1500 vrednost K povečuje. Opazimo lahko celo obraten trend oz. invariantnost poroznosti v odvisnosti od sestave zmesi. V primeru kompresibilnosti je lahko ena ali več točk vrednosti poroznosti slabše merilo za kompresibilnost materiala, še zlasti, če primerjemo materiale, ki se bistveno razlikujejo v deležu preurejanja delcev pri nizkem tlaku stiskanja. Vrednost n je tako za tipično fragmentirajoči material, kot je Bekapress D, najvišja. K je v tem primeru merodajna za kompresibilnost materiala.

Na kompaktilnostnem diagramu binarne zmesi Bekapress D in Škrob 1500 (slika 41) vidimo rahel trend padanja koeficinta C_p z višanjem vsebnosti Škroba 1500, kar pomeni, da trdnost tablet narašča z večanjem vsebnosti pomožne snovi Bekapress D. Na diagramu natezne trdnosti tablet pri tlaku stiskanja 130 MPa pa vidimo obliko profila, ki spominja na tisto, ki jo opazimo pri določanju elastičnih lastnosti zmesi. Pričakovali smo kvečjemu inverzno obliko profila nateznih trdnosti.

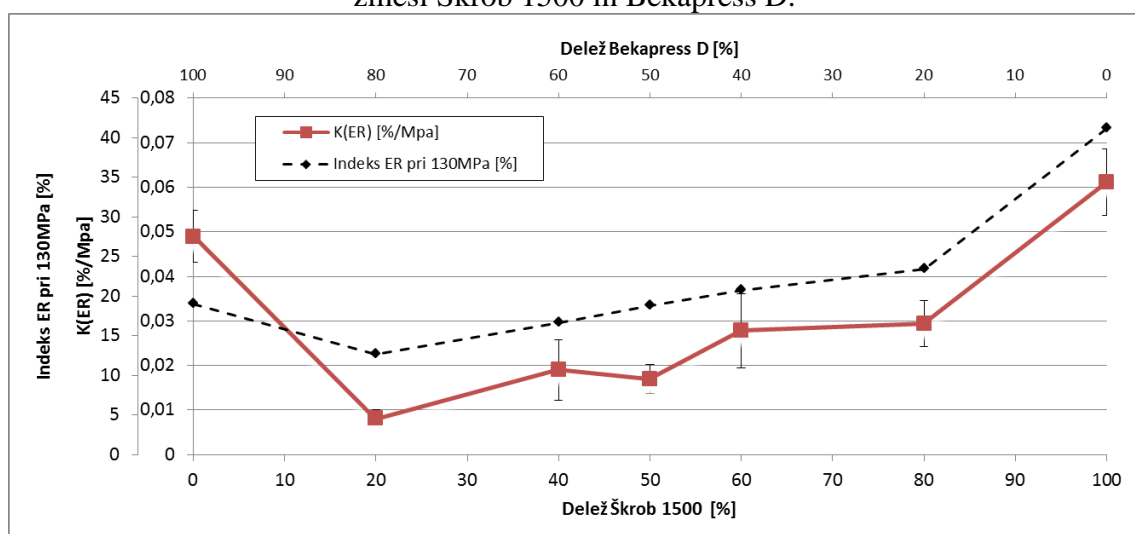
Diagram indeksa elastične relaksacije binarne zmesi Bekapress D in Škrob 1500 (slika 42) prikazuje tipično obnašanje binarne zmesi (oblika črke U). Škrob 1500 ima večjo vrednost $K(ER)$ v primerjavi s pomožno snovjo Bekapress D (preglednica V), zato na diagramu vidimo rahlo naraščanje $K(ER)$ pri večji vsebnosti Škroba 1500. Tudi tukaj so vrednosti $K(ER)$ variabilne, kar pa tudi lahko razložimo s pomočjo 95 % intervala zaupanja. Diagram indeksa ER pri tlaku stiskanja 130 MPa pa tudi tukaj potrди naše predvidevanje. Tudi pri binarni zmesi Bekapress D in Škrob 1500 opazimo, da ima binarna zmes nižji $K(ER)$ in pri eni sestavi tudi nižjo vrednost ER kot pa posamezna pomožna snov.



Slika 36: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Škrob 1500 in Bekapress D.



Slika 37: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Škrob 1500 in Bekapress D.



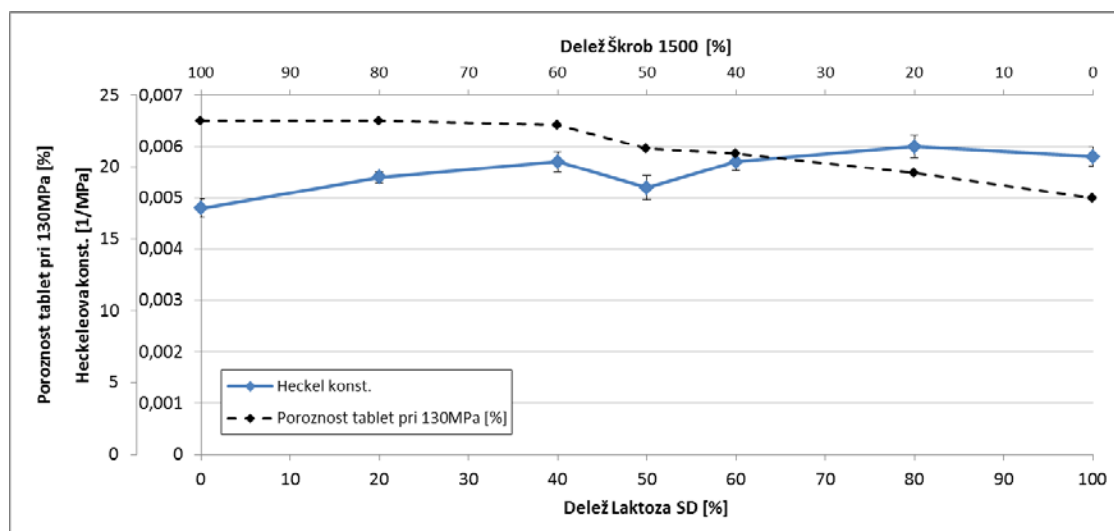
Slika 38: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Škrob 1500 in Bekapress D.

4.2.6 BINARNA ZMES ŠKROB 1500 IN LAKTOZA SD

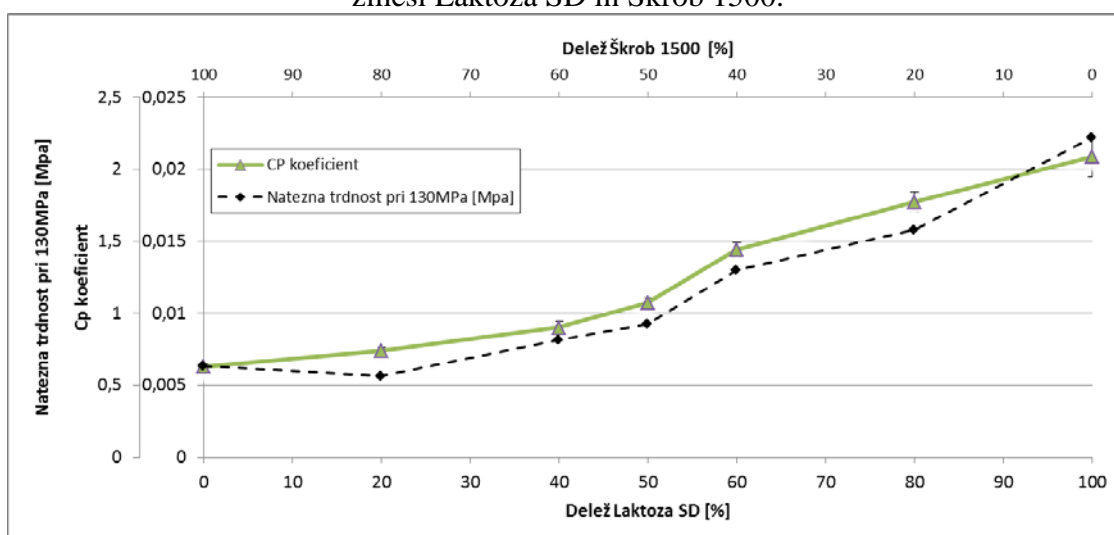
Binarna zmes Škroba 1500 in Laktoze SD je prikazana na Heckelovem diagramu (slika 43). Škrob 1500 je mehek, elastičen material s srednje plastičnimi lastnostmi, Laktoza SD pa je srednje trden material s srednje plastičnimi lastnostmi (preglednica V). Na podlagi teh lastnosti lahko predvidevamo, da bo konstanta K višja pri večji vsebnosti Laktoze SD, kar potrjuje tudi diagram (slika 43). Pri vsebnosti pomožne snovi 50 % pa konstanta K rahlo pade zaradi doseženega perkolacijskega praga. Pri mešanici pomožnih snovi, kjer zmešamo mehek material z materialom, ki se deformira plastično, lahko pričakujemo pojav vsaj enega perkolacijskega praga pri določeni vsebnosti pomožne snovi v binarni zmesi (47). Poroznost tablet z večanjem konstante K pada, kar ustreza osnovnim predvidevanjem.

Kot pričakovano na podlagi vrednosti C_p posamezne pomožne snovi (preglednica V) kompaktilnostni diagram binarne zmesi Škrob 1500 in Laktoza SD (slika 44) prikazuje višjo vrednost koeficienta C_p pri večji vsebnosti Laktoze SD. Iz diagrama je razvidno, da je natezna trdnost tablet pri tlaku stiskanja 130 MPa podobno kot pri tlakih stiskanja na celotnem območju.

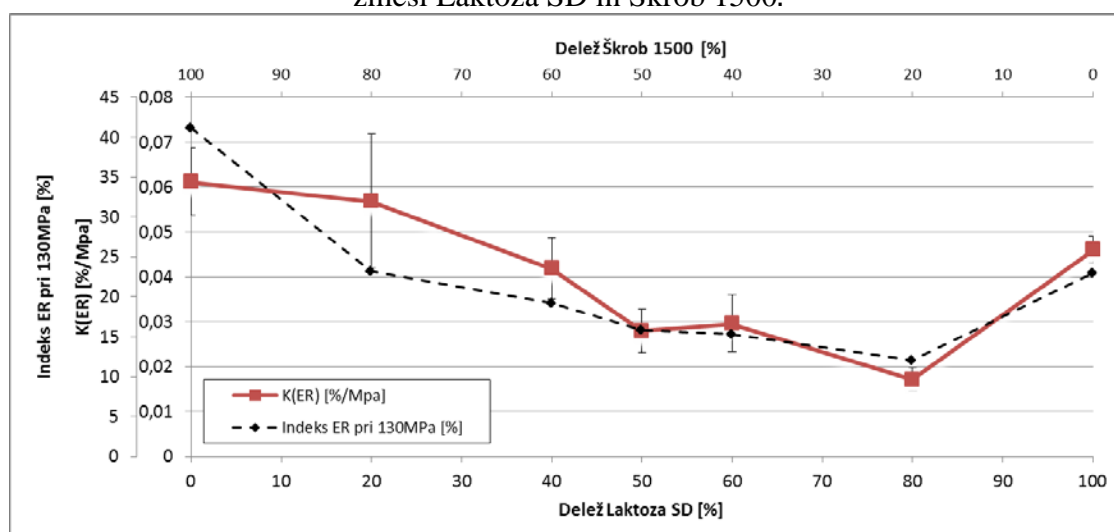
Na diagramu indeksa elastične relaksacije binarne zmesi Škrob 1500 in Laktoza SD (slika 45) vidimo neobičajno obnašanje mešanice pomožnih snovi. Škrob 1500 ima visoko elastične lastnosti in se deformira s plastično in elastično deformacijo (ima visok ER%) (preglednica V). Večja vsebnost Laktoze SD v zmesi zaradi krhkosti, fragmentacije in plastične deformacije doprinese nižji ER%. Obnašanje binarne zmesi pri tlaku stiskanja 130 MPa prikazuje pričakovano obnašanje zmesi (oblika črke U), kot pri ostalih mešanicah. Na podlagi 95 % intervala zaupanja C_p vrednosti lahko rečemo, da nam diagram pri tlaku stiskanja 130 MPa prikaže bolj realno obnašanje binarne zmesi pri različnih vsebnostih posamezne snovi. Sipanje eksperimentalnih točk lahko razložimo podobno kot v primeru sistema Bekapress D in Škrob 1500.



Slika 39: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Laktoza SD in Škrob 1500.



Slika 40: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Laktoza SD in Škrob 1500.



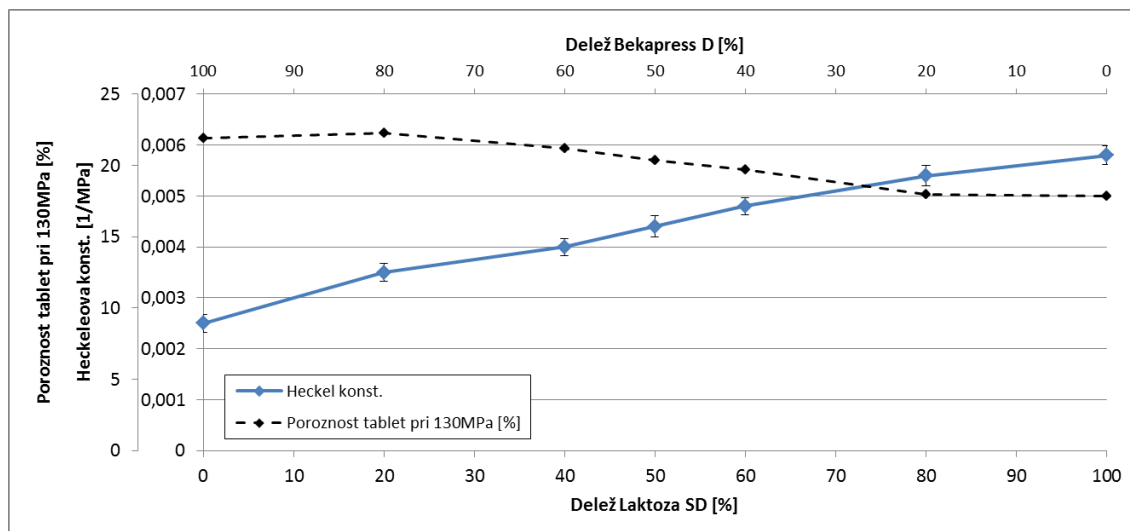
Slika 41: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Laktoza SD in Škrob 1500.

4.2.7 BINARNA ZMES BEKAPRESS D IN LAKTOZA SD

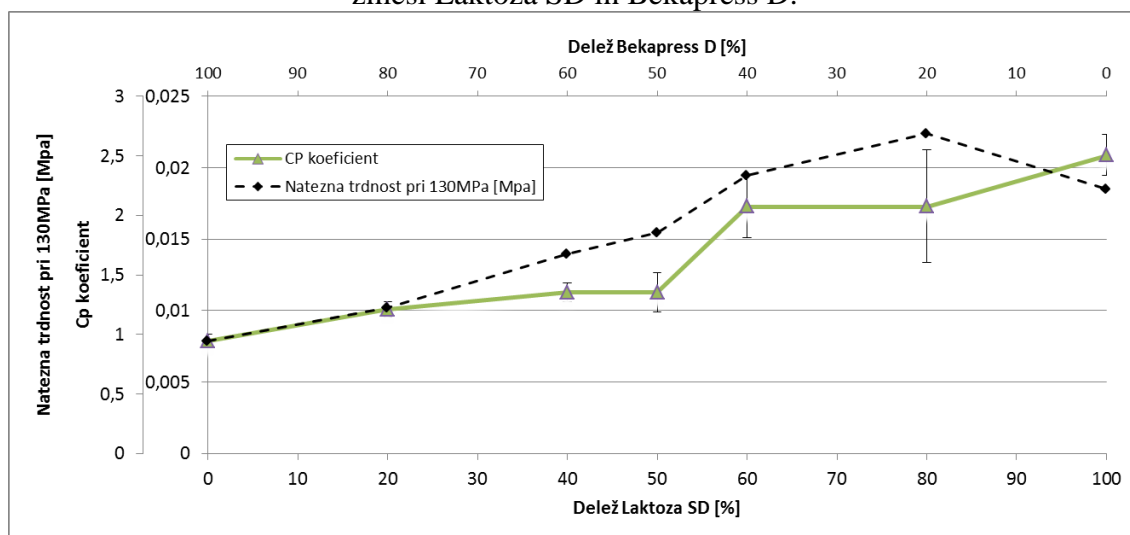
Heckelov diagram binarne zmesi Bekapress D in Laktoza SD (slika 46) prikazuje klasičen primer kompresibilnosti dveh pomožnih snovi in njunih zmesi pri različnih vsebnostih. Bekapress D ima nizko vrednost konstante K in je bolj trdna in krhka snov, Laktoza SD pa ima višjo vrednost K in je srednje trdna snov, ki se deformira plastično in s fragmentacijo. Kot vidimo na diagramu je vrednost K višja pri večji vsebnosti Laktoze SD v mešanici in s tem je takšna zmes boljje stisljiva. Poroznost tablet pri tlaku 130 MPa z večjo vrednostjo K pada. Kljub temu da sta v naši binarni zmesi prisotna krhka materiala, perkolacijski prag ni bil zaznan (46).

Na kompaktilnostnem diagramu binarne zmesi Bekapress D in Laktoza SD (slika 47) opazimo večanje trdnosti tablete z večjo vsebnostjo Laktoze SD v zmesi. Bekapress D fragmentira, Laktoza SD pa se deformira s fragmentacijo in še delno s plastično deformacijo (preglednica V). Slednje razloži višjo C_p vrednost in natezno trdnost tablet v primeru zmesi z večjim deležem Laktoze SD. Pri vsebnosti 20 % in pri 40 % Bekapress D opazimo večjo vrednost 95 % intervala zaupanja, splošno pa lahko rečemo, da se binarna zmes obnaša normalno. Natezna trdnost tablet pri tlaku stiskanja 130 MPa se spreminja podobno kot vrednosti C_p .

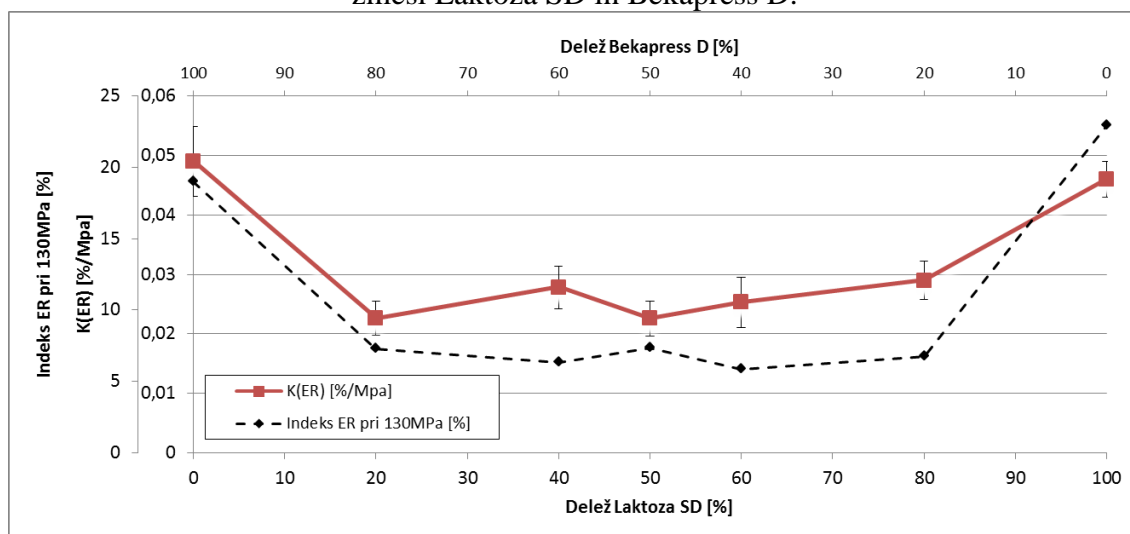
V preglednici V vidimo, da imata Bekapress D and Laktoza SD podoben ER%. Tudi diagram indeksa elastične relaksacije binarne zmesi Bekapress D in Laktoza SD prikazuje podobno obnašanje zmesi kot smo to opazili pri prejšnjih mešanicah (oblika črke U). Tudi pri binarni zmesi Bekapress D and Laktoza SD opazimo, da ima binarna zmes nižji $K(ER)$ kot pa posamezna pomožna snov. Podobno sliko pa nam prikazuje tudi diagram indeksa ER pri tlaku stiskanja 130 MPa.



Slika 46: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Laktoza SD in Bekapress D.



Slika 42: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Laktoza SD in Bekapress D.



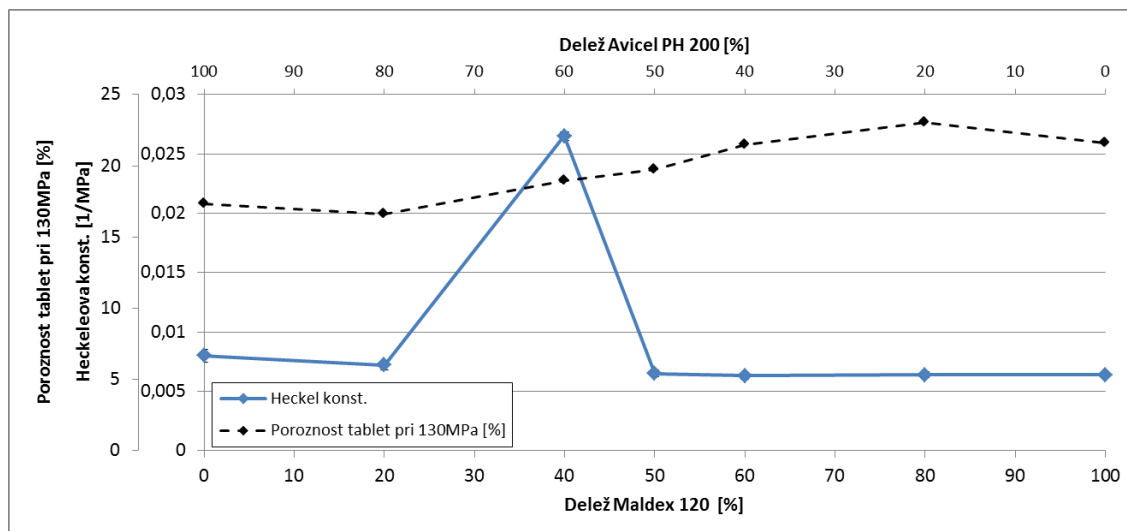
Slika 43: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Laktoza SD in Bekapress D.

4.2.8 BINARNA ZMES AVICEL PH 200 IN MALDEX 120

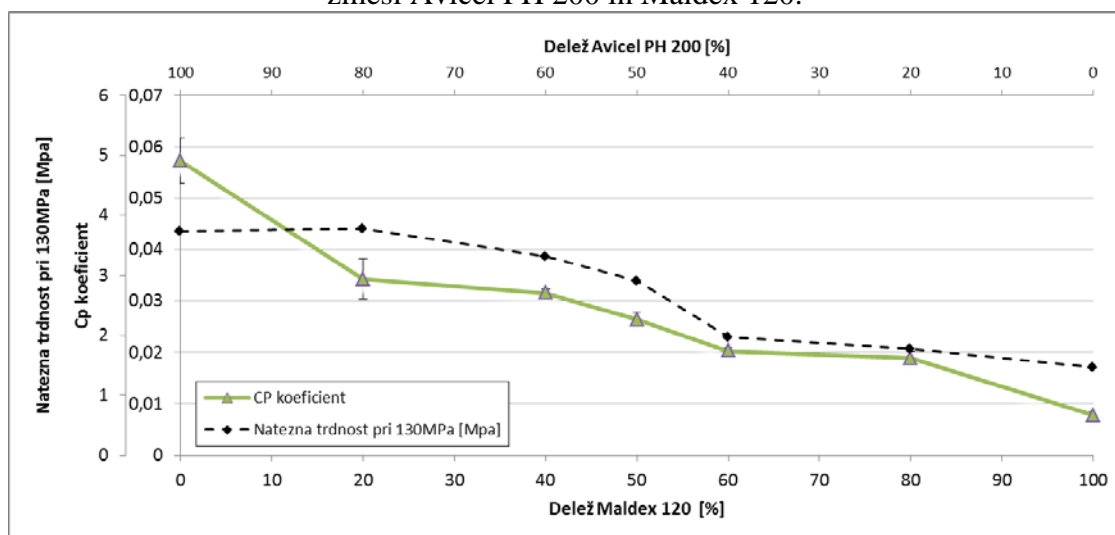
Na Heckelovem diagram binarne zmesi Avicel PH 200 in Maldex 120 (slika 49) lahko vidimo zelo dober primer pojava perkolacijskega praga. Pri mešanici pomožnih snovi, kjer mešamo mehka materiala, ki se deformirata plastično, lahko pričakujemo pojav vsaj enega perkolacijskega praga pri določeni vsebnosti pomožne snovi v binarni zmesi (47). Kot lahko vidimo iz anomalije na diagramu (slika 49) je perkolacijski prag dosežen pri mešanici 60 % Avicel PH 200 in 40 % Maldex 120. Na tej točki znotraj tablete v rešetki matriksa tablete verjetno prevladajo intermolekularne vezi delcev materiala Maldex 120, ki v koherentni rešetki nadomestijo intermolekularne sile delcev Avicela PH 200.

Kompaktibilnostni diagram binarne zmesi Avicel PH 200 in Maldex 120 (slika 50) prikazuje padec koeficinta C_p in s tem znižano trdnost tablet z nižjo vsebnostjo Avicela PH 200. Maldex 120 se deformira plastično in izrazito elastično, Avicel PH 200 pa plastično in še z nekoliko manj poudarjeno elastično komponento deformacije. Rezultat je torej pričakovan. Iz diagrama je razvidno, da se tudi tukaj natezna trdnost tablet pri tlaku stiskanja 130 MPa spreminja podobno kot v širšem območju talkov stiskanja.

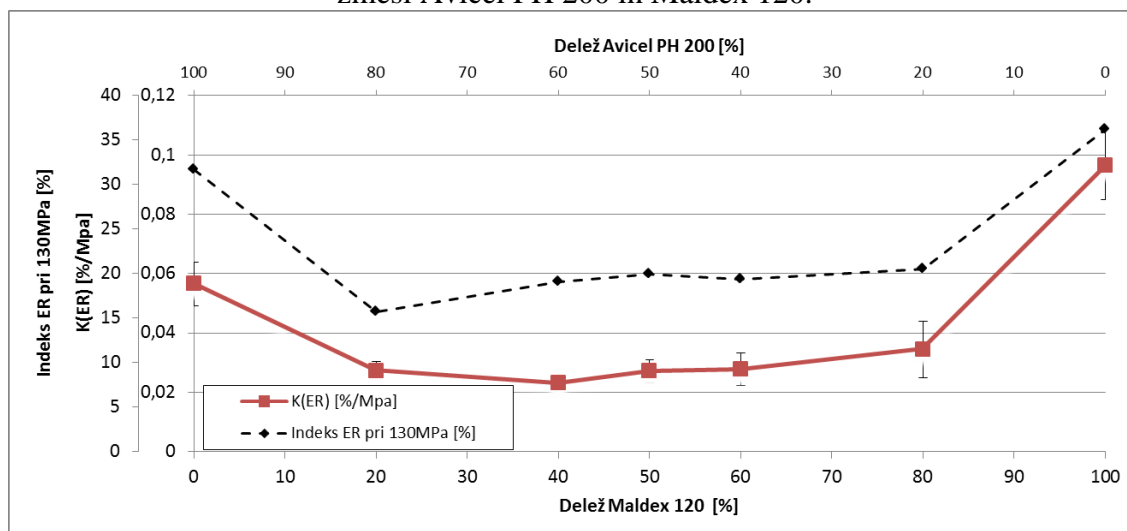
Tudi diagram indeksa elastične relaksacije binarne zmesi Avicel PH 200 in Maldex 120 (slika 51) prikazuje tipično obnašanje binarne zmesi (oblika črke U). V preglednici V vidimo, da imata obe snovi elastične lastnosti, pri čemer je Maldex 120 v primerjavi z Avicelom PH100 še nekoliko bolj elastičen. Stiskanje zmesi dveh elastičnih komponent je ponovno pokazalo manj elastičen odziv kot posamezni komponenti zmesi.



Slika 44: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Maldex 120.



Slika 45: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Maldex 120.



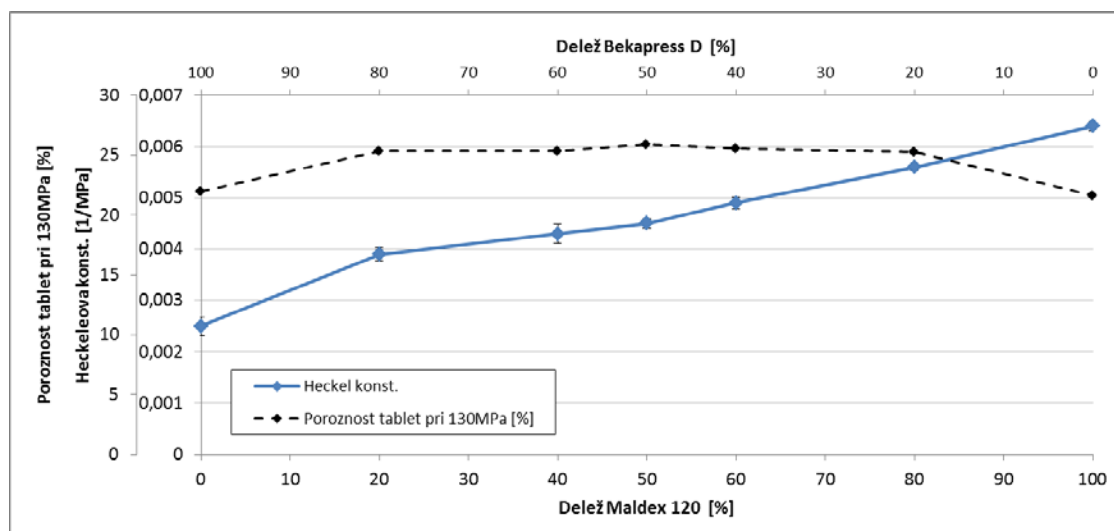
Slika 46: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Maldex 120.

4.2.9 BINARNA ZMES BEKAPRESS D IN MALDEX 120

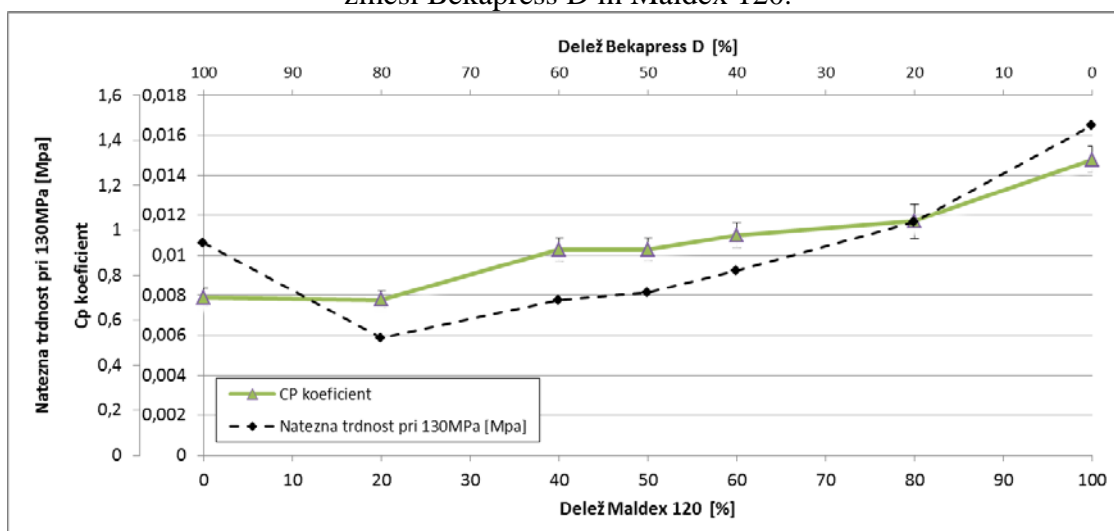
Heckelov diagram binarne zmesi Bekapress D in Maldex 120 (slika 52) prikazuje višanje konstante K z nižanjem vsebnosti Bekapressa D in s tem boljšo stisljivost tablete. Bekapress D ima nizko vrednost konstante K in je trdna snov, Maldex SD pa ima višjo vrednost K in je mehka snov. Kot prikazuje diagram se poroznost pri različni vsebnosti snovi v zmesi ne spreminja. Kot pri ostalih Heckelovih diagramih tudi tukaj predvidevamo, da poroznost tablete pada z večanjem konstante K , vendar v našem primeru ni tako. To lahko razložimo enako kot pri binarni zmesi Bekapress D in Škrob 1500. V primeru Bekapress D in Maldex 120 je razlika v vrednosti n pri določanju Heckelove konstante K največja, kar pojasnjuje diskrepanco pri gibanju vrednosti K in enotočkovne vrednosti poroznosti tablet.

Na kompaktilnostnem diagramu binarne zmesi Bekapress D in Maldex 120 (slika 53) opazimo višanje koeficienta C_p z večjo vsebnostjo Maldexa 120 v zmesi, kar poveča trdnost tablet zaradi njegovih plastičnih deformacijskih lastnosti. Glede na preglednico V ima Bekapress D nizko plastičnost in je krhek material, ki se deformira s fragmentacijo, Maldex 120 pa izkazuje srednje plastične lastnosti in izrazito elastičnost. Tudi pri binarni zmesi Bekapress D in Maldex 120 je iz diagrama razvidno, da se natezna trdnost tablet pri tlaku stiskanja 130 MPa spreminja podobno kot C_p vrednosti, vendar z anomalijo pri najvišjih vsebnostih Bekapress-a D.

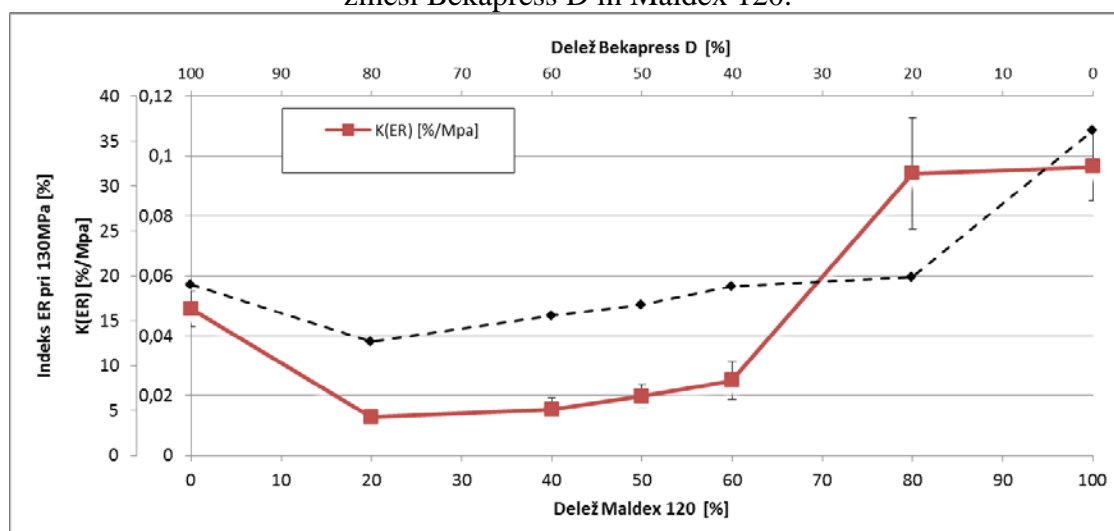
Diagram indeksa elastične relaksacije binarne zmesi Bekapress D in Maldex 120 (slika 54) pri tlaku stiskanja 130 MPa prikazuje tipično obnašanje binarne zmesi (oblika črke U). Diagram na celotnem območju ni skladen samo v točki, kjer je vsebnost zmesi 20 % Bekapress D in 80 % Maldex 120. V tej točki opazimo visoko vrednost 95 % intervala zaupanja, ki do neke mere zmanjšuje spremembo v $K(ER)$, vendar ne v polni meri.



Slika 47: Heckelova konstanta in poroznost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Bekapress D in Maldex 120.



Slika 48: Cp koeficient in natezna trdnost tablete pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Bekapress D in Maldex 120.



Slika 49: Naklon indeksa ER (K(ER)) in indeks ER pri tlaku 130 MPa za različne binarne zmesi Bekapress D in Maldex 120.

4.3 MODELIRANJE ODZIVA ZMESI GLEDE NA LASTNOSTI IZHODNIH KOMPONENT

V literaturi sta predstavljena dva pristopa napovedovanja natezne trdnosti ($\sigma_{t,m}$) tablet stisnjenih iz binarnih zmesi na podlagi relativne gostote tablet (razmerje granularne gostote tablete in prave gostote materialov) pripravljenih iz binarnih mešanic ($\rho_{r,m}$) (ali njihove poroznosti $\varepsilon = 1 - \rho_{r,m}$). Prvi pristop temelji na perkolacijski teoriji, drugi pa na Ryshkewitch–Duckworth modelu. Pri našem delu smo preverili ustreznost Ryshkewitch–Duckworth modela pri napovedovanju k konstante, ki podobno kot C_p vrednost opredeljuje kompaktilnost zmesi. Višja k vrednost pomeni v Ryshkewitch–Duckworth modelu slabšo kompaktilnost zmesi (45).

Ryshkewitch–Duckworth model so prvič uporabili za izračun natezne trdnosti taljenega aluminijevega oksida in cirkonija s porozno strukturo (Duckworth, 1953). Model predvideva eksponentni upad natezne trdnosti tablete s povečevanjem poroznosti kompakta, in sicer glede na teoretično maksimalno natezno trdnost kompakta pri ničelni poroznosti tablete (enačba 1) (45). Hitrost upada natezne trdnosti opredeljuje konstanta zmožnosti tvorbe vezi – k .

$$\sigma_t = \sigma_{0r} e^{-k\varepsilon} \quad (\text{enačba 12})$$

σ_t = natezna trdnost

σ_{0r} = natezna trdnost pri ničelni poroznosti

ε = poroznost tablet

k = konstanta zmožnosti tvorbe vezi

Natezne trdnosti in poroznosti tablet posamezne pomožne snovi smo prilegali enačbi Ryshkewitch - Duckworth modela (enačba 12). Poroznost tablet je bila izračunana na podlagi izvenmatrične gostote ρ_{tbl} in prave gostote ρ_{prava} zmesi dveh komponent (enačbi 9, 10).

Na diagramu odvisnosti natezne trdnosti tablet od poroznosti (slika 55) vidimo, da imata Škrob 1500 in Bekapress D bistveno nižjo kompaktilnost v primerjavi z drugimi

pomožnimi snovmi. Tablete iz Škroba 1500 ne dosežejo poroznosti nižje od 18 % in tablete iz Bekapressa D ne dosežejo poroznosti nižje od 22 %. Posledica večje poroznosti pa je nižja trdnost tablet.

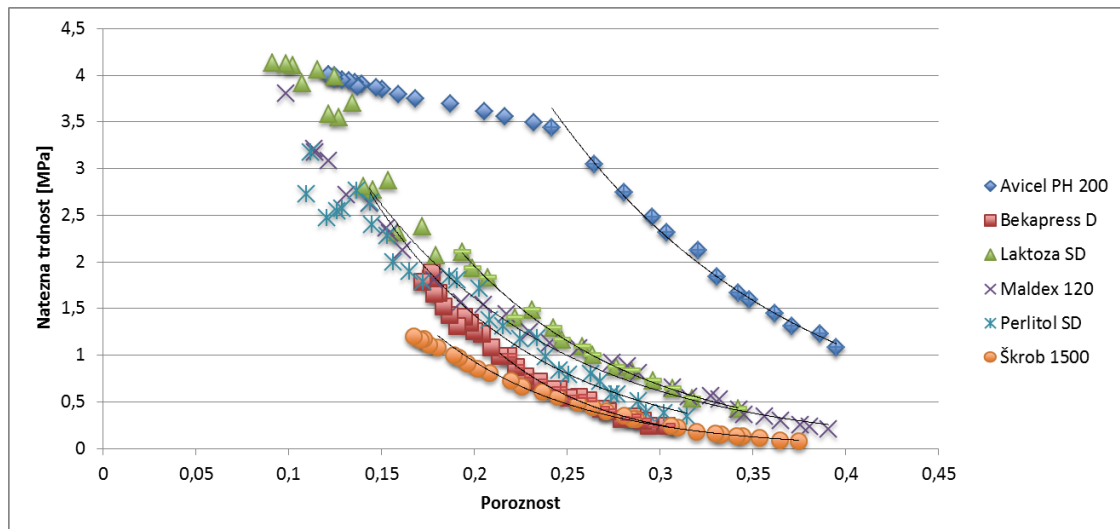
Na kompaktilnostnem diagramu posameznih pomožnih snovi (slika 26, preglednica III) vidimo, da imata Škrob 1500 in Bekapress D najnižjo vrednost C_p pri večanju tlaka stiskanja, Avicel PH 200 pa najvišjo. Oba načina izražanja kompaktilnosti materiala se torej skladata.

Rezultati izračuna ekstrapolirane konstante k za vse pomožne snovi (R-D enačba) (enačba 12) so predstavljeni v preglednici VII.

V preglednici VII vidimo, da ima Bekapress D najvišjo konstanto vezavne kapacitete (k) zaradi njegovih slabših vezavnih in deformacijskih lastnosti. Avicel PH 200 ima najnižnjo konstanto vezavne kapacitete (k) zaradi njegovih mehanskih in deformacijskih lastnosti.

Preglednica VII: R-D parametri za posamezne pomožne snovi.

PS	R-D metoda	
	k	R^2
Avicel PH 200	7,69	0,9926
Bekapress D	16,25	0,9844
Laktoza SD	10,56	0,9926
Maldex 120	9,634	0,9771
Perlitol 200 SD	11,56	0,9628
Škrob 1500	13,35	0,9914



Slika 50: Diagram poroznosti v odvisnosti od natezne trdnosti za vse posamezne pomožne snovi.

Ryshkewitch - Duckworth model (RD model) nam z vpeljavo dodatnih enačb omogoča napovedovanje kompaktilnosti večkomponentnih zmesi z znano sestavo. Enačba 13 temelji na linernem pravilu mešanja (L), ki predvideva, da volumni snovi v celoti zgoščenega materiala ne kažejo opaznih sprememb. Enačba 14 pa temelji na potenčnem pravilu mešanja (P). S pomočjo uporabe teh dveh enačb lahko predvidimo kompaktilnost zmesi na podlagi lastnosti posamezne pomožne snovi. Pri tem se konstanto snovi binarne zmesi k_m oceni na podlagi dveh konstant snovi k_1 in k_2 za posamezno pomožno snov (45).

$$k_m = \eta_1 k_1 + \eta_2 k_2 \quad (\text{enačba 13})$$

$$k_m = k_1^{\eta_1} * k_2^{\eta_2} \quad (\text{enačba 14})$$

k_m = konstanta snovi binarne zmesi

k_1 = konstanta snovi PS1

k_2 = konstanta snovi PS2

η_1 = volumski delež PS1

η_2 = volumski delež PS2

Če želimo izračunati volumski delež posamezne pomožne snovi (η), moramo uporabiti naslednjo enačbo (enačba 15).

$$\eta_1 = \frac{\alpha_1 \cdot \rho_{pm}}{\rho_{p1}} \quad (\text{enačba 15})$$

α_1 = masni delež PS1

ρ_{pm} = prava gostota binarne zmesi (enačba 7)

ρ_{p1} = prava gostota PS1

η_1 = volumski delež PS1

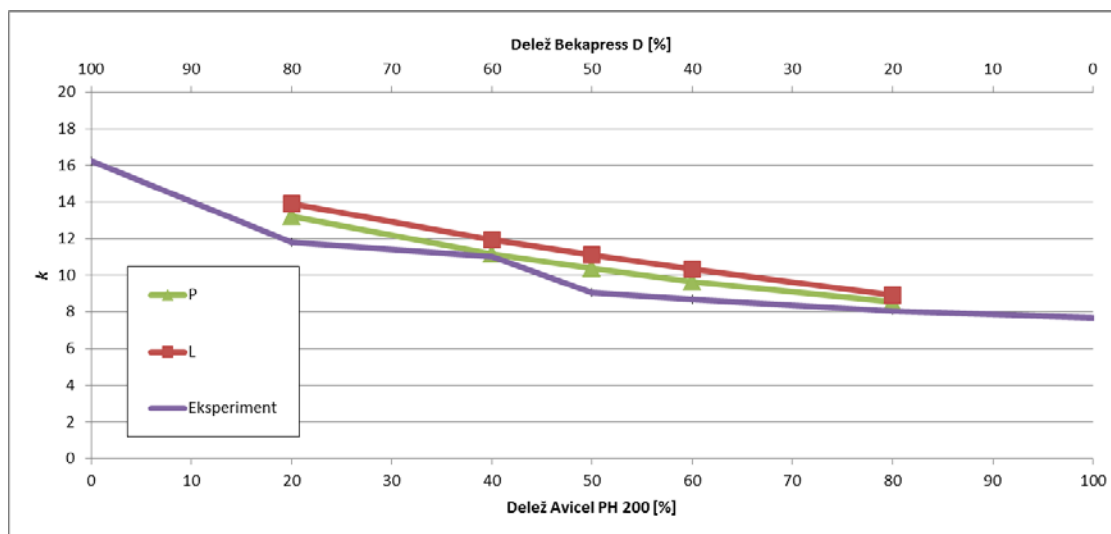
Po opravljenih analizah stiskanja binarne zmesi Avicel PH 200 in Bekapress D smo uporabili enačbo linearnega pravila mešanja (L) (enačba 13) in enačbo potenčnega pravila mešanja (P) (enačba 14) in z njima izračunali predvideni vrednosti konstante zmožnosti tvorbe vezi - k . Nato smo predvideni izračunani vrednosti primerjali z našimi eksperimentalnimi/ izmerjenimi vrednostmi (preglednica VIII).

Preglednica VIII: Izračunane in eksperimentalno dobljene vrednosti konstante k za binarne zmesi Avicela PH 200 in Bekapressa D.

Binarne zmesi	Delež PS	k			R^2
		Eksperiment	L	P	Eksperiment
Avicel PH 200 Bekapress D	100 % 0 %	7,69	-----	-----	0,9926
Avicel PH 200 Bekapress D	80 % 20 %	8,064	8,91	8,555	0,9962
Avicel PH 200 Bekapress D	60 % 40 %	8,692	10,32	9,676	0,9966
Avicel PH 200 Bekapress D	50 % 50 %	9,059	11,11	10,37	0,9959
Avicel PH 200 Bekapress D	40 % 60 %	11,02	11,96	11,17	0,9963
Avicel PH 200 Bekapress D	20 % 80 %	11,80	13,91	13,24	0,9980
Avicel PH 200 Bekapress D	0 % 100 %	16,25	-----	-----	0,9844

Kot vidimo v preglednici VIII in na kompaktilnostnem diagramu binarne zmesi Avicel PH 200 in Bekapress D, predstavlja po R-D modelu večja vrednost k manjši koeficient C_p in s tem tablete manjše natezne trdnosti. Naši izmerjeni rezultati so primerljivi z

izračunanimi (slika 56), zato lahko rečemo, da z uporabo tega modela lahko predvidimo kompaktilnost zmesi brez opravljanja celotnega preizkusa.



Slika 51: Ekspirementalne in pričakovane k vrednosti za različne binarne zmesi Avicel PH 200 in Bekapress D. (L) Linearno pravilo mešanja, (P) potenčno pravilo mešanja.

5 SKLEP

V nalogi smo s pomočjo orodij Heckelove analize (kompresibilnost), kompaktilnostnega diagrama in indeksa elastične deformacije v izvenmatrični obravnavi tablet preučevali lastnosti binarnih zmesi za direktno tabletiranje, pri čemer nas je zanimala predvsem sprememba mehanskih lastnosti glede na same komponente binarne zmesi, t.j. pomožne snovi za direktno tabletiranje. Kombinacije pomožnih snovi v zmesi so bile izbrane na podlagi značilnih defomacijskih lastnosti posameznih pomožnih snovi.

Večinoma lahko govorimo o tem, da se vrednosti kompresibilnosti (K in poroznost tablet) in kompaktilnost (C_p , natezna trdnost tablet) binarnih zmesi v bolj ali manj enakomernih trendih gibljejo med vrednostmi, ki smo jih določili za obe izhodiščni komponenti. Hkrati pa rezultati naših meritev potrjujejo ugotovitve iz literature, in sicer da pri zmesi pomožnih snovi, kjer mešamo mehka materiala, ki se deformirata plastično, lahko pričakujemo pojav vsaj enega perkolacijskega praga pri določeni vsebnosti v binarni zmesi. To se izrazi v lokalni anomaliji, ki jo opazimo kot odstopanje v sosledju eksperimentalnih točk za vrednost Heckelove konstante K v odvisnosti od sestave binarne zmesi.

Presenetljivo smo s pomočjo vrednotenij indeksov elastične relaksacije za izhodiščne komponente in binarne zmesi ugotovili, da binarne zmesi materialov kažejo manjše naklone v odvisnosti od tlaka stiskanja in manjše enotočkovne vrednosti indeksa elastične relaksacije kot same izhodiščne komponente. To je verjetno posledica razlik v mehanskih lastnostih materiala, ki dopuščajo, da se v zmesi delci pri enakem povprečnem tlaku deformirajo tako plastično, elastično kot z lomom delcev, kar omogoča lokalno sprostitev elastične deformacije že v fazi stiskanja. Proti pričakovanjem se zaznava zmanjšanje aksialne relaksacije tablet po stiskanju ne prenese na rezultate kompaktilnosti zmesi, t.j. na povečanje natezne trdnosti tablet.

Na podlagi naših rezultatov in literaturnih virov smo ugotovili, da mehanske lastnosti snovi in način deformacije vplivajo na trdnost tablet. Primer visoke trdnosti tablet je tableta izdelna s pomočjo Avicel PH 200, ki se deformira izrazito plastično in v tesnih stikih tvori vodikove vezi. Tudi tablete binarnih zmesi, ki vsebujejo Avicel PH 200, bodo do približno 50% deleža Avicela PH 200 izkazovale povečano natezno trdnost tablet. Pri tabletah, ki so v zmesi vsebovale Maldex 120 ali Škrob 1500, smo opazili manjšo trdnost tablet zaradi manjše plastičnosti in močno izraženih elastičnih lastnosti.

S pomočjo Ryshkewitch–Duckworth modela za vrednotenje kompaktilnosti praškov smo z uporabo linearnega in potenčnega modela mešanja ugotovili, da lahko kompaktilnost binarnih zmesi uspešno napovemo že s poznavanjem lastnosti (konstante k) obeh praškastih komponent.

Potrdili smo dejstvo, da so mehanske lastnosti tablet, izdelanih iz posameznih pomožnih snovi in njihovih binarnih zmesi, precej odvisne od deformacijskih lastnosti posameznih komponent in od njihovega razmerja. S poznavanjem lastnosti snovi in njihovega razmerja v zmesi lahko optimiramo lastnosti izdelanih tablet.

6 LITERATURA

1. Tablets (Compressi) (01/2014:0478) v European Pharmacopoeia 8.0 Edition. EDQM. Council of Europe. Strassbourg. 2013. p. 810-812.
2. Formularium Slovenicum, Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji 2.2. Ministrstvo za zdravje, Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke 2007: 628-630.
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. Armstrong, N.A., Ridgway Watt, P. Instrumented Tablet Presses. v: Tablet and Capsule Machine Instrumentation, 1st ed. (Ridgway Watt, P. and Armstrong, N.A., Ed.): 99-138, Pharmaceutical Press, London (2008).
6. Ruegger, C.E., Celik, M. Advanced Compaction Research Equipment: Compaction Simulators. v: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, 2nd ed. (Celik, M., Ed.): 99-128, Informa Healthcare, London (2011).
7. Palmieri, G.F., Joiris, E., Bonacucina, G., Cespi, M., Mercuri, A. Differences Between Eccentric and Rotary Tablet Machines in the Evaluation of Powder Densification Behaviour. *Int J Pharm* 298: 164-175 (2005).
8. Bogda M. J. Tablet Compression: Machine Theory, Design and Process Troubleshooting. v: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol 18, Suppl. 1, Swarbrick J.; Boylan, J, C., Eds.; Marcel Dekker: New York 1999; p 252.

9. Giovanni F. Palmieri, Etienne Joiris, Giulia Bonacucina, Marco Cespi, Annalisa Mercuri: Differences between eccentric and rotary tablet machines in the evaluation of powder densification behaviour,; *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 298, Issue 1, 14 July 2005, Pages 164-175.
10. Tableting *Wikipedia, the free encyclopedia* (Dostop: september 2015): <https://en.wikipedia.org/wiki/Tableting>
11. Ilić I: Študij kompresibilnosti in kompaktilnosti izbranih farmacevtskih ekscipientov. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo 2011:15-34.
12. Alderborn G. Nyström C: Pharmaceutical powder compaction technology. Marcel Dekker, New York, 1996: VII-VIII.
13. Heckel RW: Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans Metall Soc AIME*, 1961:221:671–675.
14. Walker EE: The properties of powders VI: The compressibility of powders. *Trans Faraday Soc*, 1923, 19:73–82.
15. Klevan I. Compression Analysis of Pharmaceutical Powders: Assessment of Mechanical Properties and Tablet Manufacturability Prediction. Doctoral thesis, University of Tromsø, 2011.
16. Zupančič Božič D: Optimizacija tabletiranja na osnovi študija plastično-elastičnih lastnosti delcev. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo 2008.
17. 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.
18. Bunjevaca M, Vrečer F, Ilić I, Baumgartner S: Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje. *Farm vestnik* 2009; 60: 327-335.

19. Alderborn G. Tablets and Compaction. In: Aulton ME, Taylor KMG, editors. Aulton's pharmaceuticals: The Design and Manufacture of Medicines, 4th Ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 2013; 505–19, 534–49.
20. Šantl M: Vpliv načina aglomeriranja trdnih delcev na proces stiskanja in lastnosti tablet, doktorska disertacija, UL Fakulteta za farmacijo; 2012.
21. Klevan I. Compression Analysis of Pharmaceutical Powders: Assessment of Mechanical Properties and Tablet Manufacturability Prediction. Doctoral thesis, University of Tromsø, 2011.
22. Duberg M, Nyström C. Studies on direct compression of tablets: XVII., Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. Powder Technol. 1986; 46: 67–75.
23. Odeku OA, The Compaction of Pharmaceutical Powders; Vol. 5 Issue 2: 2007 (Dostop: september 2015): <http://www.pharmainfo.net/reviews/compaction-pharmaceutical-powders>.
24. Sonnergaard JM. A critical evaluation of the Heckel equation. Int J Pharm. 1999; 193: 63–71.
25. Palmieri, G.F., Joiris, E., Bonacucina, G., Cespi, M., Mercuri, A. Differences Between Eccentric and Rotary Tablet Machines in the Evaluation of Powder Densification Behaviour. Int J Pharm 298: 164-175 (2005).
26. Zupančič Božič D. Optimizacija tabletiranja na osnovi študija plastično-elastičnih lastnosti delcev. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2008.
27. Adolfsson A, Nyström C. Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. International Journal of Pharmaceutics. 1996; 132: 95–106.

28. Picker KM. Time dependence of elastic recovery for characterisation of tableting materials. *Pharm Dev Technol.* 2001; 6 (1): 61–70.
29. Lanzaus RM. *Pharmaceutical Powder Technology: Towards a science based understanding of the behavior of powder systems*; Philosophisch- Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität, Basel, 2006.
30. Bolhuis GK, Chowhan ZT. *Materials for direct compaction*. V: Alderborn G. Nyström C: *Pharmaceutical powder compaction technology*. Marcel Dekker, New York, 1996: 419–483.
31. Matthew Knopp. *Resolving Tablet Defects*. (Dostop: september 2015): http://www.techceuticals.com/Article_Tabletting-Resolving%20Tablet%20Defects-9_2013.pdf
32. Sonnergaard JM, Quantificatin of the compactibility of pharmaceutical powders. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol 63, 2006: 270–277.
33. Fell JT, Newton JM. Determination of tablet strength by the diametral compression test. *J Pharm Sci.*, 1970, 59: 688–91.
34. Priročnik o zdravilih. Jaro Lajović dr. med; 615(035) (Dostop: september 2015): http://www.firdpc.com/docs/Prirocnik_o_zdravilih_splet.pdf
35. Direct Compression - An Overview Gowtham Kumar. Dokala*, Ch. Pallavi. Bapatla College of Pharmacy, Bapatla, Guntur Dt, Andhra Pradesh, India. (Dostop: september 2015): <http://www.ijrpbsonline.com/files/25-4145.pdf>
36. Pomožne snovi v farmaciji: Od njihovega poimenovanja do vloge v zdravilu. *Spletni učbenik za študente farmacije, industrijske farmacije in kozmetologije*; Aleš Obreza, Bernarda Bevc, Saša Baumgartner, Marija Sollner Dolenc in Marjeta Humar. (Dostop: oktober 2015): (http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteka/Knjiznica/e-knjige/Pomozne_snovi.pdf)

37. Tablets and Capsules: Design and Formulation, Larry L. Augsburger, Ph.D. (Dostop: oktober 2015): <http://faculty.ksu.edu.sa/Diaa/Documents/tablet%20and%20capsules.pdf>
38. Jivraj M, Martini L, Thomson C: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. PSTT 2000; 3: 58–63.
39. Souza DS, Goebel K, Andreazza IF: Development of enteric coated sustained release minitables containing mesalamine. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences 2013; 49 (3).
40. Tissen C, Woertz K, Breitzkreutz J, Kleinebudde P: Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter. International Journal of Pharmaceutics 2011; 416: 164–170.
41. Rowe CR, Sheskey JP, Quinn EM: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed. Pharmaceutical Press, 2009: 97, 201, 376. (Dostop: oktober 2015): <https://nurirjawati.files.wordpress.com/2012/01/handbook-of-pharmaceutical-excipients-6th-edition.pdf>
42. Assessment of Low Dose Content Uniformity of Indomethacin in Excipient Blends Using FT-Raman Mapping Spectroscopy. Ahmed H, Shah N 2000. Amer. Pharm. Rev. 3(3):1-5.
43. Acques Michaud, Cerestar Application Centre Pharma & Chemical Vilvoorde, Belgium.
44. The ultimate mannitol for DC tablets (Dostop: oktober 2015): <http://www.roquette-pharma.com/brochures/17/visio.html>
45. Predictions of tensile strength of binary tablets using linear and power law mixing rules; A. Michrafy a,*, M. Michrafy b, M.S. Kadiri a, J.A. Dodds. International Journal of Pharmaceutics 333 (2007) 118–126.

46. The Compaction of pharmaceutical and other model materials – a pragmatic approach. R. J. Roberts, R. C. Rowe* *Chemical Engineering Science*, Vol. 42 No. 4. Pp. 903-911. 1987.

47. Mohd C. I. Amin* and John T. Fell; Comparison Studies on the Percolation Thresholds of Binary Mixture Tablets Containing Excipients of Plastic/Brittle and Plastic/Plastic Deformation Properties. Department of Pharmacy, Faculty of Allied Health Sciences, Universiti Kebangsaan, Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia.