

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KATJA ZORKO

**PROUČEVANJE PRETOČNIH LASTNOSTI IN STISLJIVOSTI TRDNIH
DISPERZIJ NAPROKSENA S POROZNIMI POMOŽNIMI SNOVMI**

**STUDY OF FLOW CHARACTERISTICS AND COMPRESSIBILITY OF SOLID
DISPERSION OF NAPROXEN WITH POROUS EXCIPIENTS**

Ljubljana, 2015

Magistrsko naložko sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, pod mentorstvom prof. dr. Odona Planinška, mag. farm. in somentorstvom doc. dr. Ilija Ilića, mag. farm.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorju, prof. dr. Odonu Planinšku, mag. farm. in somentorju doc. dr. Iliju Iliću, mag. farm. za strokovno pomoč, usmerjanje pri eksperimentalnem delu in nasvete pri izdelavi magistrske naloge. Zahvala gre tudi vsem ostalim zaposlenim na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, ki so mi pomagali pri izvedbi magistrske naloge.

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

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko naložko samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Odona Planinška, mag. farm. in somentorstvom doc. dr. Ilija Ilića, mag. farm.

Ljubljana, marec 2015

Katja Zorko

KAZALO

POVZETEK	3
ABSTRACT	5
SEZNAM OKRAJŠAV IN ENOT	7
1. UVOD.....	8
1.1 TABLETE IN TABLETIRANJE	8
1.1.1 Direktno tabletiranje.....	9
1.2. PRETOČNE LASTNOSTI.....	9
1.2.1 Metode za določanje pretočnih lastnosti prahov	10
1.2.1.1 Pretočni čas.....	11
1.2.1.2 Nasipni kot.....	12
1.2.1.3 Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje	13
1.2.1.4 Strižne celice.....	14
1.3 PROUČEVANJE STISLJIVOSTI DELCEV	15
1.3.1 Kompresibilnost	16
1.3.2 Kompaktibilnost.....	17
1.4. TRDNE DISPERZIJE TEŽKO TOPNE UČINKOVINE S POROZNIMI POMOŽNIMI SNOVMI.....	18
1.4.1 Izdelava trdnih disperzij z mezoporoznimi nosilci – metoda z uporabo organskih topil.....	19
2. NAMEN DELA	21
3. EKSPERIMENTALNO DELO.....	22
3.1 MATERIALI	22
3.1.1 Modelna učinkovina	23
3.1.1.1 Farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti naproksena.....	24
3.1.2 Pomožne snovi	24
3.1.2.1 Porozni nosilec silicijev dioksid Syloid 244	24

3.1.2.2 Porozni nosilec silicijev dioksid Sylysia 350	24
3.1.2.3 Mezoporozni silikatni nosilec Neusilin® US2.....	24
3.2 APARATURE	25
3.3 METODE DELA	26
3.3.1 Priprava fizikalnih zmesi.....	26
3.3.2 Priprava trdnih disperzij	26
3.3.3 Merjenje pretočnih lastnosti	26
3.3.3.1 Pretočni čas.....	26
3.3.3.2 Nasipni kot.....	27
3.3.3.3 Določevanje Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja	27
3.3.4 Merjenje prave gostote	27
3.3.5 Morfologija delcev (SEM)	27
3.3.6 Vrednotenje stisljivosti.....	27
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	29
4.1 PRETOČNE LASTNOSTI.....	29
4.2 MORFOLOGIJA DELCEV	33
4.3 PROUČEVANJE STISLJIVOSTI DELCEV	35
4.3.1 Kompresibilnost	35
4.3.2 Elastičnost	39
4.3.3 Kompaktibilnost.....	41
5. SKLEP	44
6. VIRI IN LITERATURA.....	46

POVZETEK

Velik delež zdravilnih učinkovin, ki jih vgrajujemo v zdravila, je v vodi težko topnih. Kot univerzalen princip za izboljšanje raztpljanja zdravilne učinkovine se vedno bolj uporablja vgrajevanje zdravilne učinkovine v trdne disperzije s poroznimi nosilci. Uporabnost izbranega koncepta za izboljšano raztpljanje zdravilne učinkovine se pokaže, kadar ga lahko vgradimo v primerno farmacevtsko obliko.

V magistrski nalogi smo proučevali pretočne lastnosti zdravilni učinkovini naproksen in ugotavliali ali sta pretočnost in stisljivost za trdno disperzijo boljši v primerjavi s fizikalno zmesjo. Pretočne lastnosti smo izmerili trem poroznim pomožnim snovem (Sylloidu, Sylysi in Neusilinu) in naproksenu ter njihovim binarnim fizikalnim zmesem in trdnim disperzijam. Pri tem smo uporabili več različnih metod in sicer: nasipni kot, pretočni čas, Hausnerjevo razmerje in Carrov indeks. Rezultati so pokazali, da si metode med seboj niso popolnoma primerljive. Trdnim disperzijam se je pretočnost izboljšala v primerjavi s fizikalnimi zmesmi, ko smo merili nasipni kot in pretočni čas. Pri merjenju pretočnih lastnosti s pomočjo metode s Hausnerjevim razmerjem ali Carrovim indeksom pa temu ni bilo tako pri vseh primerih. Pretočne lastnosti trdnih disperzij z Neusilinom so bile v primerjavi s fizikalnimi zmesmi boljše, ne glede na izbiro metode. Pretočne lastnosti Neusilina in vseh njegovih zmesi so bile bistveno boljše kot pri Sylloidu in Sylysi.

Med proučevanimi pomožnimi snovmi je ustrezno stisljivost pokazal le Neusilin. Proučevali smo kompaktibilnost in kompresibilnost. V ta namen smo uporabili Heckel-ovo in Walker-jevo analizo ter izračun natezne trdnosti in indeksa elastične relaksacije (ER). Ugotovili smo, da Walkerjeva analiza bolje opisuje dejanski mehanizem plastične deformacije kot Heckel-ova in, da se trdne disperzije stiskajo bolje kot fizikalne zmesi. Po rezultatih sodeč, so Neusilin in vse njegove zmesi izredno elastične, kar za tabletiranje ni ravno najboljša lastnost, saj med stiskanjem lahko pride do laminacije tablet. Vendar v našem primeru do tega ne pride zaradi pravega razmerja med privlačnimi in odbojnimi silami v zmesi, kar lahko pripisemo visokemu deležu vlage v Neusilinu.

Neusilin je posebna pomožna snov, ki je primerna tako za izboljšanje pretočnosti kot tudi stisljivosti. Vgradnja zdravilne učinkovine v trdno disperzijo namesto v fizikalno snov je

glede na stiskanje in pretočne lastnosti najbolj smiselna za porozno pomožno snov Neusilin.

Ključne besede: trdna disperzija, direktno tabletiranje, naproksen, stisljivost, pretočne lastnosti

ABSTRACT

A large share of active substances which are built into medicines are poorly soluble in water. As a universal principle for improving the solution of the active substance, installing the active substance into solid dispersions with porous carriers is used. The usability of the chosen concept for the improved solution of the active substance is shown when it can be installed into a suitable pharmaceutical form.

We studied flow characteristics of the active substance Naproxen and establishing whether the flow and compression for solid dispersion was better in comparison with the physical mixtures. We measured the flow characteristics of three porous auxiliary substances (Syloid, Sylysia and Neusilin), Naproxen and their binary physical mixtures and solid dispersions. In the process we used several different methods which are: angle of repose, flow time, Hausner ratio and the Carr index. The results showed that the methods are not completely comparable among each other. The flow of solid dispersions was improved in comparison to the physical mixtures when we were measuring the angle of repose and flow time. When measuring the flow characteristics with the help of the Hausner ratio method or the Carr index this was not the case in all the examples. The flow characteristics of solid dispersions with Neusilin were in comparison with the physical mixtures better, irrespective of the choice of method. The flow characteristics of Neusilin and all its compounds were fundamentally better than with Syloid and Sylysia.

Among the studied auxiliary substances only Neusilin showed a suitable compression. We studied the compactibility and compressibility. For this purpose we used Heckel and Walker analysis and calculation of the tensile hardness and elastic relaxation index (ER). We established that the Walker analysis better describes the actual mechanism of plastic deformation than the Heckel analysis. We found out that solid dispersions compress better than physical mixtures. According to the results Neusilin and all its compounds are extremely elastic, which is not the best characteristic for tablet production because lamination of the tablets can occur during compression. However in our case this does not occur because of the correct proportion between the attractive and reflective forces in the compound, which can be attributed to the high level of moisture in Neusilin. Neusilin is a special auxiliary compound which is suitable for improving the flow as well as the

compression. The installation of the active substance into the solid dispersion instead of the physical mixture is considering the compression and flow characteristics the most logical for the porous auxiliary compound Neusilin.

Keywords: solid dispersion, direct compression, naproxen, compression, flow characteristics

SEZNAM OKRAJŠAV IN ENOT

CI Carr-ov indeks

C_p naklon krivulje na kompaktibilnostnem profilu

ER elastična relaksacija

HR Hausnerjevo razmerje

K naklon krivulje na Heckel-ovi krivulji, Heckel-ov koeficient

P_y mejni tlak plastične deformacije

SEM vrstični elektronski mikroskop (scanning electron microscope)

TD trdna disperzija

ZU zdravilna učinkovina

w' Walker-jev koeficient

1. UVOD

1.1 TABLETE IN TABLETIRANJE

Tablete so trdne farmacevtske oblike, ki vsebujejo enkraten odmerek ene ali več zdravilnih učinkovin s pomožnimi snovmi, kot so veziva, polnila, maziva, razgrajevala, drsila, barvila, površinsko aktivne snovi ter korigensi vonja in okusa. So najbolj pogosta farmacevtska oblika, saj imajo prednosti v primerjavi z ostalimi farmacevtskimi oblikami tako glede izdelave kot uporabe (1,2). Zaradi uporabniku prijazne dostave in natančnega odmerjanja zdravilne učinkovine ter učinkovitosti proizvodnje, tablete predstavljajo približno 80 % delež vseh farmacevtskih oblik na trgu (3). Izdelamo jih tako, da enovito prostornino delcev stisnemo (1). Oblikujemo jih v različne geometrijske oblike. Najpogosteje so okrogle, ovalne in podolgovate, vendar obstajajo tudi druge oblike tablet. Če jih pogledamo od strani, so lahko ravne, izbočene ter z ali brez zaobljenih robov. Tablete so lahko tudi opremljene z razdelilno zarezo in različnimi simboli. Razdelilne zareze so namenjene za olajšano lomljenje tablet na nadzorovan način, da zagotovimo ponovljivost odmerjanja (4).

Razlikujemo več vrst tablet za peroralno uporabo (1):

- obložene tablete,
- neobložene tablete,
- šumeče tablete,
- tablete za uporabo v ustih,
- gastrorezistentne tablete,
- tablete s prirejenim sproščanjem,
- tablete za peroralne suspenzije,
- tablete za peroralne raztopine.

Uspešen proces tabletiranja temelji na poznavanju osnovnih fizikalno-kemijskih lastnosti prahov, ki so pomembne za proces stiskanja. Ko poznamo lastnosti zdravilne učinkovine (ZU), lahko izberemo pomožne snovi, ki pripomorejo k višji trdnosti tablet in boljši stisljivosti. Uspešnost tabletiranja praškaste zmesi omogočata predvsem njena ustrezna

stisljivost in pretočnost. Pretočnost zmesi vpliva na enakomernost mase, posledično pa še na vsebnost ZU v izdelanih tabletah (5).

Ločimo dva tehnološka postopka izdelave tablet in sicer direktno tabletiranje in tabletiranje s predhodnim granuliranjem (mokro granuliranje, suho granuliranje, granuliranje s talinami). Najenostavnejši proces stiskanja je direktno tabletiranje, kjer pomožne snovi in zdravilno učinkovino homogeno pomešamo in zmes tabletiramo. Za direktno tabletiranje pa je primernih le okrog 20 % farmacevtskih zmesi (pomožnih snovi in zdravilne učinkovine). Zaradi slabe stisljivosti in pretočnosti ter nagnjenosti k segregaciji je potrebno večino zmesi za tabletiranje predhodno obdelati z granuliranjem praškastih delcev (6).

1.1.1 Direktno tabletiranje

Skrajšanje časa izdelave tablete in s tem tudi stroške lahko dosežemo z zmanjšanjem števila operacij, vključenih v obdelavo praškaste zmesi pred tabletiranjem. Direktno tabletiranje namreč zavzema le tri korake: sejanje in mešanje prahov ter tabletiranje. Z direktnim tabletiranjem se izognemo vlagi in povisani temperaturi ter izpostavljanju delcev previsokim tlakom med procesom granuliranja. Če ustrezno izberemo pomožne snovi, lahko omogočimo pospešitev ali upočasnitev raztplavljanja. Direktno stiskanje je izvedljivo le v primeru, če zmesi osnovnih delcev uporabljenih snovi izkazujejo ustrezno porazdelitev velikosti delcev, stisljivost in pretočnost, kar pogojuje tudi manjši delež zdravilne učinkovine v zmesi. Kadar gre za formulacije z nizkimi odmerki zdravilne učinkovine, se velikokrat srečamo s težavami pri zagotavljanju enakomernosti vsebnosti le te. Nevarnost pojava segregacije zmesi je v primeru direktnega tabletiranja večja kot pri granuliranih sistemih (7, 8).

1.2. PRETOČNE LASTNOSTI

Enostavna definicija pretočnosti je sposobnost prahov, da tečejo. Tok prahov je kompleksen in odvisen od številnih lastnosti prašnih delcev ter okolja oziroma opreme. Zato bi bila pravilnejša definicija, da je pretočnost sposobnost prahov, da tečejo na želen način v specifičnem delu opreme (9). Ustrezna pretočnost zagotavlja ustrezno polnjenje matrične vdolbine pri tabletiranju in ustrezno polnjenje kapsul. S tem, ko zagotovimo ustrezno polnjenje, zagotovimo tudi enakomernost mase in vsebnost zdravilne učinkovine (10). Sile, ki prevladujejo v suhih prahovih, so Van der Waals-ove privlačne sile med delci in gravitacijska sila. Na pretočne lastnosti vpliva velikostno razmerje teh dveh vrst sil (11).

Na pretočne lastnosti vpliva več dejavnikov. Te dejavnike razdelimo v dve skupini, kot je prikazano v preglednici I:

- lastnosti prahov,
- zunanji dejavniki, ki vplivajo na obnašanje prahov (12).

Preglednica I: Dejavniki, ki vplivajo na pretočne lastnosti prahov, razdeljeni v dve skupini (12).

LASTNOSTI PRAHOV	ZUNANJI DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA OBNAŠANJE PRAHOV
<ul style="list-style-type: none"> - oblika - porazdelitev velikosti - velikost delcev - površinska morfologija - površinska obloga - tendenca k segregaciji - kohezivnost - interakcije med delci - sposobnost okrevanja po zbitju nagnjenost k elektrostatičnemu naboju - obraba 	<ul style="list-style-type: none"> - pogoji zbitosti - vlaga - tresljaji - temperatura - hitrost toka - vplivi površine vsebnika - zračnost - pogoji skladiščenja in transporta - elektrostatični nabolj

1.2.1 Metode za določanje pretočnih lastnosti prahov

Ker je uporaba prahov v farmacevtski industriji zelo razširjena, se je razvilo veliko metod za opredelitev njihovih pretočnih lastnosti. V podatkovnih bazah najdemo veliko farmacevtske literature, ki skuša povezati različna merila pretoka prahov z njihovim obnašanjem v proizvodnji (13).

Evropska farmakopeja (Ph. Eur.) vsebuje poglavje »Tok prahov« (2.9.36. »Powder flow«) katerega namen je pregled in splošna predstavitev metod merjenja toka prahov, ki se najpogosteje pojavljajo v farmacevtski literaturi. V Evropski farmakopeji so opisane 4 metode in sicer (13):

- nasipni kot,
- Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje,
- pretočni čas,
- strižne celice (13).

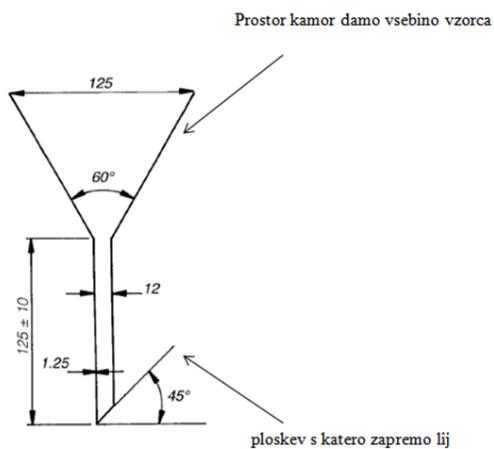
Zraven teh metod so v uporabi še tri, ki so v Evropski farmakopeji samo omenjene ozziroma niso opisane (13):

- vibracijske metode.
- vrteči boben,
- praškovni reometer (13).

1.2.1.1 Pretočni čas (angl. Flow through an orifice)

Pretočni čas je metoda, ki je predstavljena v Evropski farmakopeji v poglavju 2.9.16. »Flowability«. S testom pretočnosti določimo sposobnost prahov, da tečejo vertikalno pod določenimi pogoji. Metoda je uporabna samo za prosto tekoče snovi, se pa tudi pri teh pojavljajo pulzirajoči tokovi in spremembe hitrosti toka ob praznjenju vsebnika (14).

Za izvedbo te metode potrebujemo lij ustreznih dimenzij, ki so določene v Evropski farmakopeji (slika 1). V suh lij, ki ima zaprto odprtino na dnu, damo ustrezen maso ozziroma volumen vzorca. Nato odpremo odprtino na dnu in merimo čas, ki je potreben, da vzorec zapusti lij. Poskus ponovimo še dvakrat. Rezultate podamo v sekundah in stotinkah sekunde na 100 g prahu. Če nobena posamezna meritev ne odstopa od povprečne vrednosti za več kot 10 %, lahko rezultate podamo kot povprečno vrednost. Če temu ni tako, rezultate podamo v intervalu. Če se vsebina ne izprazni iz lija, pa je rezultat neskončen čas. Daljši kot je pretočni čas, slabše so pretočne lastnosti (14).



Slika 1: Dimenziije lija po Evropski farmakopeji (14).

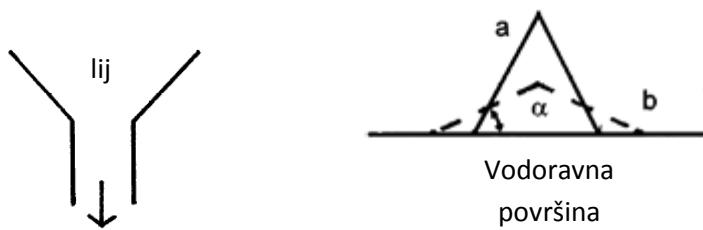
1.2.1.2 Nasipni kot (angl. Angle of repose)

Prahove, ki jih spustimo skozi lij, tvorijo na ravni površini pod njim stožec. Kot plašča stožca glede na horizontalno ravnino imenujemo nasipni kot (13).

V Evropski farmakopeji je predstavljenih več variant metod, priporočen postopek pa je, da namestimo lij 2-4 cm nad stožcem. Lija ne smemo izpostavljati kakršnim koli tresljajem. Ko vsebina steče skozi lij, se tvori stožec, ki mu izmerimo višino in širino. Iz enačbe 1 izračunamo nasipni kot α (13).

$$\tan \alpha = \frac{\text{višina}}{0,5 * \text{širina}} \quad (\text{Enačba 1})$$

Klasifikacija po Carru, predstavljena v Evropski farmakopeji, deli pretočne lastnosti prahov v sedem razredov glede na velikost nasipnega kota, kot je predstavljeno v preglednici II (13). Prahovi z boljšimi pretočnimi lastnostmi se bolj razprostrejo po vodoravni površini in tvorijo nižji stožec. Iz slike 2 je razvidno, da ima vzorec a slabše pretočne lastnosti kot vzorec b (15).



Slika 2: Nasipni kot α . Vzorec a ima slabše pretočne lastnosti kot vzorec b (15).

Preglednica II: Razredi pretočnih lastnosti v odvisnosti od izmerjenega nasipnega kota (13).

Pretočne lastnosti	Nasipni kot ($^{\circ}$)
Odlične	25-30
Dobre	31-35
Zmerne (pomoč pri toku ni potrebna)	36-40
Sprejemljive (lahko pride do zastoja toka)	41-45
Slabe (potrebno je tresenje, vibriranje)	46-55
Zelo slabe	56-65
Zelo, zelo slabe	> 66

Primeri iz literature kažejo, da se formulacije z nasipnim kotom v območju pod 40 oziroma 50 stopinj v proizvodnji zadovoljivo obnašajo. Ko nasipni kot preseže 50 stopinj, je tok prahov redko sprejemljiv za proizvodni proces (13).

1.2.1.3 Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje (angl. Compressibility index / Hausner ratio)

Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje sta indirektni meri za določanje pretočnih lastnosti in sta odvisni od nasipne gostote, kohezivnosti snovi, oblike, površine in vsebnosti vlage v snovi. Postopki za izvedbo metode so opisani v Evropski farmakopeji v poglavjih 2.9.15. »Apparent volume« in 2.9.34. »Bulk density and tapped density of powders«, kjer najdemo več različnih variant za določitev teh parametrov. Osnovna temelji na tem, da snovi

določimo oziroma izmerimo nasipni volumen in nato še zbiti volumen. Na podlagi enačb 2 in 3 izračunamo Carrov indeks (CI) in Hausnerjevo razmerje (HR) (13).

$$CI = 100 * (V_{nasipni} - V_{zbiti}) / V_{nasipni} = 100 * (\rho_{zbita} - \rho_{nasipna}) / \rho_{zbita} \quad (\text{Enačba 2})$$

$$HI = V_{nasipni} / V_{zbiti} = \rho_{zbita} / \rho_{nasipna} \quad (\text{Enačba 3})$$

$V_{nasipni}$... nasipni volumen prahov $\rho_{nasipna}$... nasipna gostota prahov

V_{zbiti} ... zbiti volumen prahov ρ_{zbita} ... zbita gostota prahov

V splošnem velja, večja kot je sprememba volumna oziroma gostote prahov po stresanju, slabše so pretočne lastnosti. V tem primeru sta tudi Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje večji vrednosti. Preglednica III predstavlja 7 razredov pretočnih lastnosti glede na vrednost Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja (13).

Preglednica III: 7 razredov pretočnih lastnosti, glede na izmerjen Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje (13).

Carrov indeks (%)	Pretočne lastnosti	Hausnerjevo razmerje
1-10	Odlične	1,00-1,11
11-15	Dobre	1,12-1,18
16-20	Zmerne	1,19-1,25
21-25	Sprejemljive	1,26-1,34
26-31	Slabe	1,35-1,45
32-37	Zelo slabe	1,46-1,59
>38	Zelo, zelo slabe	>1,60

1.2.1.4 Strižne celice (angl. Shear cells)

Strižne celice obstajajo v različnih oblikah, in sicer v obliki cilindra, obroča in ploščice. Vse dajejo podobne rezultate in uporabljajo enak princip merjenja. Prah utrdimo z zunanjim silom, nato merimo strižno silo, ki je potrebna za povzročitev strižne deformacije v plasti

prahu, ki je obtežen z enako ali manjšo silo, kot je bila uporabljena sila pri pripravi vzorca. Pri različnih obremenitvah vzorca prahu izvedemo serijo meritev strižnih sil. Iz dobljene krivulje določimo intrinzični podatek o trenju in kohezivni naravi materiala (16, 17). Tudi z metodo strižnih celic lahko določimo pretočne lastnosti prahov, ki jih lahko povežemo z dejansko proizvodno opremo, kot so zalogovniki in vsebniki. S to metodo pridobimo vrednosti več parametrov, kot so strižne sile, kot notranjega trenja itd. in izpeljane pretočne indekse. Metoda ima tudi pomanjkljivosti, in sicer je časovno potratna in zahteva ogromno količino vzorcev. S to metodo pridobimo veliko število podatkov, ki jih težko povežemo s pretočnostjo prahov (13, 17).

1.3 PROUČEVANJE STISLJIVOSTI DELCEV

Medtem ko za merjenje pretočnih lastnosti obstajajo številne farmakopejske metode, je stisljivost zmesi bistveno težje ovrednotiti. Še težje pa je doseči primerljivost med rezultati, pridobljenimi z različnimi metodami. Stisljivost lahko razdelimo na dva izraza, in sicer: kompresibilnost in kompaktibilnost. Kompresibilnost opisuje zmožnost zmanjševanja prostornine ali poroznosti nasutja praška v matrični vdolbini ob delovanju zunanje sile. Kompaktibilnost pa pomeni sposobnost praška, da tvori mehansko močne kompakte po prenehanju delovanju sile. Ta lastnost je močno povezana s trdnostjo izdelanih tablet. Tako kompaktibilnost kot kompresibilnost praškov, lahko vrednotimo z različnimi matematičnimi modeli (13, 6).

Proces stiskanja poteka skozi več različnih stopenj. Ob nižji sili stiskanja, v začetni fazi tabletiranja, poteka **prerazporejanje delcev**, pri čemer so se manjši delci razporedili med večjimi. S tem se je povečala gostota zmesi v matrični vdolbini. Na prerazporejanje delcev v tej fazi vplivajo: porazdelitev velikosti delcev, površinske lastnosti ter njihova oblika. Način prerazporejanja delcev ima velik pomen, saj vpliva na število stičnih točk in posledično tudi na trdnost tablet. Ob povečanju sile stiskanja sledi naslednja stopnja in sicer **deformacija zaradi elastičnih sprememb**. Gre za reverzibilno spremembo, pri čemer se delci po prenehanju sile ponovno vrnejo v prvotno obliko. Pri naslednji fazi, **plastični deformaciji**, do katere pride ob nadalnjem povečanju sile, pa govorimo o irreverzibilni spremembi. V tem primeru pride do preurejanja molekul znotraj trdnih delcev snovi in ti se po prenehanju sile ne vrnejo v prvotno obliko. Če nadaljujemo z večanjem

sile, se pojavi **lomljjenje oz. fragmentacija**. Na nivoju samega delca ti procesi potekajo zaporedno. Najprej pride do elastične, sledi ji plastična deformacija ter na koncu fragmentacija. Na nivoju zmesi z večkomponentno sestavo pa potekajo sočasno. Plastična deformacija ireverzibilno poveča stično površino med delci, lomljjenje delcev pa ustvarja čiste in gladke površine, ki so sposobne močnih povezav. Elastična deformacija, ki ni zaželena, po prenehanju sile teži k vzpostavitvi prvotne oblike, pri čemer povzroči nastanek defektov, kot sta tvorba kapič in laminacija. Deformacija nekaterih materialov v farmacevtski industriji ni odvisna samo od tlaka, ampak tudi časa stiskanja. Govorimo o materialih, ki so podvrženi viskoelastični deformaciji. Ko na elastične materiale apliciramo silo, se ti v trenutku deformirajo in se takoj po prenehanju sile vrnejo v prvotno stanje. Viskoelastični materiali pa se deformirajo postopoma ob dodajanju in odvzemanju sile (2,5,18,19).

1.3.1 Kompresibilnost

Za proučevanje kompresibilnosti uporabljamo več različnih modelov. Najbolj pogosta pa sta Heckel-ov in Walker-jev model. Heckel – ov model proučuje zmanjševanje poroznosti v odvisnosti od tlaka stiskanja. Enačba 4, na kateri temelji Heckel-ov model, predpostavlja zmanjševanje poroznosti med stiskanjem po kinetiki 1. reda (20).

$$-\ln \varepsilon = (1/(1-D)) = K * P + A \quad (\text{Enačba 4})$$

ε ...poroznost tablete $(1/(1-D))$

K ...konstanta, dobljena iz naklona premice v diagramu

D ...relativna gostota tablete

A ...konstanta, ki predstavlja presečišče premice z osjo y

P ...tlak stiskanja

Če imamo visoko konstanto K , pomeni, da se snov plastično deformira že pri nizkih tlakih stiskanja. Mejni tlak plastične deformacije (P_y) je recipročna vrednost konstante K kot prikazuje enačba 5 in predstavlja najmanjši tlak, pri katerem pride do plastične deformacije snovi med stiskanjem tablete (5).

$$P_y = 1/K \quad (\text{Enačba 5})$$

Walkerjev model prav tako opisuje plastičnost zmesi za tabletiranje, in sicer tako, da predpostavlja linearno odvisnost specifičnega volumna tablete od logaritmirane vrednosti tlaka stiskanja, kar opišemo z enačbo 6 (2, 21).

$$V' = w' * \log P + V_{sp}' \quad (\text{Enačba 6})$$

V' ...specifični volumen

w' ...Walkerjev koeficient oziroma naklon krivulje

V_{sp}' ...specifični volumen pri tlaku stiskanja 1 MPa.

w' nam poda delež zmanjšanja volumna ob povečanju tlaka stiskanja za 10 krat. Višji kot je Walkerjev koeficient, bolj je snov plastična oziroma kompresibilna (2, 21).

1.3.2 Kompaktibilnost

Z delovanjem različnih vezi se delci v kompaktu med seboj povezujejo. Mehanizmi, preko katerih poteka povezovanje delcev med seboj so (19, 22):

- mehansko zagozdenje,
- privlačne sile med delci,
- snovni in tekočinski mostički.

Ustrezna trdnost tablet je eden od nepogrešljivih parametrov pri njihovi izdelavi. Določimo jo z merjenjem sile, ki je potrebna za prelom tablete. Trdnost je odvisna od velikosti tablete, zato jo normaliziramo na njene dimenzije. To imenujemo natezna trdnost (σ_{NT}), ki jo izračunamo s pomočjo enačbe 7 (23).

$$\sigma_{NT} = (2 * F) / (\pi * d * H_l) \quad (\text{Enačba 7})$$

F ...trdnost tablete, ki je izražena kot sila, potrebna za lom tablete

H_l ...debelina tablete v nekem času po tabletiranju

d ...premer tablete

Največkrat kompaktibilnost zmesi za tabletiranje vrednotimo s kompaktibilnostnim profilom. Gre za diagram, kjer so prikazane natezne trdnosti tablet v odvisnosti od tlaka stiskanja tablet. Iz tega diagrama je možno izračunati naklon premice (C_p), ki predstavlja

merilo kompaktibilnosti zmesi za tabletiranje. Večja kot je vrednost naklona, bolj kompaktibilna je zmes za tabletiranje (24).

Po stiskanju snovi nastopi elastična relaksacija tablete zaradi elastične deformacije, do katere pride med stiskanjem zmesi. Elastična relaksacija je najbolj intenzivna v aksialni smeri. Ko tableta izstopi iz matrice, je relaksacija izražena še v radialni smeri. Elastično relaksacijo ovrednotimo z indeksom elastične relaksacije (*ER*). Izračunamo ga s pomočjo enačbe 8:

$$ER = 100 * (H_1 - H_0)/H_0 \quad (\text{Eqačba } 8)$$

H_0 ...debelina tablete, ko je zgornji pečat v najnižjem položaju

H_1 ...debelina tablete po določenem času po tabletiranju

Večji kot je *ER*, bolj je snov elastična, kar je v procesu tabletiranja nezaželeno (25).

1.4. TRDNE DISPERZIJE TEŽKO TOPNE UČINKOVINE S POROZNIMI POMOŽNIMI SNOVMI

Trdne disperzije (TD) so običajno sestavljene iz hidrofobne učinkovine in hidrofilnega ogrodja. V ogrodju, ki je lahko amorfno ali kristalno, je ZU dispergirana molekularno v obliki amorfnih ali kristalnih delcev (26).

Poznamo več metod izdelave TD in jih lahko v grobem razdelimo v tri skupine: metode taljenja, metode raztopljanja in ostale metode.

Metode taljenja potekajo pri povišani temperaturi, čemur sledi ohlajanje taline in na koncu še upraševanje produkta. **Metodo raztopljanja** lahko izvedemo na dva načina. Ena možnost je, da v organskem topilu raztopimo ZU in pomožno snov ter topilo odparimo pri znižanem tlaku, produkt pa uprašimo. Druga možnost je namenjena tistim primerom, ko je pomožna snov netopna. Pomožna snov ostane torej neraztopljena v topilu, učinkovina pa se adsorbira na površino delca oziroma porazdeli v njegove pore. Med **ostale metode** prištevamo metode taljenja z odparevanjem topila in metodo somletja (26, 27, 28, 29, 30).

Izdelava trdnih disperzij je uporabna tehnika za izboljšanje raztopljanja slabo topne ZU. Hitrost sproščanja ZU iz TD se poveča, kadar je velikost delcev ZU zmanjšana na molekularni nivo, močenje se izboljša. Te lastnosti so odvisne od same sestave ogrodja TD. Učinkovina je lahko prisotna v amorfni obliki, zato je njena intrinzična topnost večja. Ko se sistem raztopi, je ZU pogosto prisotna v obliku prenasičene raztopine. V primeru, da se učinkovina obori, predvidevajo, da nastane metastabilna polimorfna oblika, katere topnost je večja kot topnost najstabilnejše kristalne oblike (26, 27).

Polnjenje ZU v porozne materiale je univerzalni pristop za izboljšanje raztopljanja ZU. V članku so K. Adibkia in sodelavci dokazali, da se je trdna disperzija naproksena s krospovidonom in HPMC E4M bolje raztopljalja kot fizikalna zmes in čista ZU. V primeru TD se je v 60 min sprostilo 90% ZU, v primeru fizikalne zmesi ali čiste ZU pa približno 40% (31).

Trdne disperzije nimajo le dobrih lastnosti, ampak tudi nekaj slabosti. Gre za drage metode izdelave, saj se pri izdelavi uporablajo visoke temperature. Vključene so velike količine organskih topil, v proizvodnji je ponovljivost slaba in nastopijo lahko težave pri povečanju serije. Težave se pojavljajo tudi zaradi fizikalne in kemijske nestabilnosti in med shranjevanjem lahko pride do pretvorbe amorfne oblike ZU v kristalno (32).

1.4.1 Izdelava trdnih disperzij z mezoporoznimi nosilci – metoda z uporabo organskih topil

Pri tej metodi izdelave TD ZU najprej raztopimo v organskem topilu, nato tej raztopini dodamo porozni nosilec. Zaradi kapilarnega vleka se pore napolnijo z raztopino, molekule ZU difundirajo v pore in se adsorbirajo na stene por. V končni fazi topilo odfiltriramo ali centrifugiramo ter trdne delce posušimo (33, 34). Novejši ter industrijsko uporabni metodi sta odparevanje topila pri znižanem tlaku in sušenje z razprševanjem. Pri teh tehnikah omočimo porozni nosilec z raztopino učinkovine ter pri povišani temperaturi topilo odstranimo (35).

Uporaba poroznih nosilcev za izdelavo TD predstavlja alternativo, saj lahko izdelamo stabilen dostavni sistem z amorfno učinkovino (36). Razlog tako stabilnemu sistemu lahko pripisemo temu, da so mezoporozni silikati kot najpomemnejši porozni nosilci zelo dobro fizikalno stabilni, tudi pri povišani relativni zračni vlagi in temperaturi (37). Pri teh materialih je pomembno izpostaviti nekaj značilnosti, kot sta velika specifična površina in

velik volumen por, kamor se ZU lahko adsorbira (33). Mezoporozne silikate, delimo na urejene in neurejene porozne silikate. Med neurejene silikate spadajo kalcijev silikat (Florite[®]), SiO₂ (Syloid[®], Sylysia 350) in magnezijev aluminometasilikat (Neusilin[®]). Že samo ime, neurejeni porozni silikati, nam pove, da gre za porozne silikate, ki imajo široko porazdelitev velikosti por. Ti materiali so komercialno dostopni in jih uporabljamo v farmaciji kot pomožne snovi in v prehranski industriji (36, 38). Urejeni porozni silikati, kot so npr.: SBA-15 (Santa Barbara amorphous type material) in MCM-41(Mobil composition of Matter), imajo zelo uniformno strukturo por z ozko porazdelitvijo velikosti ter strogo geometrijsko urejenostjo (36, 39).

Ali lahko iz trdnih disperzij težko topnih zdravilnih učinkovin s porozno siliko izdelamo tablete, iz katerih se učinkovina razaplja z enako kinetiko kot iz samega praška, je odvisno od lastnosti teh praškov. V literaturi o tem skoraj ni podatkov. H. Takeuchii in sodelavci so se v članku lotili priprave TD iz porozne siliko (Sylysia 350) in indometacina. Pripravili so več vrst tablet, nekatere so bile iz delcev fizikalne zmesi, nekatere pa iz delcev trdne disperzije. V tej študiji so poskušali pripraviti tablete s hitrim razapljanjem, ki bi doseglo enako stopnjo razapljanja kot delci trdne disperzije in visoko natezno trdnostjo. Ocenjevali so tudi kompaktibilnost teh disperzij. Rezultati so pokazali, da je natezna trdnost tablet iz delcev TD bistveno višja od natezne trdnosti tablet iz delcev fizikalne zmesi (40). Raziskave, ki bi proučevale pretočne lastnosti trdnih disperzij s porozno siliko in kompresibilnost tovrstnih praškov, v literaturi še niso objavljene.

2. NAMEN DELA

Namen magistrske naloge je izdelati fizikalne zmesi in trdne disperzije naproksena s tremi poroznimi pomožnimi snovmi (Syloid, Sylysia in Neusilin) ter določiti njihovo pretočnost in stisljivost. Z izdelavo trdnih disperzij želimo poleg izboljšanja raztopljanja v vodi težko topne učinkovine, izboljšati tudi njene pretočne lastnosti in stisljivost.

Skušali bomo oceniti ali se pretočne lastnosti in stisljivost med fizikalno zmesjo in trdno disperzijo razlikujejo ter ugotoviti ali se pretočnost in stisljivost pripravljenih vzorcev razlikujeta glede na uporabljeno pomožno snov.

V magistrski nalogi bomo uporabili razne metode, s pomočjo katerih bomo izmerili pretočne lastnosti in stisljivost zmesi. Za določitev pretočnih lastnosti bomo izračunali Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje ter določili nasipni kot in pretočni čas.

Stisljivost zmesi bomo določevali s stiskanjem tablet. Na tabletirki na udarec bomo povečevali tlak stiskanja in izdelane tablete kasneje ovrednotili tako, da jih bomo stehtali, izmerili njihove dimenzije ter trdnost. Pred tabletiranjem bomo še izmerili pravo gostoto zmesi s pomočjo helijevega piknometra, ki je potrebna za izračun kompresibilnosti. Iz dobljenih vrednosti bomo s pomočjo izračunov določili kompresibilnost in kompaktibilnost zmesi. Uporabili bomo Heckel-ov koeficient, Walker-jev koeficient, indeks elastične relaksacije ter natezno trdnost.

Z uporabo naštetih metod bomo ocenili ali so izdelane trdne disperzije primerne za direktno tabletiranje.

3. EKSPERIMENTALNO DELO

3.1 MATERIALI

Modelna učinkovina:

- Naproksen (Lex d.o.o. Portorož)

Pomožne snovi:

- Silicijev dioksid Syloid 244 FP EU (Grace Gmb H, Nemčija)
- Silicijev dioksid Sylisia 350® (Fuji Sylisia Chemical Ltd., Japonska)
- Porozen magnezijev aluminometasilikat Neusilin® (fuji Chemical Industry Ca. LTD, Japonska)
- Magnezijev stearat (Ligastar MG700, Peter Greven, Nemčija, antiadheziv, drsilo)

Topilo:

- Etanol, (Merck, Nemčija)

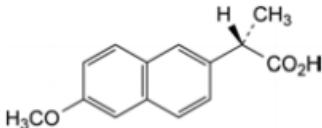
Laboratorijski pribor:

- Steklovina (čaše, merilni valj, bučke za rotavapiranje, čolnički za tehtanje, lij,..)
- Parafilm (Pechiney Chichago, USA)
- Štoparica

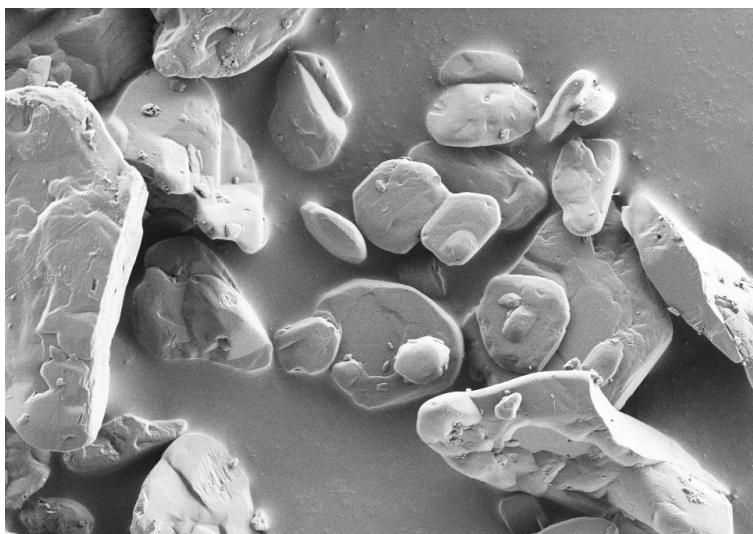
3.1.1 Modelna učinkovina

NAPROKSEN je nesteroidni antirevmatik s protivnetnim in protibolečinskim delovanjem (41). Osnovni podatki naproksena so v preglednici IV.

Preglednica IV: Osnovni podatki naproksena.

IUPAC kemijsko ime	(2S) -2- (6-metoksinaftalen-2-il) popanojske kisline (42).
Strukturna formula	 (42)
Molekulska masa	230,3 g/mol (42)
Tališče	154°C – 158°C (42)

Farmakopeja opisuje naproksen, ki je prikazan na sliki 3, kot bel ali skoraj bel kristalen prah. Je praktično netopen v vodi, topen je v etanolu (96%) in v metanolu. Topi se v maščobah in pri visokih pH-jih. Uporabljam ga za zmanjšanje bolečine, vročine in vnetja. Obolenja pri katerih želimo doseči protivnetno in/ali protibolečinsko delovanje so: vnetne revmatske bolezni, degenerativne revmatske bolezni, zunaj sklepne revmatske bolezni in s kristali povzročeni artritis (41, 42).



Slika 3: Prikaz delcev naproksena s pomočjo posnetka s SEM.

3.1.1.1 Farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti naproksena

Glavni mehanizem delovanja naproksena je zaviranje encima ciklooksigenaze (COX). Ta encim sodeluje pri tvorbi prostaglandidov. Posledično se koncentracija prostaglandidov v različnih telesnih tekočinah in tkivih zmanjšuje. Naproksen zavira tako COX-1 kot tudi COX-2 in kaže gastrointestinalne stranske učinke (43). Kot nesteroidni antirevmatik zavira agregacijo trombocitov. Naproksen ne vpliva na normalno delovanje ledvic (44).

Naproksen se dobro absorbira iz prebavil. Največje serumske koncentracije doseže po 2 do 4 urah in te naraščajo z velikostjo odmerka. Zaradi močne vezave na plazemske beljakovine, volumen porazdelitve znaša le 0,9 l/kg telesne mase. Biološka razpolovna doba, ki je 12 – 15 ur, ni odvisna od koncentracije naproksena v serumu ter od odmerjanja. Naproksen se presnavlja v jetrih in se skoraj v celoti izloči skozi ledvice. Predsistemsко se ne presnavlja. 60% ZU se izloči predvsem v obliki konjugatov z glukuronsko kislino, manj kot 10% pa se je izloči nepresnovljene. Preostanek je podvržen demetilaciji v jetrih (44).

3.1.2 Pomožne snovi

3.1.2.1 Porozni nosilec silicijev dioksid Syloid 244

Gre za bel, suh in mikroniziran amorfni prašek z visoko poroznostjo. Njegova struktura por je neurejena in ima veliko specifično površino, ki je $314 \text{ m}^2/\text{g}$. Povprečni premer por znaša 19 nm, povprečna velikost delcev je $5,5 \mu\text{m}$, gostota pa $96,1 \text{ kg/m}^3$. V farmaciji je uporaben predvsem zaradi odlične kompatibilnosti z ZU, dobrih sušilnih lastnosti in s tem povezano večjo stabilnostjo ZU, ki so občutljive na vlago. Syloid omogoča hitrejše sproščanje ZU in visoko absorpcijsko sposobnost za ZU (45, 46, 47).

3.1.2.2 Porozni nosilec silicijev dioksid Sylysia 350

Je suh, bel in mikroniziran amorfni prašek z visoko poroznostjo. Ima veliko specifično površino, ki znaša $277,5 \text{ m}^2/\text{g}$. Njegova struktura je neurejena. Povprečna velikost delcev znaša od $3,1$ do $20 \mu\text{m}$, povprečen premer por pa 25 nm. V farmaciji se uporablja za izboljšanje pretočnih lastnosti in stisljivosti prahov pri procesu tabletiranja in za izdelavo TD. Uporablja se tudi v prehranski industriji kot aditiv za preprečevanje aglomeracije (48, 49, 50, 51).

3.1.2.3 Mezoporozni silikatni nosilec Neusilin® US2

Neusilin® US2 je amorfni granulat s porozno strukturo in je bele barve. Njegova kemijska formula je $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 1.7\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. Kemijsko se imenuje magnezijev

aluminometasilikat. Povprečna premer por znaša 15 nm, granule, ki so okrogle oblike, so velike od 44 do 177 μm , specifična površina pa znaša $300 \text{ m}^2/\text{g}$. Neusilin je praktično netopen v vodi, pH 4% vodne raztopine je 7,4. To kaže na njegove nevtralne lastnosti. Zaradi njegovih fizikalno-kemijskih lastnosti, ga uporabljamo kot pomožno snov pri direktnem tabletiranju, za preprečevanje zlepljenja hidroskopnih praškov, za izboljšanje pretočnih lastnosti, kot antacid in stabilizator. Neusilin je komercialno dostopen in je na voljo v različnih oblikah, ki se med seboj razlikujejo po obliki delcev, nasipni gostoti, vsebnosti vode in pH suspenzije (52).

3.2 APARATURE

- analizna tehnica Sartorius AX224 (220g, 0,1 mg), Nemčija
- analizna tehnica Mettler Toledo AG 245, Švica
- rotacijski vakuumski uparjevalnik, ki je sestavljen iz več delov (vodna kopel B-480 Büshi, Švica, rotavapor R-114, Büshi, Švica, vakumska črpalka Vac V-500 Büshi, Švica, vodni povratni hladilnik Büshi, Švica, Vacuum controller B-721, Büshi, Švica)
- lij za določanje pretočnosti po Ph.Eur.
- naprava za določevanje zbitega volumna (Vom Kel model 50-1100, ZDA)
- laboratorijski 3D mešalnik (Bioengineering Inversina, Švica)
- laboratorijski sušilnik SP-45 (Kambič laboratorijska oprema, Slovenija)
- helijev piknometer (AccuPye 1330, Micromeritics, ZDA)
- vrstični elektronski mikroskop SEM (Supra 35 VP, Carl Zeiss, Nemčija)
- tabletirka na udarec (Kilian SP300, IMA, Nemčija)
- mikrometer, serija 109-137, Mitutoyo, Japonska (0-25 mm, 0,01mm)
- naprava za merjenje trdnosti (VK 200, Vankel Vanderkamp, ZDA)

3.3 METODE DELA

3.3.1 *Priprava fizikalnih zmesi*

Pripravili smo različne zmesi pomožnih snovi in naproksena v razmerju 1:1. Ko smo v lonček natehtali učinkovino in pomožno snov v razmerju 1:1, je bil ta zapolnjen približno do polovice. Končna masa zmesi je znašala 800 mg. Lonček smo postavili v mešalnik s posebnim tridimenzionalnim gibanjem ter mešali 15 min s hitrostjo 60 obratov na minuto. Posebej smo pripravili še fizikalne zmesi z dodatkom 1 % magnezijevega stearata. To smo storili tako, da smo enko kot prej, natehtali naproksen in pomožno snov v razmerju 1:1 ter mešali. Po 10 min mešanja smo dodali še magnezijev stearat in mešali še 5 min.

3.3.2 *Priprava trdnih disperzij*

Trdne disperzije (TD) smo pripravljali z metodo odparevanja topila pri znižanem tlaku. V 200 ml bučko z okroglim dnom za rotavapiranje, smo najprej natehtali 4 g naproksena in ga raztopili v 200 ml etanola. Ko se je vsa učinkovina raztopila, smo dodali še 4 g pomožne snovi. Pomožna snov se ne raztopi in dobimo suspenzijo. Bučko s tako pripravljenim vzorcem smo namestili na rotacijski vakuumski uparjevalnik s pomočjo katerega smo odparili topilo. Bučka se je vrtela s frekvenco 50 obratov/min, vodna kopel pa je bila termostatirana na približno 50°C. Postopoma smo zniževali tlak in prišli do končnega tlaka, 10 mbar. Kljub temu, da je bila TD na videz suha, smo jo pri končnem tlaku sušili še 30 min. Tako pripravljeno TD smo sušili v sušilniku 24 ur na 35 °C, da bi izhlapelo še preostalo topilo v vzorcu.

3.3.3 *Merjenje pretočnih lastnosti*

3.3.3.1 *Pretočni čas*

Meritve smo izvedli tako, da smo se ravnali po predpisih Ph. Eur. 8th Ed. v poglavju 2.9.16 Flowability. Uporabili smo stekleni lij ustreznih dimenzij, ki so predpisane in ga postavili nad podlago. Pod lij, na pult smo postavili list papirja. Liju smo zaprli dno s plastično kartico in stehtan vzorec vsuli v lij. Ko smo imeli vzorec v liju in je bil ta poravnан, smo plastično kartico na dnu odmaknili in začeli meriti čas, dokler ni vzorec v celoti stekel skozi lij. Vsak vzorec smo pomerili trikrat. Pri tej metodi smo želeli dobiti čas, v katerem vzorec steče skozi lij. Rezultate smo podali v sekundah in desetinkah sekunde na 100 g. Po vsaki meritvi, smo lij umili z vodo in etanolom in ga pred ponovno uporabo posušili s sušilnikom.

3.3.3.2 Nasipni kot

To metodo smo izvedli sočasno s pretočnim časom. Ko je prah stekel skozi lij, smo izmerili premer in višino nastalega stožca in s pomočjo enačbe 1, ki je bila predstavljena že v uvodnem delu, izračunali nasipni kot.

3.3.3.3 Določevanje Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja

Pripravljenim zmesem smo določevali nasipno in zbito gostoto tako, da smo v plastični 50 ml valj natehtali toliko vzorca, da je bil nasipni volumen 50 mL ter valj pokrili s parafilmom. Tako pripravljen valj smo nato namestili na napravo za merjenje zbitega volumna, kjer smo valj stresali s 1250 udarci. Po končanem stresanju smo odčitali zbiti volumen na 0,5 ml natančno. To smo ponavljali tako dolgo, dokler ni bil zbiti volumen 3 krat ponovljiv. Iz dobljenih podatkov o zbitem in nasipnem volumnu ter masi smo s pomočjo enačb (enačba 2, 3), ki so predstavljene v uvodnem poglavju, izračunali nasipno in zbito gostoto ter Hausnerjevo razmerje in Carrov indeks.

3.3.4 Merjenje prave gostote

Vsem izdelanim fizikalnim zmesem, TD in pomožnim snovem (Sylloid, Sylisia in Neusilin) smo izmerili pravo gostoto s pomočjo helijevega piknometra. To smo izvedli tako, da smo v prazno kalibrirano celico natehtali posamezni vzorec in pomerili. Vsako meritev smo ponovili 3 krat in tako dobili povprečno vrednost prave gostote za vsako zmes. To analizo smo izvedli zato, ker smo potem potrebovali ta podatek za izračune poroznosti pri določanju stisljivosti.

3.3.5 Morfologija delcev (SEM)

Trdnim disperzijam, pomožnim snovem in naproksenu smo s pomočjo vrstično elektronske mikroskopije (SEM) proučevali morfologijo delcev. Vzorce smo analizirali tako, da smo jih nalepili na dvostranski ogljikov lepilni trak in jih posneli s SEM pri napetosti 1 kV.

3.3.6 Vrednotenje stisljivosti

Vse pripravljene zmesi in pomožne snovi smo skušali stisniti v tableto. Za tabletiranje smo uporabili tabletirko na udarec. Uporabili smo okrogel pečat s premerom 12 mm in ravno površino brez zaobljenega roba. Tabletirali smo v ročnem načinu. Zaradi majhne količine mase vzorca smo za vsako tableto sproti natehtali tabletno maso, ki je bila v našem primeru 300 mg in jo vsuli v matrično vdolbino. Iz istega razloga smo dobili tudi malo število tablet, in sicer 6 ali 7 tablet iz posamezne serije praška. S spodnjim pečatom smo nastavili

neko pravilno lego kateri smo približevali zgornji pečat za stiskanje. S premikanjem položaja zgornjega pečata pa smo nastavili najnižjo silo stiskanja do nastanka tablete, ki je bila v našem primeru za vse zmesi povprečno 4,0 kN in nato postopoma višali silo stiskanja za 0,5 kN do najvišje sile stiskanja, ki je bila povprečno 16 kN. Vsako tableto smo označili z zaporednimi številkami in jih na koncu stehtali z analitsko tehnicco, si izpisali silo zgornjega in spodnjega pečata, odmik zgornjega in spodnjega pečata ter silo izmeta. Stisniti nam je uspelo le pomožno snov Neusilin in vse zmesi, ki smo jih naredili s to pomožno snovjo.

Po končanem stiskanju smo tablete dali v eksikator s silikagelom in jih tam pustili 24 ur. Nato smo jim izmerili debelino in premer z mikrometrom na 0,005 milimetra natančno. Na koncu smo pomerili še trdnost teh tablet z napravo za merjenje trdnosti.

Stisljivost smo določevali zmesem s pomožno snovjo Neusilin in sami pomožni snovi Neusilin. Kompresibilnost smo določili z Walkerjevo in Heckel-ovo analizo. Mehanske lastnosti smo določili s kompaktibilnostnim profilom, z indeksom elastične relaksacije pa smo določili elastičnost zmesi. S pomočjo vrednotenja tablet in parametrov tabletiranja smo iz enačb 4, 5, 6, 7 in 8, ki so navedene že v uvodnem poglavju, dobili rezultate o stisljivosti. Pri vrednotenju stisljivosti so nam pomagali tudi narisani diagrami, ki smo jih dobili iz izračunanih vrednosti.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 PRETOČNE LASTNOSTI

Pretočne lastnosti smo izmerili s tremi različnimi metodami, in sicer z nasipnim kotom, pretočnim časom ter izračunom Hausnerjevega razmerja oziroma Carrovega indeksa. Pretočne lastnosti proučevane zdravilne učinkovine naproksen spadajo v kategorijo zelo, zelo slabo pretočne. Ob dodatku katerekoli pomožne zmesi, bodisi Syloid, Sylysia ali Neusilin, se mu pretočne lastnosti izboljšajo. Rezultat je pričakovani, saj so pretočne lastnosti vseh treh pomožnih snovi boljše kot pri ZU. V preglednici V so podane pretočne lastnosti za vse zmesi s Syloidom, učinkovino naproksen ter za samo pomožno snov Syloid. Opazimo lahko, da rezultati različnih metod za določanje pretočnih lastnosti med seboj niso popolnoma primerljivi. Če vrednotimo pretočne lastnosti snovi z metodo Hausnerjevega razmerja in Carrovega indeksa, opazimo, da spadata Syloid in Syloid z dodatkom Mg-stearata v skupino zmesi s slabimi pretočnimi lastnostmi. Ob dodatku naproksena se pretočne lastnosti pomožne snovi Syloda poslabšajo, kar je smiselno, saj ima naproksen veliko slabše pretočne lastnosti kot pomožna snov. Ob pretvorbi iz fizikalne zmesi v trdno disperzijo pretočne lastnosti preidejo iz zelo slabo pretočnih v zelo, zelo slabo pretočne lastnosti, kar je nepričakovano.

V primeru nasipnega kota, pa spada Syloid v skupino snovi z zmernimi pretočnimi lastnostmi, ko mu dodamo Mg stearat, se te izboljšajo in dobimo dobre pretočne lastnosti. Ko dodamo naproksen, je tukaj prav tako vidno, da se pretočne lastnosti nekoliko poslabšajo in preidejo v kategorijo sprejemljivih in zmernih. Razlika v primerjavi s HR in CI pa je v tem, da se v primeru nasipnega kota pretočne lastnosti pri pretvorbi iz fizikalne zmesi v trdno disperzijo izboljšajo iz sprejemljivih v zmerne, kar je bolj pričakovani rezultat. Tudi pri pretočnem času je moč opaziti izboljšanje pretočnih lastnosti ob dodatku Mg-stearata v vseh primerih, kar je pričakovani rezultat. Mg- stearat spada namreč med drsila in prava količina njegovega dodatka bi izboljšala pretočne lastnosti praškov. Vedno, ko zmesi dodamo magnezijev stearat, je pretočni čas krajsi, kar nakazuje na to, da so pretočne lastnosti boljše. Rezultati vodijo v enake zaključke kot v primeru merjenja nasipnega kota.

Preglednica V: Prikazuje rezultate pretočnih lastnosti, dobljenih z različnimi metodami za merjenje pretočnih lastnosti pomožne snovi Syloid, vseh zmesi Sylorda in ZU naproksen.

	Nasipna gostota (g/ml)	Zbita gostota (g/ml)	Hausnerjevo razmerje	Carrov indeks (%)	Nasipni kot (°)	Pretočni čas (s/100 g)
Naproksen	0,265	0,518	1,95	48,8	/	/
Syloid	0,081	0,115	1,43	30,0	37,9	396
Syloid + 1% Mg stearat	0,086	0,121	1,41	29,1	32,7	157
Fizikalna zmes (Syloid:Naproksen=1:1)	0,133	0,207	1,56	35,9	42,4	1196
Fizikalna zmes (Syloid:Naproksen=1:1 +1% Mg stearat)	0,133	0,213	1,60	37,5	38,7	343- 461
Trdna disperzija (Syloid:Naproksen=1:1)	0,162	0,266	1,64	38,9	38,0	677
Trdna disperzija (Syloid:Naproksen=1:1 +1% Mg stearat)	0,163	0,265	1,63	38,7	36,6	301

Preglednica VI predstavlja rezultate pretočnih lastnosti, dobljenih z različnimi metodami za merjenje pretočnosti pomožne snovi Sylysia, vseh zmesi s Sylysiom in ZU naproksen. Tudi v tem primeru lahko rečemo, da rezultati med metodami niso popolnoma primerljivi. Pri izračunu HR in CI, opazimo, da ima pomožna snov Sylysia slabe pretočne lastnosti, ki se ji izboljšajo v sprejemljive, ko ji dodamo Mg – stearat. Kadar pomožni snovi dodamo naproksen, se tudi v primeru te pomožne snovi pretočne lastnosti poslabšajo in preidejo v kategorijo zelo slabih pretočnih lastnosti. Razlik med fizikalno zmesjo in trdno disperzijo ni. V obeh primerih ostanejo pretočne lastnosti zelo slabe.

Pregled rezultatov določanja nasipnega kota, vodi v nekoliko drugačne zaključke. Sama pomožna snov Sylysia ima dobre pretočne lastnosti, Sylysia z Mg-stearatom pa celo odlične pretočne lastnosti. Tudi v tem primeru vidimo, da se pretočnost poslabša ob dodatku naproksena. Če primerjamo fizikalno zmes in TD brez Mg-stearata, vidimo, da so pretočne lastnosti boljše v primeru TD. Ob dodatku Mg-stearata, se v obeh primerih, tako pri fizikalni zmesi, kot pri TD, pretočne lastnosti izboljšajo. Razlike med fizikalno zmesjo in TD z Mg-stearatom pa ni.

Iz pretočnih časov je vidno, da dodatek Mg stearata povsod izboljša pretočnost. Tudi kadar pretvorimo fizikalno zmes v TD, se pretočne lastnosti izboljšajo, saj je čas krajši pri TD.

Preglednica VI: Prikazuje rezultate pretočnih lastnosti, dobljenih z različnimi metodami za merjenje pretočnih lastnosti naproksena pomožne snovi Sylysia in vseh zmesi Sylysie.

	Nasipna gostota (g/ml)	Zbita gostota (g/ml)	Hausnerjevo razmerje	Carrov indeks (%)	Nasipni kot (°)	Pretočni čas (s/100 g)
Naproksen	0,265	0,518	1,95	48,8	/	/
Sylysia	0,075	0,108	1,43	30,0	33,7	299
Sylysia + 1% Mg stearat	0,093	0,124	1,33	25,0	30,1	83
Fizikalna zmes (Sylysia:Naproksen=1:1)	0,136	0,209	1,53	34,8	44,0	583 -761
Fizikalna zmes (Sylysia:Naproksen=1:1 +1% Mg stearat)	0,135	0,205	1,52	34,1	34,8	302
Trdna disperzija (Sylysia:Naproksen=1:1)	0,161	0,241	1,50	33,3	38,7	401
Trdna disperzija (Sylysia:Naproksen=1:1 +1% Mg stearat)	0,177	0,261	1,48	32,4	32,7	297

Preglednica VII prikazuje rezultate pretočnih lastnosti, dobljenih z različnimi metodami za merjenje pretočnih lastnosti naproksena, pomožne snovi Neusilin in njunih zmesi. V tem primeru imamo pomožno snov, ki ima od vseh treh pomožnih snovi, ki smo jih uporabili, najboljše pretočne lastnosti. Tudi v tem primeru ne moremo reči, da so analize pretočnosti med seboj popolnoma primerljive. Iz rezultatov HR in CI za Neusilin in Neusilin z Mg stearatom je razvidno, da gre za dobre pretočne lastnosti, ki se seveda poslabšajo, ko mu dodamo naproksen. Vendar ima fizikalna zmes pričakovano slabše pretočne lastnosti kot trdna disperzija.

Pri analizi nasipnega kota dobimo take rezultate pretočnosti, da lahko opredelimo vse zmesi, razen naproksena, kot odlične. Kljub temu, da spadajo vse v isto kategorijo odlično pretočnih zmesi, so pretočne lastnosti trdne disperzije v primerjavi s fizikalno zmesjo boljše. Tudi dodatek Mg stearata izboljša pretočne lastnosti zmesi.

Pretočni časi so izredno kratki v primerjavi z ostalimi zmesmi pomožnih snovi. Iz tega sklepamo, da gre za zmesi z zelo dobrimi pretočnimi lastnostmi. Zaključki pri tej analizi so enaki kot pri analizi nasipnega kota. Pretvorba fizikalne zmesi v trdno disperzijo kaže, da se pretočne lastnosti izboljšajo. Ob dodatku Mg-stearata kateri koli zmesi se pretočnost izboljša, kar je pričakovano.

Mg-stearat glede na HR in CI malce poslabša pretočne lastnosti pri Neusilinu, česar prej ni bilo opaziti. Verjetno zato, ker je Neusilin že sam po sebi tako dobro pretočen, da uvedba majhnih delcev (kljub temu, da je to antiadheziv/lubrikant) malo pokvari pretok snovi.

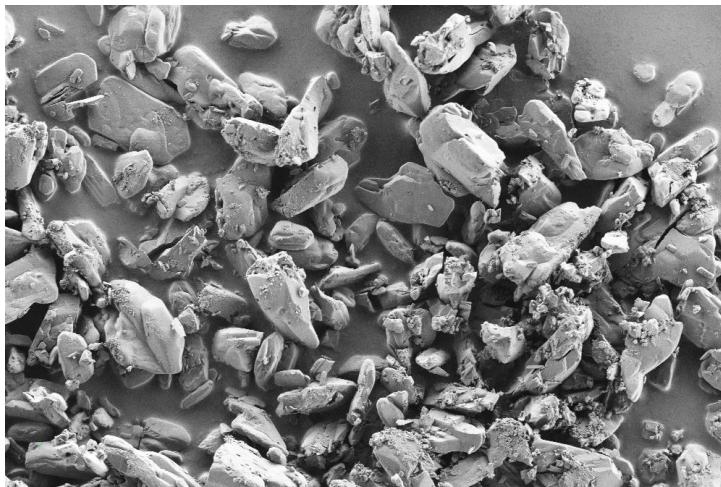
Vgradnja ZU v TD kot alternativa fizikalni zmesi se izkaže za dobro potezo. TD sicer niso tako dobro pretočne kot samostojni mezoporozni nosilci, so pa pretočne lastnosti pri vseh TD načeloma boljše kot pri fizikalnih zmeseh. To je malo odvisno tudi od metode. Pri pretočnem času so razlike večje, pri HR/CI manjše. V nekaterih primerih nam rezultati pokažejo, da je pretočnost fizikalnih zmesi boljša od TD. Pričakovali bi, da bo učinkovina naložena v pore trdne disperzije, bistveno manj poslabšala pretočne lastnosti trdne disperzije, kot je to v primeru fizikalne zmesi. Predpostavimo lahko, da je 50 % vsebnost učinkovine v disperziji presegla kapaciteto por ter, da se učinkovina porazdeljuje tudi na površini delcev pomožne snovi. Verjetno je dovolj že 10-20% zdravilne učinkovine na površini delca, da povzroči, da se bo delec obnašal bolj kot ZU in ne kot pomožna snov.

Preglednica VII: Prikazuje rezultate pretočnih lastnosti, dobljenih z različnimi metodami za merjenje pretočnih lastnosti naproksena pomožne snovi Neusilin in vseh zmesi Neusilina.

	Nasipna gostota (g/ml)	Zbita gostota (g/ml)	Hausnerjevo razmerje	Carov indeks (%)	Nasipni kot (°)	Pretočni čas (s/100 g)
Naproksen	0,265	0,518	1,95	48,8	/	/
Neusilin	0,192	0,214	1,12	10,6	16,7	35
Neusilin + 1% Mg stearat	0,187	0,213	1,14	12,2	17,5	27
Fizikalna zmes (Neusilin:Naproksen=1:1)	0,253	0,337	1,33	25,0	29,2	30
Fizikalna zmes (Neusilin:Naproksen=1:1 +1% Mg stearat)	0,241	0,348	1,43	30,5	24,5	15
Trdna disperzija (Neusilin:Naproksen=1:1)	0,254	0,317	1,25	19,9	20,3	18
Trdna disperzija (Neusilin:Naproksen=1:1 +1% Mg stearat)	0,257	0,327	1,27	21,3	14,0	16

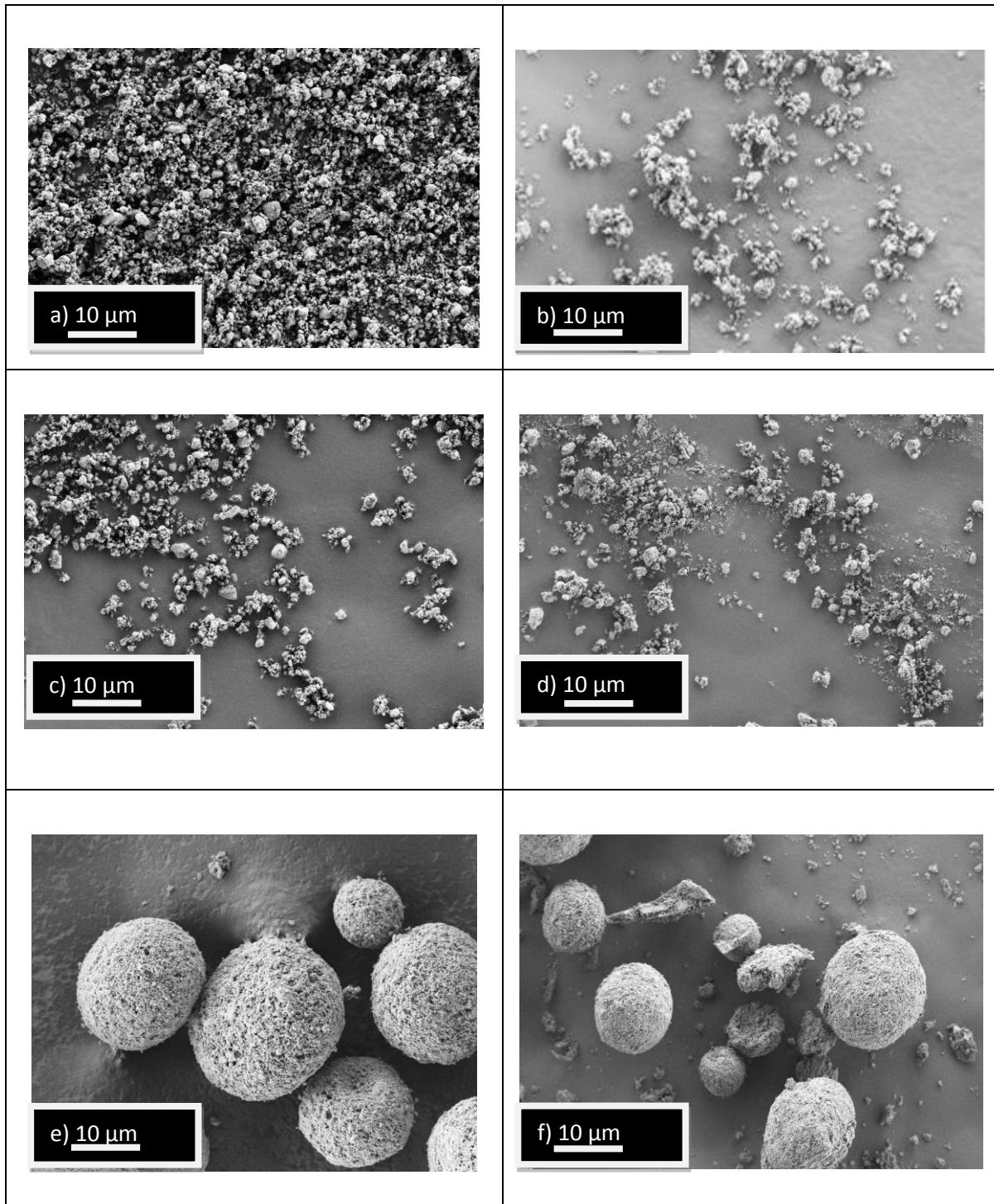
4.2 MORFOLOGIJA DELCEV

Pri tej analizi smo dobili posnetke naproksena, Neusilina, Syloida, Sylysie, ter trdnih disperzij z vsemi tremi pomožnimi snovmi. Slika 4 prikazuje delce naproksena. Vidimo, da gre za delce nepravilnih oblik z ostrimi robovi. Takšni delci imajo slabe pretočne lastnosti, saj se ti med seboj zatikajo in s tem slabšajo pretočnost.



Slika 4: Prikaz posnetka delcev naproksena, pridobljenega s pomočjo SEM.

Slika 5 prikazuje posnetke, na katerih lahko vidimo primerjavo med čisto pomožno snovjo in trdno disperzijo. Ti posnetki zelo dobro pojasnijo rezultate pretočnih lastnosti. Najboljše pretočne lastnosti dajejo veliki delci, ki so pravilnih, okroglih oblik. O dobrih pretočnih lastnostih lahko govorimo le pri Neusilinu. Iz slike vzorca te snovi je razvidno, da je Neusilin zaradi okroglih delcev verjetno najprimernejša pomožna snov za tabletiranje vgrajenega naproksena. Če primerjamo velikost delcev za samo pomožno snov in TD, se ta ni bistveno spremenila, iz česar lahko sklepamo, da se je večina ZU naložila v pore.



Slika 5: Elektronsko-mikroskopske slike praškastih vzorcev (a – Syloid, b – TD Syloid + naproksen, c – Sylysia, d – TD Sylysia + naproksen, e – Neusilin, f – TD Neusilin + naproksen)

4.3 PROUČEVANJE STISLJIVOSTI DELCEV

Stisljivost delcev nam je uspelo proučevati le na zmeseh z Neusilinom. Čiste ZU nismo mogli stisniti v tableto, ker se je lepila na pečate in je imela enostavno slabe pretočne lastnosti. Ob dodatku Syloida ali Sylysie se je pretočnost sicer izboljšala, vendar stiskanje tudi v tem primeru ni uspelo. Pri nizkih tlakih stiskanja tableta sploh ni nastala zaradi premajhne sile. Pri povečevanju tlaka pa je prišlo do laminacije tablet. Posledično tablet nismo mogli ovrednotiti in določiti stisljivosti delcev.

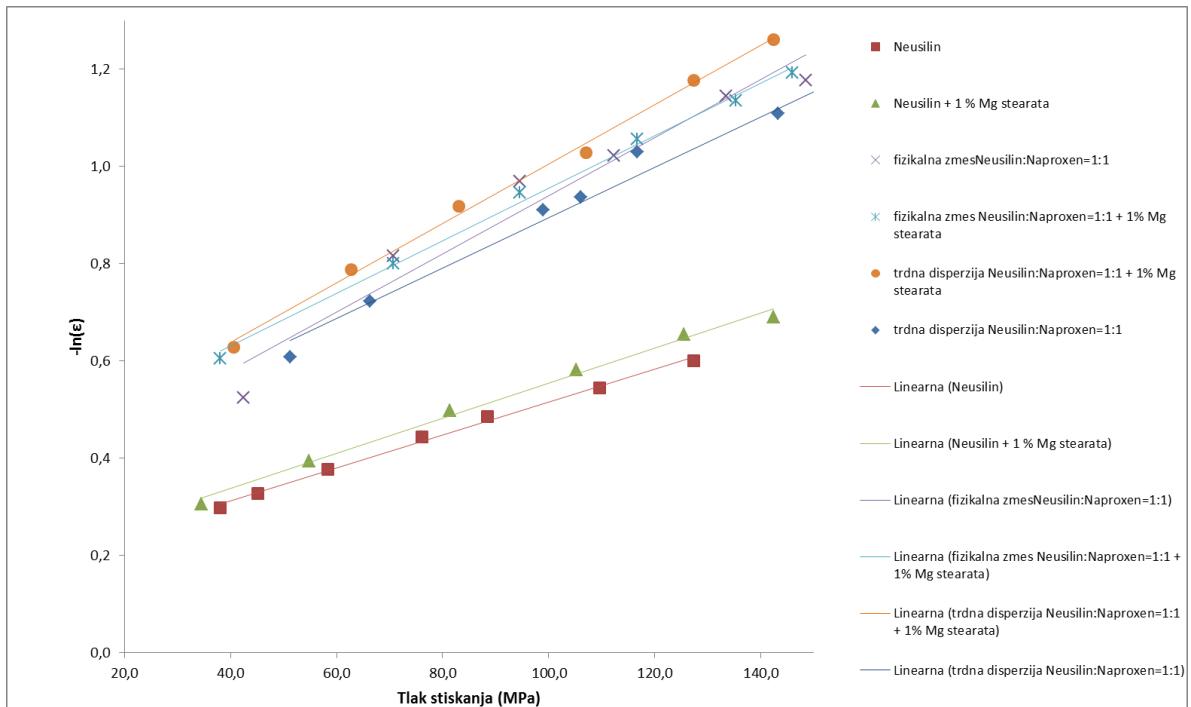
4.3.1 Kompresibilnost

Preglednica VIII med drugim podaja determinacijske koeficiente linearnosti (R^2). Ta nam pokaže, kolikšen del celotne variance odvisne spremenljivke je pojasnjen z linearno zvezo med odvisno in neodvisno spremenljivko. Visoke vrednosti tega koeficiente pomenijo visoko zanesljivost. Pri vseh primerih iz preglednice VIII je opazno, da imajo zelo visoko zanesljivost, razen pri fizikalni zmesi Neusilina in naproksena je zanesljivost nekoliko slabša, ki znaša 0,9508, kar je še vedno dokaj visoka zanesljivost.

Slika 6 prikazuje Heckel-ove profile različnih zmesi, ki smo jih stiskali s pomočjo tabletirke na ekscenter. Predstavlja zmanjševanje poroznosti tablet pod vplivom povečevanja tlaka stiskanja. Heckel-ov koeficient K je kazalnik sposobnosti plastične deformacije zmesi med stiskanjem. Višje vrednosti K pomenijo tudi večjo plastično deformacijo (2). Iz grafa je razvidno, da se dve zmesi, ki vsebujeta Neusilin obnašata bistveno drugače kot ostale. Zanju je značilno, da imata skozi celoten profil stiskanja bistveno višjo poroznost kot ostale zmesi za tabletiranje. Njun naklon oz. K je približno 2,5-krat manjši kot za vse ostale preizkušene zmesi, kar pomeni, da se Neusilin, bodisi z ali brez Mg-stearata obnaša bistveno manj plastično kot fizikalne zmesi ali TD z naproksenom. Iz slike 6 je torej razvidno, da lahko trdne disperzije ter fizikalne zmesi Neusilina in naproksena stisnemo do manjše poroznosti pri enakih tlakih kot pa samo pomožno snov Neusilin. Najbolj verjetni razlog temu je, da je naproksen bolj plastičen od Neusilina, zato njegova prisotnost, tako v TD, kot v fizikalni zmesi približno v enaki meri izboljša stisljivost Neusilina.

Primerjava med stisljivostjo zmesi brez magnezijevega stearata pokaže, da se fizikalna zmes naproksena stiska bolj plastično kot TD. Ob dodatku magnezijevega stearata pa se bolje stiska trdna disperzija naproksena v primerjavi s fizikalno zmesjo naproksena. Ob

tem moramo poudariti, da opažene razlike v plastičnosti med fizikalnimi zmesmi in TD, bodisi z ali brez Mg-stearata niso velike in bi se vse štiri zmesi v praksi podobno stiskale. S pretvorbo fizikalne zmesi v trdno disperzijo smo želeli pokazati, da se stisljivost znatno izboljša, vendar rezultati v našem primeru tega niso potrdili. Iz dobljenih rezultatov lahko povzamemo le, da se zmesi ob dodatku naproksena bolje stiskajo kot pa sam Neusilin.



Slika 6: Heckel-ov diagram, ki predstavlja zmanjševanje poroznosti tablet v odvisnosti od tlaka stiskanja za fizikalne zmesi in TD z Neusilinom.

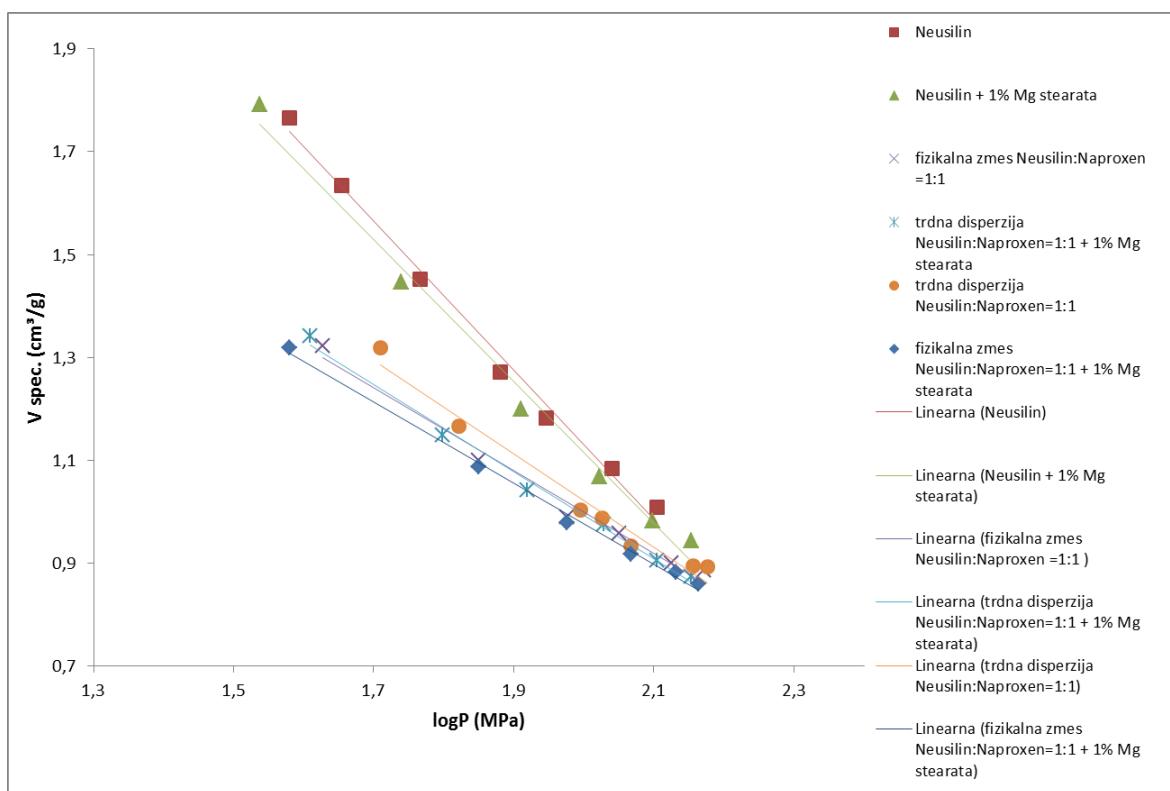
Preglednica VIII: Parametri fizikalne zmesi in TD z Neusilinom, dobljeni iz Heckel-ovega modela.

Zmes	K (1/MPa)	R ²	P _y (MPa)	P ₁ – P ₂ (MPa)
Neusilin	0,0034	0,9959	294	34-127
Neusilin + 1% Mg-stearata	0,0036	0,9939	278	34-142
Fizikalna zmes Neusilin:naproksen = 1:1	0,0060	0,9508	167	42-149
Fizikalna zmes Neusilin:naproksen = 1:1 + 1% Mg-stearata	0,0054	0,9960	185	38-146
Trdna disperzija Neusilin:naproksen = 1:1	0,0052	0,9732	192	51-150
Trdna disperzija Neusilin:naproksen + 1% Mg-stearata	0,0061	0,9965	164	41-142

V preglednici IX imamo podane determinacijske koeficiente linearnosti (R^2), ki v našem primeru kažejo visoko zanesljivost rezultatov. Slika 7 prikazuje Walkerjeve profile zmesi, ki smo jih uspešno tabletirali in predstavlja zmanjševanje specifičnega volumna s povečevanjem tlaka stiskanja. Walker-jev koeficient w' je podobno kot Heckelov koeficient kazalnik kompresibilnosti oziroma plastičnosti. Tudi tukaj velja, da višje kot so vrednosti w' , bolj je zmes plastična oziroma stisljiva (2). Iz grafa in preglednice IX je moč opaziti, da se dve zmesi nekoliko razlikujeta od ostalih. Gre za Neusilin in Neusilin 1% Mg-stearata, pri katerih sta vrednosti w' kar 2-krat višji v primerjavi z ostalimi zmesmi. To pomeni, da so ostale zmesi slabše stisljive v primerjavi z Neusilinom in Neusilinom 1% Mg-stearata. Rezultati Walker-jeve analize torej kažejo, da je sam Neusilin najbolj stisljiv. Z dodatkom naproksena se mu plastičnost in s tem tudi stisljivost bistveno zmanjša. Razlike med opaženo stisljivostjo med TD in fizikalnimi zmesmi sicer niso znatne in TD ter fizikalne zmesi se podobno stiskajo. Iz Walkerjevih koeficientov je razvidno, da so ti

nekoliko višji pri trdnih disperzijah kot pri fizikalnih zmesih in s tem lahko potrdimo, da se trdne disperzije stiskajo nekoliko bolje od fizikalnih zmesi. V vseh primerih prav tako opazimo, da dodatek magnezijevega stearata nekoliko poslabša stisljivost.

Zanimivo je, da so si rezultati po Walker-jevem modelu v primerjavi s Heckel-ovim modelom nasprotuječi. Po Walkerjevem modelu rezultati kažejo na to, da je Neusilin bolj stisljiv od ostalih zmesi in se z dodatkom naproksena zmanjša plastičnost zmesi za tabletiranje in s tem tudi njena kompresibilnost. Rezultati po Heckel-ovem modelu pa kažejo ravno obratno, in sicer je po rezultatih sodeč Neusilin slabše stisljiv od vseh ostalih zmesi. Ko Neusilinu dodamo naproksen, se stisljivost zmesi izboljša.



Slika 7: Walker-jev profil zmanjševanja specifičnega volumna tablete v odvisnosti od povečevanja tlaka stiskanja za fizikalne zmesi in TD z Neusilinom.

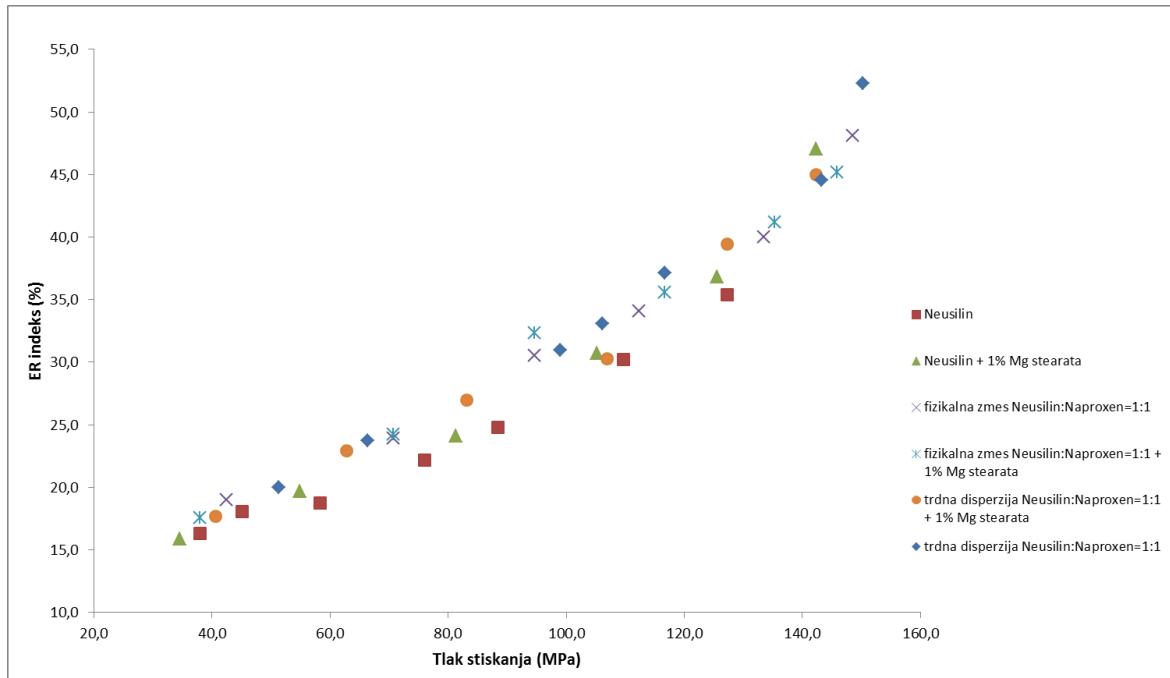
Preglednica IX: Rezultati Walkerjeve analize kompresibilnosti proučevanih zmesi za tabletiranje z Neusilinom.

Zmes	P_1-P_2 (MPa)	R^2	$-w' * 100$ (%)
Neusilin	38-127	0,992	145
Neusilin +1 % Mg-stearata	34-142	0,989	138
Fizikalna zmes Neusilin:naproksen =1:1	42-149	0,981	81
Fizikalna zmes Neusilin:naproksen + 1% Mg-stearata	38-146	0,995	79
Trdna disperzija Neusilin:naproksen =1:1	51-150	0,973	91
Trdna disperzija Neusilin:naproksen =1:1 + 1% Mg-stearata	41-142	0,993	85

4.3.2 Elastičnost

Indeks ER je merilo elastičnosti, višja vrednost pomeni bolj elastično obnašanje, ki je nezaželeno, saj visoka elastičnost prekinja vezi med delci, povzroča manjšo trdnost in propagira defekte, kot so kapice in laminacija (53). Preglednica X prikazuje determinacijske koeficiente linearnosti (R^2) in vsi kažejo visoko zanesljivost rezultatov. Slika 8 opisuje spremjanje indeksa ER v odvisnosti od tlaka stiskanja. Da bi lažje interpretirali indeks ER, smo iz eksponentne regresije izračunali indeks ER pri tlaku 100 MPa za vsako zmes posebej. Iz dobljenih rezultatov, ki so podani v preglednici X, je razvidno, da so si vrednosti med seboj precej podobne in težko govorimo o bistveno različno elastičnih materialih. Rezultati indeksa ER znašajo namreč od 27,5 % in tja do 31,5 %, kar je majhen razpon. Najnižjo vrednost in s tem tudi najnižjo elastičnost izkazuje čisti Neusilin, z dodatkom naproksena pa se indeks ER rahlo poveča.

Na podlagi vrednosti ER indeksa, ki so jih dobili iz meritev v eni od raziskav za Avicel PH 200, Avicel PH 101, Pharmatose DCL-11, Lactose NF 312, NaCl, itd. (54), smo sklepali o elastičnosti naših zmesi z Neusilinom. ER vrednosti navedene v literaturi (54) so bile precej nižje, kot so jih dale zmesi z Neusilinom. Iz tega lahko posplošimo, da gre za materiale z visoko elastičnostjo.



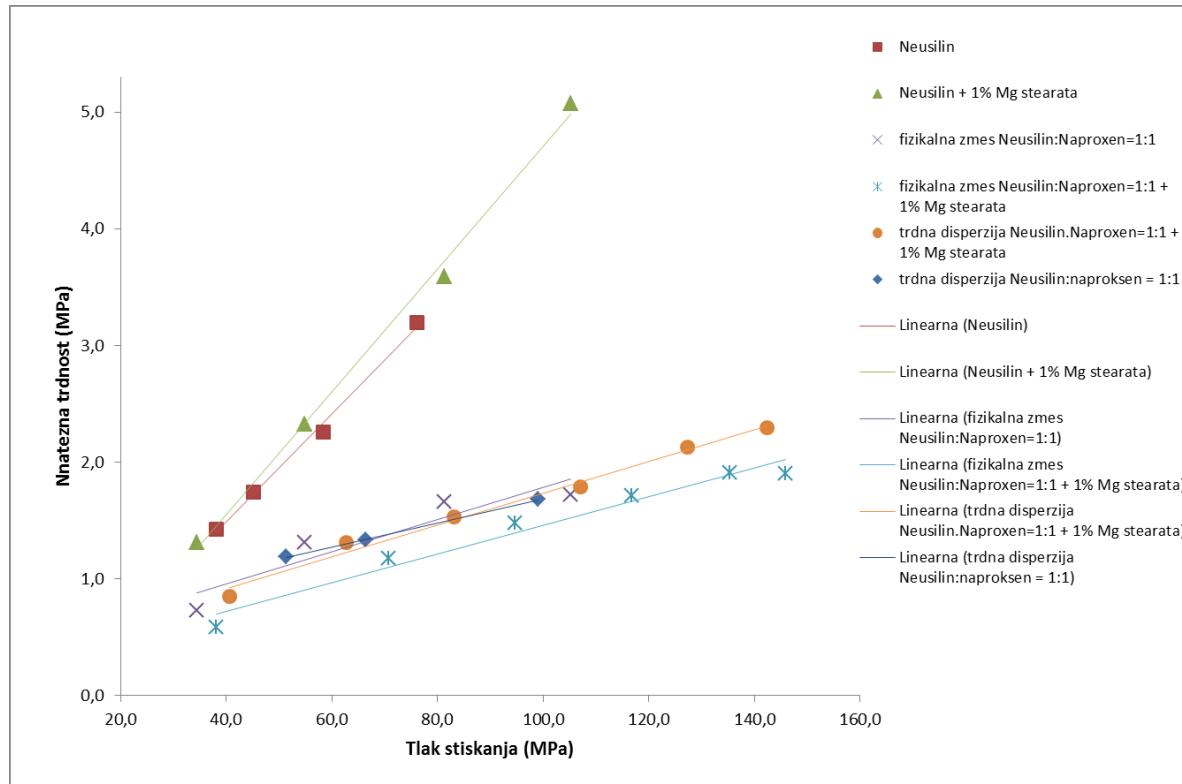
Slika 8: Profil ER indeksa v odvisnosti od povečevanja tlaka stiskanja za zmesi naproksena z Neusilinom.

Preglednica X: Rezultati ER indeksa pri tlaku stiskanja 100 MPa za zmesi naproksena z Neusilinom.

Zmes	ER indeks (%)	R ²
Neusilin	27,5	0,9749
Neusilin + 1% Mg stearata	29,8	0,9934
Fizikalna zmes Neusilin:Naproxen = 1:1	31,1	0,9953
Fizikalna zmes Neusilin:Naproxen = 1:1 + 1% Mg stearata	31,1	0,9847
Trdna disperzija Neusilin : Naproxen =1:1	31,5	0,9919
Trdna disperzija Neusilin:Naproxen = 1:1 + 1% Mg stearata	30,5	0,9860

4.3.3 Kompaktibilnost

Slika 9 prikazuje diagram, ki nam podaja natezno trdnost šest različnih snovi v odvisnosti od tlaka stiskanja. Za lažjo interpretacijo smo izračunali natezne trdnosti pri tlaku 100 MPa za vsako zmes posebej in jih podali v preglednici XI. Iz slike 9 je vidno, da dve zmesi bistveno odstopata od ostalih kompaktibilnostnih profilov. Gre za Neusilin in Neusilin z dodatkom 1% Mg stearata. Ko pomožni snovi dodamo naproksen, se kompaktibilnostni profili znižajo in natezne trdnosti bistveno zmanjšajo, kar je nezaželeno. To potrjujejo tudi rezultati v preglednici XI, kjer vrednost natezne trdnosti Neusilina z Mg stearatom znaša 4,70 MPa, natezne trdnosti fizikalnih zmesi in TD pa med 1,50 in 1,78 MPa. Natezne trdnosti fizikalne zmesi in TD z naproksenom so med seboj podobne in velike razlike med njimi ni. Če primerjamo TD in fizikalno zmes z Mg-stearatom, ima TD višjo kompaktibilnost, kar je pričakovano. TD imajo običajno močnejše povezave med delci, kar povzroča višjo kompaktibilnost. Dodatek magnezijevega stearata k TD na kompaktibilnost zmesi ne vpliva. Neusilin ima nekoliko nižjo natezno trdnost kot pa Neusilin ob dodatku magnezijevega stearata, kar je nepričakovano. Običajno so snovi z magnezijevim stearatom manj kompaktibilne, v našem primeru pa je temu ravno obratno. Razlika sicer ni znatna, vendar je opazna. To razliko lahko pripišemo tudi eksperimentalni napaki ali premajhnemu številu tablet, iz katerih smo skonstruirali kompaktibilnostni profil. V preglednici XI so podani tudi nakloni linearnega dela krivulje (C_p). Višja kot je vrednost C_p za določeno snov, višja bo njena kompaktibilnost. Iz preglednice je razvidno, da vrednosti naklonov sovpadajo z vrednostmi nateznih trdnosti.



Slika 9: Kompaktibilnostni profil za zmesi z Neusilinom.

Preglednica XI: Rezultati kompaktibilnosti pri tlaku 100 MPa za zmesi z Neusilinom.

Zmes	Natezna trdnost (MPa)	C _p	R ²
Neusilin	4,26	0,0461	0,9953
Neusilin + 1% Mg stearata	4,70	0,0526	0,9964
Fizikalna zmes Neusilin : naproksen=1:1	1,78	0,0137	0,9529
Fizikalna zmes Neusilin : naproksen=1:1 +1% Mg stearat	1,50	0,0123	0,9835
Trdna disperzija Neusilin :naproksen=1:1	1,69	0,0127	0,9998
Trdna disperzija Neusilin : naproksen=1:1 + 1% Mg stearata	1,74	0,0137	0,9884

Znano je, da je visoka elastičnost v farmacevtski industriji nezaželena, saj pri visokih tlakih prihaja do defektov, kot sta tvorba kopic in laminacija (8,11). V našem primeru do laminacije ni prišlo, kljub visoki vrednosti indeksa ER. To lahko pripisemo lastnostim Neusilina. Trdnost tablet je namreč vedno razmerje privlačnih in odbojnih sil. Med privlačnimi silami so glavne privlačne van der Waalsove sile, pa tudi vodikove vezi, če vsebuje snov veliko vlage ali –OH oziroma druge hidrofilne skupine, ki vzpostavljajo izrazite vodikove vezi (55). Neusilin vsebuje veliko vlage, torej ima potencial, da tvori veliko privlačnih vodikovih vezi. Tem nasprotujejo in jih prekinjajo odbojne van der Waalsove (pri npr. previsokem tlaku stiskanja) in pa tudi elastičnost, kjer se delci v fazi razbremenitve med seboj pomaknejo na daljše razdalje, zato se privlak zmanjša. Na nivoju tablete se ta efekt vidi tako, da se natezna trdnost tablet pri povečevanju tlaka stiskanja zmanjša, čemur pri dodatnem povečevanju tlaka stiskanja pogosto sledi še laminacija. Neusilin ima visoko elastičnost, vendar kljub temu ne laminira, verjetno zato, ker ima veliko število privlačnih vodikovih povezav med delci.

5. SKLEP

V magistrski nalogi smo se ukvarjali z merjenjem pretočnih lastnosti, ki smo jih izmerili trem poroznim pomožnim snovem (Syloidu, Sylysii in Neusilinu), naproksenu ter njihovim binarnim fizikalnim zmesem in trdnim disperzijam z različnim razmerjem komponent. Za vrednotenje pretočnih lastnosti smo uporabili pretočni čas, nasipni kot ter Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje. Ko smo naproksenu izmerili pretočne lastnosti, smo ugotovili, da gre za ZU z zelo, zelo slabimi pretočnimi lastnostmi. Zato smo v prvi vrsti želeli zdravilni učinkovini naproksen izboljšati pretočnost, kar nam je tudi uspelo. Poroznim pomožnim snovem smo izmerili boljše pretočne lastnosti, kot jih ima naproksen. Zato je bilo pričakovano, da bo imela tako fizikalna zmes kot tudi trdna disperzija pomožnih snovi in naproksena boljše pretočne lastnosti kot sama ZU naproksen.

V nadaljevanju naloge smo ugotavljali, kako se pretočne lastnosti fizikalnih zmesi razlikujejo od trdnih disperzij. Pretočne lastnosti izmerjene po metodi pretočnega časa in nasipnega kota niso popolnoma primerljive s pretočnimi lastnostmi, izmerjenimi po metodi Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja. Rezultati, ki so bili dobljeni po metodi pretočnega časa in nasipnega kota kažejo v vseh treh primerih izboljšanje pretočnih lastnosti ob pretvorbi fizikalne zmesi v trdno disperzijo. Tega za HR/CI ne moramo trditi v celoti. Pri pretočnem času so razlike večje, pri HR/CI manjše. Razlog za takšne rezultate je lahko razmerje ZU in pomožne snovi v zmesih. Predpostavljamo, da je 50 % vsebnost učinkovine v disperziji presegla kapaciteto por ter, da se učinkovina porazdeljuje tudi na površini delcev pomožne snovi. Od vseh treh pomožnih snovi je Neusilin dajal najboljše pretočne lastnosti.

Pri študiji stisljivosti zmesi smo v magistrski nalogi uspeli proučevati le pomožno snov Neusilin in njegove fizikalne zmesi ter trdne disperzije z naproksenom. Stisljivost zmesi smo proučevali z določanjem kompresibilnosti in kompaktibilnosti ter skušali ta dva parametra med seboj povezati. Rezultati Walker-jeve in Heckel-ove analize so si zelo nasprotuječi. Walker-jeva analiza nam podaja rezultate, ki kažejo na to, da je Neusilin zelo plastičen in se mu plastičnost ob dodatku ZU zmanjšuje. Heckel-ova analiza pa daje ravno obratne rezultate. ER je pokazal, da dodatek ZU poveča elastičnost, kar poslabša stisljivost in s tem zmanjša natezno trdnost. Dodatek ZU poslabša tudi kompaktibilnost, iz česar sledi, da se zmesi Neusilina z ZU stiskajo slabše od čistega Neusilina in Neusilina z Mg-

stearatom. Rezultati kompaktibilnosti in elastičnosti kažejo, da Walkerjeva analiza bolje opisuje kompresibilnost zmesi kot Heckel-ova analiza.

Neusilin je pomožna snov z okroglimi delci, ki so zelo porozni in imajo veliko specifično površino, kar vpliva na stisljivost delcev. Za Neusilin bi lahko dejali, da je univerzalna pomožna snov za izboljševanje pretočnih lastnosti in stisljivosti. Primerna je tudi za izdelavo TD, za katere je znano, da se iz njih naproksen hitreje raztaplja, medtem, ko se iz fizikalne zmesi slabše. Če torej želimo razviti izdelek, iz katerega se naproksen pospešeno raztaplja in ga je moč direktno stiskati, je Neusilin primerna pomožna snov.

6. VIRI IN LITERATURA

1. European Pharmacopoeia 8th Edition, Tablets 01/2014:0478.
2. Ilić I, Študij kompresibilnosti in kompaktibilnosti izbranih farmacevtskih ekscipientov. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo 2011.
3. Duberg M, Nystroem C. Studies on direct compression of tablets: XVII., Porositypressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. Powder Technol. 1986; 46: 67-75.
4. Aulton ME. (ur.). Pharmaceutics: the science of dosage from design, 2nd Ed., Churchill Livingstone, Edinburg, 2002: 397-460.
5. Bunjevac M, Vrečer F, Ilić I, Baumgartner S. Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje. Farm Vestn 2009; 60: 327-335
6. Oluwatoyin AO. The compaction of pharmaceutical Powders. Apredica, Preclinical ADME Tox Research 2007; 5 (2): 1-16.
7. Birks T. Powder quality assurance by compaction analysis. Manuf. Chem., 1990; 22: 22-26.
8. Swarbrick J, Boylan JC: Encyclopedia of Pharmaceutical technology: Direct compression tableting, vol. 4, Marcel Dekker, Inc., New York, 1991; 102 – 103.
9. Prescott J, Barnum R: On Powder Flowability. Pharmaceutical Technology, 2000; 60-84.
10. Bešo A: Merjenje pretočnih lastnosti prahov. Seminarska naloga, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, 2004.
11. Formularium Slovenicum 2.0: slovenski dodatek k evropski farmakopeji. Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil, Lj., 2005, str. 445.
12. Freeman R: The Flowability of Powders-an empirical approach. International Conference on Powder and Bulk solids Handling, London, 2000.
13. European Pharmacopoeia 8th Edition, Powder flow 01/2010:20936.

14. European Pharmacopoeia 8th Edition, Flowability 01/2008:20916.
15. Hickey AJ, Concessio NM: Descriptors of irregular particle morphology and powder properties. Advanced Drug Delivery Reviews, 1997; 26: 29-40.
16. Nedeljković M: Povezava med površinsko energijo in pretočnimi lastnostmi vzorcev klaritromicina. Diplomska naloga. Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, 2005.
17. Rios M: Developments in Powder Flow Testing. Pharmaceutical Techonology, 2006: Dostop (december 2014):
<http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=301457>
18. Klevan I. Compression Analysis of Pharmaceutical Powders: Assessmant of Machanical Properties and Tablet Manufacturability Prediction, Doctoral thesis, University of Tromso, 2011: 5-12
19. Augsburger LL, Hoag WS. (ur.). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 3rd Ed., Volume 1, Informa Healthcare USA, New Yourk, 2008: 555 – 630
20. Heckel RW. Density-pressure relationships in powder compaction. Trans metal Socie 1961; 221: 671-675.
21. Sonnergaard MJ. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. Eur J Pharm Biopharm 2006; 63: 270-277.
22. Metin Celik (ur.). Pharmaceutical powder compaction technology, 2nd Ed., Informa Healthcare, London, 2011:1-8.
23. Fell JT, Newton JM. Determinationof tablet strength by the diametral compression test. J Pharm Sci, 1970; 59: 688-91.
24. Swarbrick J, Boylan JC: Encyclopedia of Pharmaceutical technology, 3rd Ed., Volume 6, Informa Healthcare Usa, Inc., New York, 2007: 3653-3672.
25. Armstrong AN, Haines-Nutt FR. Elastic recovery and surface changes in compacted powder systems. Powder Technol 1974; 9: 287-290.
26. Dhirendra K, Lewiss, Udupa N, Atin K: Solid dispersions: A review. Pak J Pharm Sci 2009; 22: 234-246.

27. Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P: Solid dispersions as Strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today* 2007; 12: 1068-1075.
28. Planinšek O: Sodobni pristopi k izdelavi trdnih disperzij z izboljšano biološko uporabnostjo učinkovin. *Farmacevtski vestnik* 2009; 60: 169-175
29. Mogal SA, Gurjar PN, Yamgar DS, Kamod AC: Solid dispersion technique for improving solubility of some poorly soluble drugs. *Der Pharmacia Lettre* 2012; 4: 1574-1586
30. Watanabe T, Ohno I, Wakiyama N, Kusai A, Senna M: Stabilization of amorphous indomethacin by co-grinding in a ternary mixture. *Int J Pharm* 2002;241:103-111
31. K. Adibki, M. Barzegar – Jalali, H. Maher – Esfanjani, S. Ghanbarzadeh, J. Shokri, A. Sabzevari, Y. Javadzadeh: Physicochemical characterization of naproxen solid dispersion prepared via spray drying technology. *Powder Technology*, 246 (2013) 448-455
32. S Erajuddin ATM: Solid dispersion of Poorly Water-soluble Drugs: Early Promises, Subsequent Problems, and Recent Breakthroughs. *J Pharm Sci* 1999;88: 1058-1066.
33. Qian KK, Bogner RH: Application of Mesoporous Silicon Dioxide and Silicate in Oral Amorphous Drug Delivery System. *J Pharm Sci* 2012;101:444-463.
34. Xu W, Riikonen J, Lehto VP: Mesoporous systems for poorly soluble drugs. *Int J Pharm.* 2013; 453:181-197.
35. Takeuchi H, Nagira S, Yamamoto H, Kawashima Y: Solid dispersion particles of tolbutamide prepared with fine silica particles by the spray-drying method. *Powder Technology* 2004; 141: 187-195.
36. Laizinen R, Löbmann K, Strachan CJ, Grohganz H, Rades T: Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. *Int J Pharm* 2013; 453: 65-79
37. Ukmari T, Mali G, Planinšek O: Sistemi s prirejenim sproščanjem na osnovi mezoporoznih orodij. *Farm Vestn* 2009; 60: 313-318
38. Kinnari P, Mäkilä E, Heikkilä T, Salonen J, Hirvonen J, Santos HA: Comparison of mesoporous silicon and non ordered mesoporous silica materials as drug carriers for itraconazole. *Int J Pharm* 2011; 414: 148-156.

39. Charnay C, Bégu S, Tourné-Péteilh C, Nicole L, Lerner DA, Devoisselle LM: Inclusion of ibuprofen in mesoporous templated silica: drug loading and release property. *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 57:533-540.
40. Hirofumi T, Shinsuke N, Shinji T, Hiromitsu Y, Yoshiaki K: Tableting of Solid Dispersion Particles Consisting of Indomethacin and Porous Silica Particles. *Chem. Pharm.* 2005; 53: 487-491
41. Naprosyn filmsko obložene tablete, draagle.com: Dostop (december 2014): <http://si.draagle.com/#!/source/gi/?drug=gk>
42. European Pharmacopoeia 8th Edition, Naproxen.
43. COX Inhibition: Naproxen by proxy: Dostop (december 2014): <http://www.lipidmaps.org/update/2010/101001/full/lipidmaps.2010.29.html>
44. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Naprosyn: Dostop (december 2014): <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-004157.pdf&dir=smpc>
45. Jesinowski T, Pokora M, Sobaszkiewicz K, Pernak J.: Preparation and characterization of functionalized precipitated silica Syloid 244 using ionic liquids as modifiers. *Surf. Interface Anal.*, 2004:1491-1496.
46. Syloid ® FP Silica Tech Note: Dostop (Januar 2015): <http://www.bioprocessonline.com/doc/syloid-fp-silica-0001>
47. Zvonar A., Rozman B., Bešter Rogač M., Gašperlin M.: The influence of microstructure on celecoxibe release from a pharmaceutically applicable system: Mygliol 8012®/Labrasol®/Plurol Oleique®/Water mixtures. *Acta Chim. Slov.* 2009:131-138.
48. Alonso D. E., Gao YS. I., Zhou D., Mo H., Zhang G. G. Z., Taylor L. S.: Dissolution and precipitation behavior of amorphous solid dispersions. *J Pharm. Sci.* 2011
49. Rosenholm J. M., Lindén M.: Towards establishing structure-activity relationships for mesoporous silica in drug delivery applications. *J Controlled Release* 2008:157-164.
50. Zakrajšek M.: Načrtovanje, izdelava in vrednotenje dostavnih sistemov z dvofaznim sproščanjem težko topne modelne učinkovine. [Diplomska naloga]. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana: s.n., 2011

51. Fuji Sylysia Chemical LTD: Dostop (januar 2015):
<http://www.fujisilysia.com/products/sylyisia/>
52. Neusilin®, Dostop (januar 2015): <http://www.neusilin.com/>
53. Zupančič Božič D. Optimizacija tabletiranja na osnovi študija plastično-elastičnih lastnosti delcev. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo 2008.
54. B. Govedarica, I. Ilić, R. Šibanc, R. Dreu, S. Srčić: The use of single particle mechanical properties for predicting the compressibility of pharmaceutical materials. Powder Technology 225 (2012) 43-51.
55. Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, Inc. 2002: 2703-2704, 2724-2732.