

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SIMONA AMBROŽIČ

**IDENTIFIKACIJA UPORABNEGA DELOVNEGA OBMOČJA
LABORATORIJSKEGA OBLAGALNIKA TABLET**

MAGISTRSKA NALOGA
MAGISTRSKI ŠTUDIJ INDUSTRIJSKE FARMACIJE

Ljubljana, 2016

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



IDENTIFICATION OF FUNCTIONAL WORKING RANGE FOR LABORATORY SCALE TABLET COATER

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua, mag. farm.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem mentorju doc. dr. Roku Dreu za strokovno pomoč, nasvete pri eksperimentalnem delu ter pisanju magistrske naloge. Za pomoč v laboratoriju se zahvaljujem tudi ostalim zaposlenim na Katedri za farmacevtsko tehnologijo.

Velika zahvala gre tudi mami in očetu, ki sta mi želeni študij omogočila ter me pri tem spodbujala in mi stala ob strani. Hvala tudi Niku, ostalim domačim ter prijateljem za vso pomoč, podporo in lepe trenutke tekom študentskih let.

IZJAVA

Izvajam, da sem magistrsko nalogo izdelal samostojno pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua.

Simona Ambrožič

Ljubljana, 2016

Predsednik magistrske komisije: izr. prof. dr. Mojca Lunder

Član magistrske komisije: doc. dr. Jožko Cesar

VSEBINA

VSEBINA.....	I
KAZALO PREGLEDNIC.....	III
KAZALO SLIK.....	IV
POVZETEK	VI
ABSTRACT	VII
KLJUČNE BESEDE	VIII
KEY WORDS	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV	VIII
1 UVOD	1
1.1 Tablete	1
1.2 Oblaganje.....	1
1.2.1 Filmsko oblaganje	2
1.3 Naprave za oblaganje delcev	4
1.4 Sestava filmske obloge	5
1.4.1 Polimeri	6
1.4.2 Topila	7
1.4.3 Mehčala	7
1.4.4 Barvila	8
1.4.5 Ostale pomožne snovi	8
1.5 Vpliv formulacijskih spremenljivk na oblaganje tablet v perforiranem bobnu	8
1.5.1 Oblika tablet	8
1.5.2 Vpliv pomožnih snovi tablet za oblaganje	10
1.5.3 Vpliv disperzije za oblaganje	10
1.6 Procesne spremenljivk pri oblaganju tablet v perforiranem bobnu	11
1.6.1 Vrednotenje vpliva procesnih parametrov.....	11
2 NAMEN IN NAČRT DELA	16
3 MATERIALI IN OPREMA	17
3.1 Materiali	17

3.2 Oprema	19
4 METODE DELA.....	20
4.1 Priprava tabletne zmesi za tabletiranje in izdelava tablet.....	20
4.2 Priprava disperzije za oblaganje.....	21
4.3 Oblaganje tablet.....	22
4.4 Vrednotenje obloženih tablet	27
4.4.1 Vrednotenje variabilnosti obloge s statističnim tehtanjem.....	27
4.4.2 Priprava umeritvene premice.....	28
4.4.3 Vsebnost tartrazina v obloženih tabletah, izkoristek procesa in RSD količine obloge	28
4.4.4 Vrednotenje vlage v tabletah pred in po oblaganju	31
4.4.5 Mikroskopska analiza.....	32
5 REZULTATI IN DISKUSIJA.....	34
5.1 Filmsko oblaganje tabletnih jeder	34
5.2 Vrednotenje filmske obloge	35
5.3 Vpliv procesnih parametrov na RSD obloge in izkoristek procesa oblaganja	38
5.3.1 Vpliv hitrosti vrtenja bobna in polnitve bobna na RSD obloge in izkoristek procesa oblaganja	38
5.3.2 Vpliv temperature vhodnega zraka na RSD obloge in na izkoristek oblaganja	42
5.3.3 Mejenje kota plazenja pi različnih temperaturah vhodnega zraka	43
5.3.4 Vpliv tlakov razprševanja na RSD obloge in izkoristek procesa oblaganja	46
5.3.5 Vpliv zmanjšanja števila mešalnih lopatic na RSD obloge in izkoristek procesa oblaganja ..	49
5.4 Vpliv časa oblaganja na RSD količine obloge.....	50
5.4.1 Korelacija časa oblaganja in RSD-ja količine obloge.....	50
5.4.2 Korelacija celokupnega števila obratov perforiranega bobna in RSD obloge	51
5.4.3 Korelacija celokupnega števila prehodov lopatic perforiranega bobna in RSD obloge	52
5.5 Ponovljivost	53
5.5.1 Ponovljivost procesa oblaganja	53
6 SKLEP	54
7 LITERATURA.....	55
PRILOGA.....	58

KAZALO PREGLEDNIC

Tabela 1: Nazivna masa in dimenzije placebo tablete	20
Tabela 2: Nastavitev procesnih parametrov pri oblaganju	25
Tabela 3: Odvisnost absorbanca od koncentracije tartrazina	28
Tabela 4: Odvisnost absorbanca od koncentracije pri treh meritvah istega vzorca	29
Tabela 5: Odvisnost absorbanca od koncentracije za 10 neobloženih tablet raztopljenih v pufru	30
Tabela 6: RSD obloge v primeru vrednotenja tablet s statističnim tehtanjem	36
Tabela 7: Rezultati RSD količine obloge izkoristka procesa oblaganja in kvalitativnega izgleda obloge pri različnih procesnih parametrih oblaganja	37
Tabela 8: RSD obloge in izkoristkov oblaganja pri različnih parametrih razprševanja.....	46
Tabela 9: Vrednosti RSD obloge in izkoristka procesa oblaganja pri poskusu številka 1 in 19.	50
Tabela 10: Vrednosti RSD obloge in izkoristka procesa oblaganja pri poskusu številka 1 in 20 in 21. .	53

KAZALO SLIK

Slika 1: Shematski prikaz filmskega oblaganja (povzeto iz vira 5)	2
Slika 2: Glavna šoba z izhodi (prirejeno po viru 6)	4
Slika 3: Shematski prikaz delovanja perforiranega bobna (prirejeno po viru 9)	5
Slika 4: Spremembe v trdnosti glede na različno obliko pečatov - tablet (povzeto po viru 17).....	9
Slika 5: Območje znotraj bobna, kjer je tableta zagotovo izpostavljena oblaganju (povzeto iz vira 22)	12
Slika 6: Vpliv polnitve bobna na 90., 10. percentil in mediano porazdelitev za a) čas zadrževanja v področju razprševanja in b) obhodni čas tablet (povzeto iz vira 22)	13
Slika 7: Vpliv hitrosti vrtenja bobna na 90., 10. percentil in mediano porazdelitev za a) čas zadrževanja v področju razprševanja in b) obhodni čas tablet (povzeto iz vira 22).....	14
Slika 8: Struktura HPMC (prevzeto iz vira 28).....	18
Slika 9: Struktura tartrazina (prevzeto iz vira 31)	18
Slika 10: Pripravljena disperzija za filmsko oblogo.....	21
Slika 11: Shema procesa oblaganja v perforiranem bobnu.....	22
Slika 12: Potek procesnih parametrov skozi celoten čas oblaganja pri poskusu številka 2.	26
Slika 13: 100 tablet raztopljenih v 20 mL pufrna pH=6,5	29
Slika 14: Tehnica s sušilno enoto; B-302, Büchi	32
Slika 15: Slikanje površine tablete v ležečem položaju s stereomikroskopom	33
Slika 16: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu oblaganja številka 1	35
Slika 17: Grafični prikaz spremembe vrednosti teoretičnih faktorjev spodnje in zgornje meje zaupanja za standardni odklon neke količine, v odvisnosti od velikosti ovrednotenega vzorca ($\alpha = 0,05$).....	36
Slika 18: Površina tablete v pokončnem in ležečem položaju, slika zajeta s stereomikroskopom, pri 12,5 kratno povečavi – poskus 1	38
Slika 19: Odvisnost RSD količine obloge med tabletami od števila obratov bobna / minuto, pri različnih polnitvah bobna	39
Slika 20: Odvisnost izkoristka procesa oblaganja od števila obratov bobna / minuto pri različnih polnitvah bobna	40
Slika 21: Tridimenzionalni prikaz odvisnosti RSD od polnitve bobna in števila obratov	41
Slika 22: Tridimenzionalni prikaz odvisnosti izkoristka oblaganja od polnitve bobna in števila obratov	41
Slika 23: Odvisnost RSD obloge od T vhodnega zraka	42
Slika 24: Odvisnost izkoristka procesa oblaganja od T vhodnega zraka.....	43
Slika 25: Merjenje kota plazenja	44
Slika 26: Snemanje plazenja tablet v bobnu med oblaganjem.....	44
Slika 27: Odvisnost kota plazenja od časa snemanja pri poskusu številka 17	44
Slika 28: Odvisnost kota plazenja od časa snemanja pri poskusu številka 18.....	45
Slika 29: Oblika in dolžina curka pri vrednosti tlakov; A-A=1,1 bara, P-A =1,5 bara (1 poskus).....	47
Slika 30: Oblika curka pri vrednosti tlakov; A-A=1,1 bara, P-A=1,1 bara (15 poskus)	47
Slika 31: Oblika in dolžina curka pri vrednosti tlakov; A-A=0,7 bara, P-A=1,5 bara (16 poskus).....	48
Slika 32: A- ostanek disperzije na lopaticah in po površini notranjosti bobna po končanem 15 poskusu, B- ostanek po končanem 16 poskusu.....	49
Slika 33: Perforiran boben s štirimi mešalnimi stopnicami	50

Slika 34: Odvisnost RSD količine obloge od korena časa oblaganja	51
Slika 35: Odvisnost RSD količine obloge od $1/v$ (št. obratov)	52
Slika 36: Odvisnost RSD količine obloge od $1/v$ (št. prehoda lopatic)	53

POVZETEK

Filmsko oblogo na tableto nanese zaradi različnih razlogov, ki imajo velik vpliv na funkcionalnost končnega izdelka ali pa je namen zgolj estetski ali celo prodajni. Vsaka serija obloženih tablet mora biti nadzorovana s stališča kakovosti. Pogosto lahko pride do nepričakovanih napak serije, ki pa jih je težko razložiti, zlasti zaradi pomanjkanja procesnega razumevanja, saj se znotraj samega procesa oblaganja prepleta vpliv različnih procesnih parametrov. Proces z nezadostnim poznavanjem pomembnejših vplivov lahko povzroči visoko variabilnost količine obloge med tabletami v končnem izdelku, zato je pomembno, da prepoznamo kritične procesne parametre, ter razumemo njihov vpliv na kakovost izdelka.

Z namenom ugotovitve smiselnega delovnega območja oblagalnika in potrditve vpliva procesnih parametrov na enakomernost količine obloge med tabletami ter na izkoristek procesa oblaganja, smo izvedli 21 poskusov oblaganja na laboratorijskem oblagalniku tablet, opremljenim z 1,6 L perforiranim bobnom z osmimi mešalnimi stopnicami. Predhodno smo stisnili bikonveksna tabletna jedra z ozko specifikacijo mase in trdnosti. Pri procesih oblaganja smo sistematično spreminjali hitrost vrtenja bobna, polnitev bobna, v nekaterih primerih še tlak razprševanja, temperaturo vstopnega zraka ter čas oblaganja. Dodaten poskus smo izvedli z uporabo štirih mešalnih stopnic v bobnu, za ugotovitev vpliva le-teh. Za vsak poskus smo določili izkoristek procesa oblaganja ter variabilnost obloge preko spektrofotometričnega določanja količine tartrazina v oblogi.

S procesi oblaganja smo ugotovili, da imajo na enakomernost obloge med tabletami ter na izkoristek oblaganja vpliv prav vsi procesni parametri, ki smo jih spreminjali. Relativna standardna deviacija (RSD) količine obloge, ki je bila v naših eksperimentih merilo variabilnosti obloge med tabletami, se je gibala med 3,9 % in 11,3%, izkoristek oblaganja pa med 83,1% in 94,1%. Ugotovili smo, da nižjo variabilnost obloge dosežemo pri izbrani zgornji meji obratov bobna, in sicer pri 26 obratov/minuto. Tudi izbor ustreznega razmerja med tlakoma razprševanja pomembno vpliva na RSD količine obloge, saj je slednji nižji, če med razprševanjem zajamemo večjo površino tablet, a je hkrati v primeru širšega razprševanja izkoristek oblaganja nižji. Pomemben vpliv na RSD količine obloge ima čas oblaganja oz. število obratov bobna, medtem ko vpliv temperature vhodnega zraka ni tako izrazit. Variabilnost obloge se zviša pri uporabi manjšega števila mešalnih stopnic. Ugotovili smo tudi, da je 14,5% polnitev bobna zgornja meja polnitve, saj pri večji polnitvi tablete periodično prehajajo v sprednji del bobna, kar pa negativno vpliva na variabilnost obloge.

ABSTRACT

Film coating is applied to tablets for various reasons. It can have a major impact on the functionality of the final product, although its purpose can be purely aesthetic or even just for boosting sales. Each batch of coated tablets must be controlled from the standpoint of quality. Coating procedure is influenced by different process parameters. Insufficient knowledge of the effect of critical process parameters on tablet coating can cause high variability of the coating mass in the finished product, so it is important to recognize them and understand their impact on product quality.

With aim of finding the optimal working area of the coater and to confirm the impact of process parameters on the uniformity of the coating mass between tablets and the coating process yield, 21 experiments were performed on laboratory scale coater, equipped with a 1.6 L perforated drum with eight mixing steps. Previously, biconvex tablet cores with a narrow specification for mass and crushing strength were pressed. Rotational frequency of the drum and drum filling were systematically varied between coating experiments and in some cases also the pressure of spraying, the inlet air temperature and the time of coating were changed. An additional experiment was carried out using four mixing steps to determine their influence. For each experiment we determined the coating process yield and variability of the coating by measuring the amount of tartrazine in the coating with the use of spectrophotometry.

The uniformity of coating between the tablets and the coating yield were influenced by all process parameters we have varied. The relative standard deviation (RSD) of the mass of coating, as a measure of the variability of coating between tablets, ranged between 3.9% and 11.3% and the coating yield between 83.1% and 94.1%. Lower variability of coatings can be achieved at the maximum rotational speed of the drum, set at 26 rpm. Also, the selection of an appropriate ratio between the two pressures of spraying has a major impact on the deviation of the mass of the coating. The latter is lower, if a larger width of coating drum is captured by spraying, but at the same time a wider spray coating setting can decrease coating yield. Coating time and the number of drum revolutions have a significant impact on the mass of RSD coating, while the influence of the inlet air temperature is not so pronounced. Variability of the coating increases with the use of a smaller number of mixing steps. It was also found that the 14.5% drum fill is the upper limit, as with a greater load, tablets start to periodically pass towards the front end of the drum, which has a negative impact on the variability of the coating.

KLJUČNE BESEDE

tablete, filmsko oblaganje, perforiran boben, procesni parametri, enakomernost obloge

KEY WORDS

tablets, film coating, perforated pan, process parameters, coating uniformity

SEZNAM OKRAJŠAV

A-A- tlak zraka za razprševanje

P-A- tlak zraka za oblikovanje razpršine

HPMC- hidroksipropilmetilceluloza

RSD- relativna standardna deviacija

MC- mikrokristalna celuloza

PEG 6000- polietilenglikol

PVP VA64 - kopovidon

1 UVOD

1.1 Tablete

Tablete so trdne farmacevtske oblike, ki vsebujejo enkratni odmerek ene ali več zdravilnih učinkovin in so namenjene peroralni aplikaciji. Poleg učinkovine, tableta navadno vsebuje še pomožne snovi, kot so polnila, veziva, drsila, razgrajevala, maziva, površinsko aktivne snovi, barvila ter korigense vonja in okusa. Tablete izdelamo tako, da enovito prostornino delcev stisnemo v kompaktno obliko. Izkazovati morajo primerno mehansko odpornost proti lomljenju ali krušenju med rokovanjem in v nadaljnjem obdelovanju (presipavanje, oblaganje, loščenje, pakiranje). Po obliki so tablete običajno pravilni, okrogli trdni valji, katerih spodnja in zgornja površina je lahko ravna ali izbočena. Tablete imajo lahko črte ali razdelilne zareze, simbole ali druge oznake. Navadno jih tudi filmsko oblagamo (1,2).

1.2 Oblaganje

Oblaganje je tehnološki proces, pri katerem naneseemo oblogo na površino farmacevtske oblike. Oblaganje se je razvilo z namenom izboljšanja lastnosti farmacevtskih oblik. Glavni razlogi uporabe procesa oblaganja so:

- zaščita zdravilne učinkovine (API) pred vplivi okolja,
- zaščita pred razgradnjo zdravilne učinkovine v kislem okolju želodca,
- maskiranje okusa in lažje požiranje zdravila,
- kontrolirano sproščanje zdravilne učinkovine vzdolž gastrointestinalnega trakta,
- doseganje sproščanja na določenem mestu prebavnega trakta,
- povečana mehanska odpornost jedra,
- izboljšanje videza farmacevtske oblike (1,3).

Pri oblaganju je ključnega pomena sestava jedra ter sestava disperzije za oblaganje. Na podlagi teh lastnosti, procese oblaganja delimo na (4):

- **Sladkorno oblaganje**

Gre za nanos večje količine sladkorja, kjer je glavni namen prekrivanje neprijetnega okusa in vonja, ter zaščita jedra pred zunanjimi dejavniki.

- **Oblaganje z vodnimi disperzijami**

- Filmsko oblaganje - v primeru filmskega oblaganja se nanese tanko polimerno oblogo.
- Oblaganje z učinkovino (ang.layering)

➤ **Oblaganje z disperzijami v organskih topilih**

Namen je enak kot pri oblaganju z vodnimi disperzijami. Organska topila uporabimo, kadar je polimer netopen v vodi ali zaradi hidrolitske nestabilnosti učinkovine.

➤ **Oblaganje z vročimi talinami**

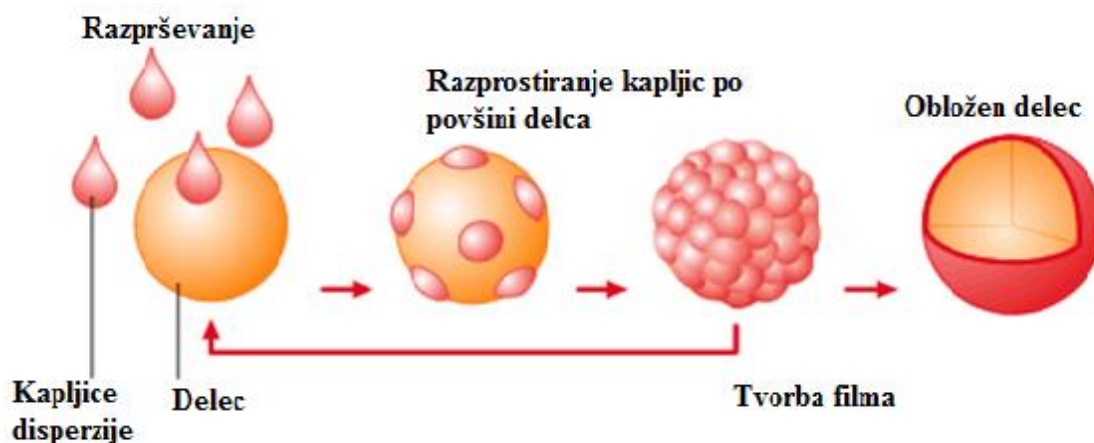
Pri povišani temperaturi naneseemo talino snovi, ki se med procesom na površini jedra ohladi in strdi.

➤ **Oblaganje s stiskanjem**

Oblaganje tablet s stiskanjem se uporablja brez topil in je primerno, ko je zdravilna učinkovina občutljiva na topila ter kadar želimo doseči prirejeno sproščanje.

1.2.1 Filmsko oblaganje

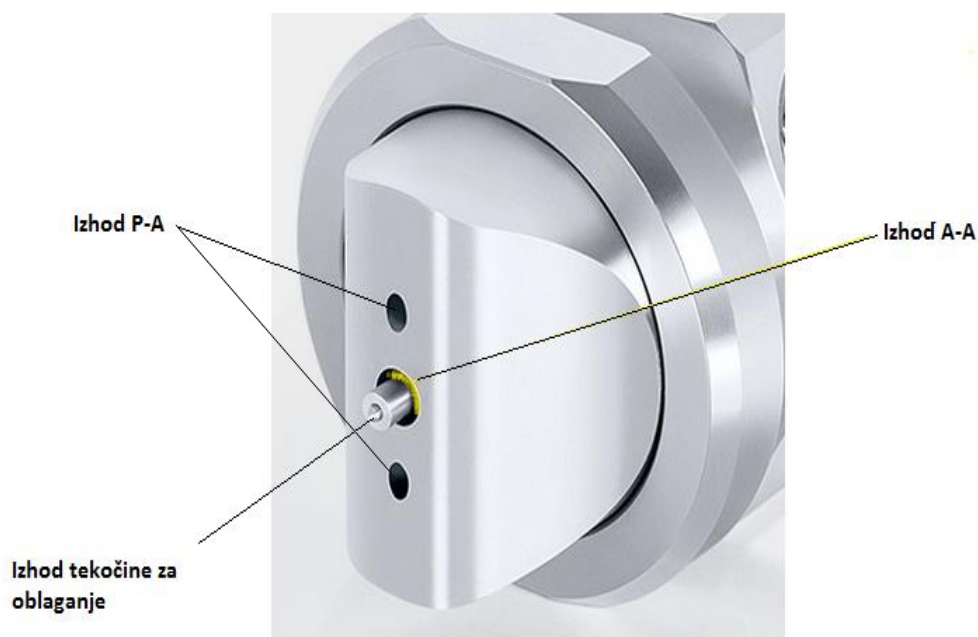
Za filmsko oblaganje trdnih farmacevtskih oblik najpogosteje uporabljamo tehniko razprševanja disperzije za oblaganje. Ključna sestavina disperzije za oblaganje je polimer, ki je raztopljen ali dispergiran v vodi, organskem topilu ali njuni zmesi. Postopek filmskega oblaganja lahko razdelimo v faze temperiranja, razprševanja in sušenja. Slika 1 natančneje ponazarja dogajanje v drugi fazi - razprševanja, in deloma v tretji fazi - sušenja (3).



Slika 1: Shematski prikaz filmskega oblaganja (povzeto iz vira 5)

V začetni fazi - temperiranja jedra segrejemo, da že na začetku oblaganja preprečimo povečano vsebnost vlage in zlepljenje jeder. Faza temperiranja ne sme biti predolga, saj lahko pride do obrabe tabletnih jeder. Sledi faza razprševanja tekočine za oblaganje v majhne kapljice s pomočjo dvo ali trokanalnih šob za razprševanje ob uporabi komprimiranega zraka (2). Na sliki

2 je predstavljena glava trokanalne šobe z označenim mestom izhoda tekočine za oblaganje, ter dvema izhodoma za komprimiran zrak. A-A (angl. »atomization air«) je mesto izhoda komprimiranega zraka za razprševanje kapljevine. Večji kot je tlak razprševanja, manjše so kapljice pri danem pretoku disperzije za oblaganje. Druga izhoda, označena s P-A (angl. »pattern air«), sta namenjena komprimiranemu zraku s katerim uravnavamo obliko razpršine. S tlakom P-A zraka uravnavamo predvsem širino področja oblaganja. P-A zrak omogoča, da se curek kapljic splošči - preide iz krožne oblike v bolj razpotegnjeno obliko, podobno elipsoidi. A-A in P-A tlaka (pretoka zraka) sta soodvisna, torej večji kot je nastavljen tlak A-A, večji mora biti tlak P-A za dosego enakega učinka sploščitve curka kapljic (6). S pomočjo šobe dosežemo neprekinjeno razprševanje tekočine, kar omogoča konstantno rast debeline obloge na jedru. Kapljice nastale ob razprševanju morajo biti ustrezne velikosti, zato jih uravnavamo glede na velikost delcev, ki jih oblagamo. Pri samem razprševanju moramo biti pozorni tudi na hitrost kapljic, saj se prehitra kapljica ob stiku z delcem razbije na več manjših, ki se odbijajo od jedra, kar onemogoči adhezijo obloge na jedro. V tretji fazi postopka - sušenja, ko prenehamo z razprševanjem, se temperatura jeder dviguje z manjšanjem deleža vlage. To povzroči pospešeno izhlapevanje topila in zaradi povečane mobilnosti polimernih verig tvorbo koherentnega filma. Temu lahko sledi še faza temperiranja, kjer obložene delce izpostavimo temperaturi, ki je višja od temperature steklastega prehoda polimera, s čimer omogočimo dodatno homogeno razporeditev molekul polimera v filmu s čimer nastali film stabiliziramo (3).



Slika 2: Glavna šoba z izhodi (prirejeno po viru 6)

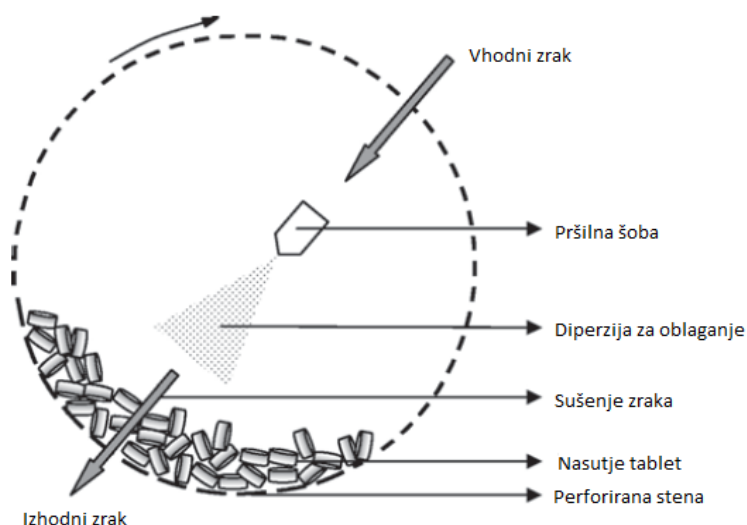
1.3 Naprave za oblaganje delcev

Za namen postopka oblaganja različnih farmacevtskih oblik, delcev naprave za oblaganje ločimo na tehnologije z vrtinčenjem in na različne bobne, ki jih razdelimo na:

- Bobne, ki se vrtijo okoli osi nameščene pod kotom
- Bobne, ki se vrtijo okoli vodoravne osi
- Bobne, pri katerih je os vrtenja postavljena navpično (7).

Prvi bobni za oblaganje so delovali tako, da so disperzijo za oblaganje ročno dodajali v boben s tabletami. Med vrtenjem bobna so tako dosegli, da so se tablete sčasoma obložile. Ker je bil zaradi počasnega procesa sušenja proces zelo dolgotrajen in je hkrati dajal tablete z neenakomerno količino obloge, so inženirji razvili perforiran boben. Glavna novost perforiranega bobna je bil dovod zraka skozi perforacije in nasutje tablet, kot prikazuje slika 3. Zrak usmerjeno vstopa in izstopa skozi nasutje tablet preko enote za izstop zraka, ki se nahaja na zunanji strani perforiranega bobna. Ta novost je izboljšala sam proces oblaganja, saj se je obloga zaradi pretoka zraka skozi nasutje tablet hitreje sušila, obenem pa so bile tablete zaradi kontinuiranega razprševanja disperzije za oblaganje in mešalnih lopatic na obodu bobna enakomerneje obložene. Prvi perforiran boben se je tako pojavil 50 let nazaj. Z razvojem računalniških kontrolnih sistemov in optimizacijo zasnove oblagalnega bobna, daje danes

proces oblaganja ponovljive rezultate, razvoj pa se nadaljuje v smeri razvoja kontinuiranega procesa oblaganja tablet (8).



Slika 3: Shematski prikaz delovanja perforiranega bobna (prirejeno po viru 9)

Osnovne komponente sodobnega perforiranega bobna za oblaganje so: enoti za predpripravo in vstop sušilnega zraka, perforiran boben z mešalnimi elementi, sistem šob za razprševanje tekočine, enota za izstop zraka z upravljanjem pretoka zraka in podtlaka ter še zbiralnik prasnih delcev (8).

1.4 Sestava filmske obloge

Filmska obloga se tvori tekom procesa oblaganja z izhlapevanjem topila iz disperzije za oblaganje. Glavna sestavina, ki se uporablja pri pripravi disperzije za oblaganje in tvori film, je polimer. Kot disperzni medij oz. topilo se uporablja voda ali pa organsko topilo, vendar uporabo slednjega zaradi varnostih, stroškovnih in okoljskih razlogov zamenjujemo z vodnimi koloidnimi disperzijami polimerov. Večina polimer nima zadovoljivih fizikalno-kemijskih in mehanskih lastnosti, zato se polimerni disperziji dodajajo še pomožne snovi, kot so mehčala, drsila, modifikatorje viskoznosti, barvila in protipenilce. Delež dodatnih pomožnih snovi v filmski oblogi je odvisen od lastnosti uporabljenega polimera in je lahko do 60%, njihov glavni namen pa je izboljšati lastnosti obloge (4).

1.4.1 Polimeri

Temeljna sestavina v formulaciji za filmsko oblaganje je polimer. Izbira polimera v veliki meri vpliva na lastnosti filmske obloge. Glavne lastnosti polimera v filmski oblogi in disperziji so:

- *topnost,*
- *viskoznost,*
- *permeabilnost,*
- *mehanske lastnosti.*

Topnost polimera vpliva na obnašanje obložene farmacevtske oblike v gastrointestinalnem traktu. Polimer, ki je topen v vodi in sicer neodvisno od pH vrednosti, omogoča hitro sproščanje zdravilne učinkovine (ZU). Polimeri, katerih topnost je odvisna od pH, se uporabljajo kot gastrozistentne obloge ali kot obloge namenjene za dostavo v kolon. Do raztapljanja obloge pride nad določenim pH, ki je odvisen od kemizma polimera. Za podaljšano sproščanje, pa se uporabljajo polimeri, ki niso topni v vodi. Najbolj pogosto uporabljen v vodi netopen polimer je etil celuloza (EC) (4,10).

Viskoznost disperzije za oblaganje je pri filmskem oblaganju omejena. Visoka viskoznost (t.j. 500 mPas in več) otežuje prenos disperzije za oblaganje do šobe za razprševanje, in kasneje tudi razpršitev tekočine v drobne kapljice. Idealno, bi moral polimer, raztopljen v topilu, izkazovati relativno majhno viskoznost glede na želeno koncentracijo polimera. To bi pripomoglo k nemotenemu in učinkovitemu delovanju šobe za razprševanje disperzije za oblaganje (10).

Permeabilnost oz. prepustnost filma je pomembna lastnost, na katero vpliva izbrani polimer. Permeabilnost obloge je pomemben dejavnik v primeru, ko je potrebno izdelati oblogo z namenom prekrivanja okusa, izboljšati stabilnost ali pa za doseg nadzorovanega sproščanja učinkovine. V vseh naštetih primerih transport molekul skozi film bistveno vpliva na funkcionalnost načrtovane tablete (10,11).

Mehanske lastnosti filmske obloge pomembno vplivajo na njeno obnašanje. Obložene tablete so podvržene različnim obremenitvam, ki so prisotne tako med samim procesom oblaganja, kot tudi po njem. Polimerne filmske obloge morajo imeti ustrezne lastnosti glede na:

- Trdnost filma, ki v veliki meri vpliva na odpornost filma, izpostavljenega različnim obremenitvam, ki se pojavijo med oblaganjem, sušenjem, ter pri rokovanju z obloženim produktom.
- Fleksibilnost/prožnost filma, ki dopolnjuje trdnost filma, hkrati pa zmanjšuje pokanje obloge, ki se lahko pojavi med procesom ali kasnejšem skladiščenju.
- Adhezijo filma, ki je potrebna, da se zagotovi, da ostane obloga pritrjena na površino obloženega produkta do te točke, ko pacient to farmacevtsko obliko zaužije ali tudi dalj, v času modificiranega sproščanja učinkovine (10,12).

Pogosto uporabljeni vodotopni polimeri za namen doseganja hitrega sproščanja so hidroksipropil metil celuloza (HPMC), metil celuloza (MC), hidroksipropil celuloza (HPC), hidroksietil celuloza (HEC) in natrijeva karboksimetil celuloza (NaKMC) (10).

Za doseganje podaljšanega sproščanja se uporabljajo polimeri, ki niso topni v vodi ali pa v vodi nabrekajo. Primeri takšnih polimerov so derivat celuloze - etilceluloza (EC) in polimetakrilatni estri, katerih primer sta Eudragit® RS in Eudragit® RL.

Primeri polimerov s pH odvisno topnostjo so celulozni acetat ftalat (CAP), karboksimetil etil celuloza (CMEC), hidroksipropil metil celulozni ftalat (HPMCP) in polivinil acetat ftalat (PVAP). Značilnost teh polimerov je, da so v kislem mediju netopni, raztapljajo pa se pri pH vrednosti, ki je višja od 5. Taki polimeri se uporabljajo za zaščito farmacevtske oblike pred kislim želodčnim pH-jem, saj v želodcu še ne pride do sproščanja zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike (4).

1.4.2 Topila

Na začetku razvoja filmskega oblaganja so se za raztapljanje polimera pogosto uporabljala organska topila. Organska topila imajo nižjo temperaturo vrelišča kot voda, kar pomeni, da je proces oblaganja z uporabo organskih topil krajši in energetsko ugodnejši. Kljub temu sodobnejši procesi temeljijo pri uporabi vode kot topila, zlasti zaradi okoljevarstvenih, varnostnih in ekonomskih razlogov (13).

1.4.3 Mehčala

Filmi, ki so osnovani zgolj na polimerih, so neraztegljivi, krhki in lomljivi, zato se polimeru dodajajo ustrezna mehčala oz. plastifikatorji, z namenom izboljšanja mehanskih lastnosti polimernih lastnosti snovi. Mehčala delujejo tako, da se njihove molekule vrinejo med polimerne molekule, ter posledično prekinejo ali zmanjšajo interakcije med njimi, kar vpliva na mehanske lastnosti filma. Mehčala povečajo plastičnost filma na ta način, da znižajo

temperaturo steklastega prehoda - Tg. Pri temperaturi Tg polimer preide iz trdega v zmečano stanje (13,14). Mehčala so običajno snovi, ki so ne hlapne in imajo visoko vrelišče. Pri filmskem oblaganju so pogosto uporabljana mehčala: glicerol in estri glicerola, propilenglikol, polietilenglikol, ftalatni estri, nekatere površinsko aktivne snovi (11).

1.4.4 Barvila

Barvila in pigmenti so snovi, ki se uporabljajo za obarvanje farmacevtske oblike oz. za zaščito pred svetlobo. Barvila raztopimo ali v primeru pigmentov dispergiramo v disperzijo polimera. Barvila uporabljamo zlasti z namenom preprečevanja zamenjave med zdravili ter lažje razločevanje med različnimi jakostmi enakega zdravila. Najbolj pogosto uporabljena barvila in barvni pigmenti v farmaciji so: železovi oksidi ter naravna barvila, kot so antocianini, karamel, karatenoidi, flavoni in karminsko rdeče. Poleg teh barvil pa uporabljamo še snovi, ki zmanjšujejo dostop svetlobe do farmacevtske oblike in tako izboljšamo stabilnost izdelka. Primeri takih snovi so: titanov dioksid, silikati, aluminijev hidroksid in magnezijev oksid (15).

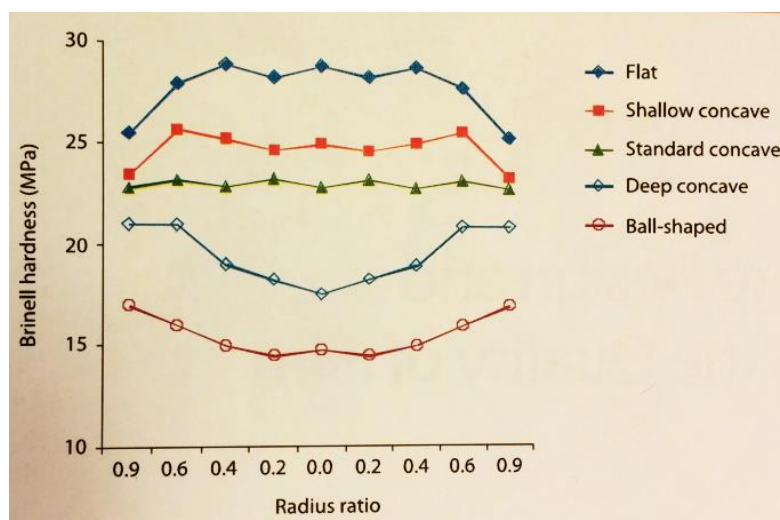
1.4.5 Ostale pomožne snovi

Poleg polimera, topila, mehčala in barvila je potrebno za dodatno stabilizacijo v formulacijo filmske obloge dodati še nekatere pomožne snovi. Andiadhezive (drsila) se dodaja z namenom zmanjševanja zlepljanja farmacevtske oblike med samim procesom oblaganja. Primer učinkovitega andiadheziva je smukec. Dodatek antioksidantov poveča kemijsko in mikrobiološko stabilnost disperzije za oblaganje. Površinsko aktivne snovi delujejo v formulaciji za filmsko oblaganje, kot mehčala, lahko pa jih dodajamo tudi kot solubilizatorje, saj zmanjšajo površinsko napetost polimerne disperzije. Z namenom prekritja neprijetnega vonja in okusa lahko disperziji za oblaganje dodamo različne arome in sladila (4, 16).

1.5 Vpliv formulacijskih spremenljivk na oblaganje tablet v perforiranem bobnu

1.5.1 Oblika tablet

Na izzid procesa oblaganja ima velik vpliv oblika tablete. Za učinkovito filmsko oblaganje tablet različnih oblik raziskovalci velikokrat najprej preverijo trdnost in krušljivost tablet, saj različne oblike tablet privedejo do različnih lokalnih trdnosti znotraj tablete, kot lahko vidimo na sliki 4 (17).



Slika 4: Spremembe v trdnosti glede na različno obliko pechatov - tablet (povzeto po viru 17)

Izmed tablet stisnjenih z enakim tlakom so najbolj trdne ploščate tablete, medtem ko najmanjšo trdnost izkazujejo tablete kroglaste oblike. Ploščate in rahlo konveksne tablete imajo veliko trdnost na sredini tablete, medtem ko so njeni robovi bolj krhki. Najbolj enakomerno trdnost po celotni površini izražajo t.i. standardne konveksne tablete. Kroglaste in izrazito konveksne tablete imajo nižje vrednosti trdnosti po celotni površini tablete, vendar je njihova trdnost najmanjša na sredini. Te tablete imajo zato tudi večje možnosti erozije na področjih z manjšo trdnostjo. Oblika tablete lahko zaradi prisotnosti odsekov ploskih površin v stopnji sušenja kapljic obloge povzroči medsebojno povezovanje tablet, saj postane površina tablete med sušenjem obloge skrajno viskozna in adhezivna (17).

Oblika tablete torej določa, katere tablete so primernejše za oblaganje. Poleg tega je oblika pomembna tudi pri zagotavljanju enakomernosti filma obloženih tablet, saj vpliva na enakomernost debeline filma znotraj tablete. Wilson in Crossman sta preučevala vplive tablet različnih oblik in velikosti na enakomernost filma pri uporabi perforiranega bobna. V študiji so preverili lastnosti okroglih, majhnih ovalnih in velikih ovalnih tablet ter tablet v obliki kapsule. Ugotovila sta, da okrogle tablete zagotavljajo največjo enakomernost filma znotraj posamezne tablete, medtem ko prihaja pri velikih ovalnih tabletah do največjega odstopanja v debelini obloge. Pri nanosu filma je prišlo do razlik v debelini le-tega med robovi, plaščem cilindričnega dela ter vrhnjim in spodnjim delom tablete. Na robovih in stranski površini je bilo namreč le 50% celotnega nanosa filma na tableti. Iz tega so zaključili, da bolj sferična oblika tablete zagotavlja večjo enakomernost nanosa filma znotraj tablete (18).

1.5.2 Vpliv pomožnih snovi tablet za oblaganje

Tableta, ki jo želimo obložiti, mora biti dovolj trdna, da se v bobnu med gibanjem ne kruši. To lahko dosežemo s primerno izbiro pomožnih snovi in silo stiskanja. Pri oblaganju je tako pomembna tudi gladkost oz. hrapavost površine tablete oz. jedra, površinska energija in temperatura na površini (17,19).

Dobra adhezija med polimerom in tableto je osnova za primerno oblogo. Za farmacevtske izdelke velja, da sta glavna mehanizma adhezije med oblogo in jedrom tvorba vodikovih vezi in Van der Waalsove interakcije (9). V formulaciji za tablete imamo vedno tudi drsila, da izboljšamo pretočne lastnosti zmesi za tabletiranje in zmanjšamo trenje s steno matrice. Ta povzročijo, da so tablete krhkejše, težava pa se pojavi tudi ob oblaganju, saj prisotnost drsil na površini tablet lahko zmanjša adhezijo disperzije za oblaganje. Drsila imajo na adhezijo različne vplive. Stearinska kislina ima prosto karboksilno skupino, zato se s povečevanjem količine adhezija izboljšuje. Ob uporabi trigliceridov s stearinsko kislino ali stearatov pa se adhezivnost zmanjšuje, kar nakazuje na pomemben vpliv strukture drsil (9). Med pomožnimi snovmi zaradi velikega masnega deleža na adhezijo zelo vpliva tudi vrsta polnila. Raziskovalci so primerjali adhezijo hidroksipropilmetil celuloznega (HPMC) filma na jedra, ki so vsebovala različna polnila. Adhezija je bila najmočnejša na medfazi s tableto, kjer so kot polnilo uporabili mikrokristalno celulozo. Ostala polnila, kjer so primerjali ustrezno adhezijo, so bila dekstroza, sukroza in laktoza. Boljšo adhezijo so pripisali polnilom, ki imajo na površini tablet večje število hidroksilnih skupin. Na adhezijo pa vpliva tudi poroznost tablet. Bolj kot so te porozne, več površine je na voljo za adhezijo, kar pomeni močnejšo adhezijo. Poroznost omogoča tudi, da raztopina za oblaganje hitreje prodira v tableto, zato to zopet pripomore k večji adheziji (16).

1.5.3 Vpliv disperzije za oblaganje

Glavne spremenljivke, ki jih moramo pri disperziji za oblaganje nadzorovati so: viskoznost, površinska napetost, temperatura, smer razprševanja disperzije in hitrost kapljice. Dobro ponovljivost oblaganja lahko delno zagotovimo tudi s formulacijo filma za oblaganje. Pri trku kapljice ob površino jedra, kjer so ostale procesne spremenljivke enake, je debelina sloja, ki ga kapljica ustvari, odvisna od prostornine kapljice in največjega premera, ki ga le ta doseže pri trku, ko se razširi po površini. Ko kapljica trči ob jedro, lahko njen trk opišemo v več stopnjah: tvorba lamele, retrakcija in uravnoteženje. Razširitev kapljice v lamelo po dotiku z jedrom je odvisna predvsem od inercialne sile, ki je posledica kinetične energije in mase kapljice. Temu nasprotujejo viskoznostne sile kapljevine (19).

1.6 Procesne spremenljivk pri oblaganju tablet v perforiranem bobnu

Filmsko oblaganje tablet najpogosteje izvajamo v perforiranih bobnih, ki je podobno oblaganju v napravi za filmsko oblaganje pelet s tehnologijo z vrtnčenjem (FBD). Gibanje tabletnih jeder v perforiranem bobnu dosežemo z obračanjem bobna. Faze filmskega oblaganja v perforiranem bobnu so segrevanje, razprševanje, sušenje in ohlajanje. Te procese ter njihove parametre je potrebno upoštevati pri doseganju enakomernosti nanosa. Filmsko oblaganje tablet je zapleten postopek pri katerem lahko na učinkovitost samega procesa vpliva kombinacija učinkov različnih procesnih parametrov. Kritični procesni parametri so (20):

- *hitrost dodajanja disperzije,*
- *temperatura in vlažnost dovodnega in izstopnega zraka,*
- *temperatura jeder,*
- *hitrost in tlak razprševanja,*
- *hitrost vrtenja bobna in polnitev bobna*
- *volumski pretok zraka za sušenje.*

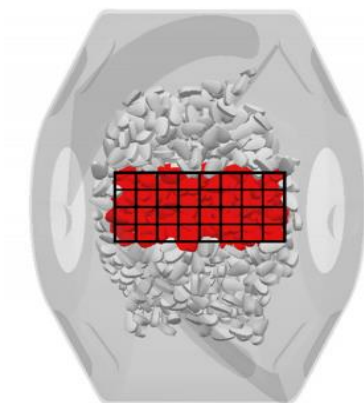
1.6.1 Vrednotenje vpliva procesnih parametrov

Kombinacija eksperimentalnih in računskih pristopov prispeva k splošnemu razumevanju procesa. Številni avtorji so v svojih študijah ocenili kritične procesne parametre, ki vplivajo na enakomernost obloge med tabletami, s pomočjo statističnega načrtovanja eksperimentov (DoE). Pri statističnem načrtovanju gre za zbiranje informacij, kjer je vsaka prisotna sprememba med poskusi nadzorovana in taktično uvrščena v eksperimentalni prostor.

➤ *Hitrost vrtenja bobna in polnitev bobna*

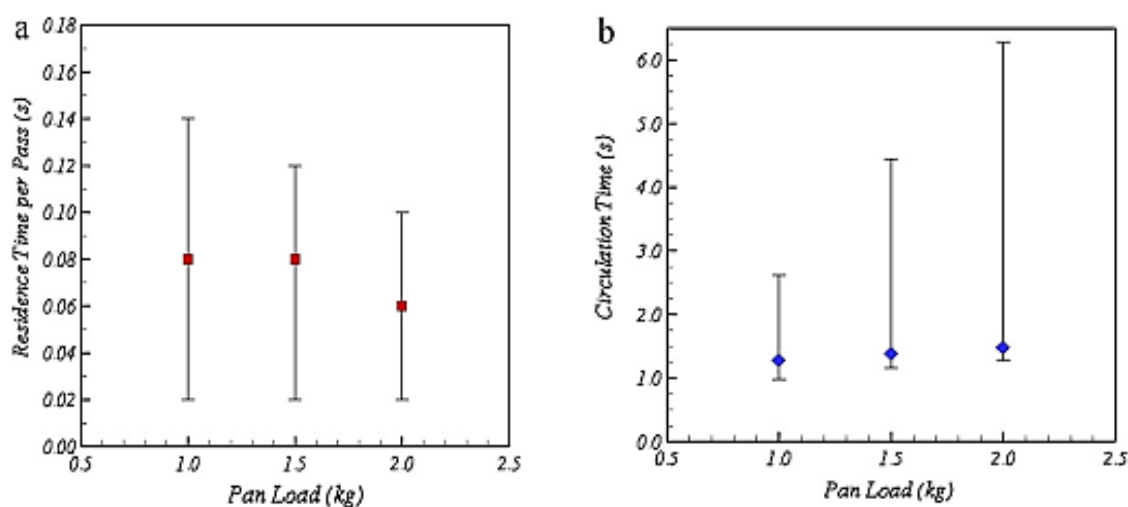
Pomemben procesni parameter je hitrost vrtenja bobna, saj preko mešanja nasutja tablet vpliva na količino disperzije, ki jo prejme tabletno jedro v času celotnega oblaganja. Izbrana pravilna hitrost zagotavlja, da so vse tablete približno enako časa v območju razprševanja in tako prejmejo podobno količino nanosa. Čas posamezne izpostavljenosti tablet v področju razprševanja je daljši v primeru nižje hitrosti vrtenja bobna in tablete prejmejo več obloge ob enkratnem prehodu, vendar nižja hitrost vrtenja bobna zagotovi, da ima tableta izven področja razprševanja dovolj časa, da se posuši predno ponovno preide cono razprševanja (15,21). Pomemben vpliv na enakomernost obloge med tableti, pa ima tudi polnitev bobna, oz. masa tablet v bobnu. V študiji Ketterhagen-a so z numeričnim modeliranjem procesa proučevali

variabilnost obloge med tabletami, ter ločeno še variabilnost obloge znotraj posamezne tablete. V delu študije, kjer je Ketterhagen proučeval variabilnost obloge med tabletami, je za celotno populacijo tablet v oblagalniku vrednotil porazdelitev obhodnega časa in časa zadrževanja tablet v področju razprševanja, slednji označuje prejeto količino obloge ob enkratnem prehodu. Za enostavnejše vrednotenje so določili določeno območje znotraj bobna, kjer je tableta zagotovo izpostavljena oblaganju. To območje so razporedili na 32 kvadratkov, kot to prikazuje slika 5 in tako določili tablete, ki se nahajajo na površini označenega področja v bobnu. S tem so ocenili enakomernost obloge znotraj posamezne tablete in med tabletami (22).



Slika 5: Območje znotraj bobna, kjer je tableta zagotovo izpostavljena oblaganju (povzeto iz vira 22)

Ugotovili so, da je za enakomernost obloge pomembno, da so časi zadrževanja v območju razprševanja in časi, ko se tableta vrne na preiskovano površino, za vse tablete podobni, ter v primeru obhodnih časov tudi čim krajši. V nadaljevanju je prikazano kako polnitev in hitrost vrtenja bobna vplivata na porazdelitev obhodnega časa in čas zadrževanja v območju razprševanja.

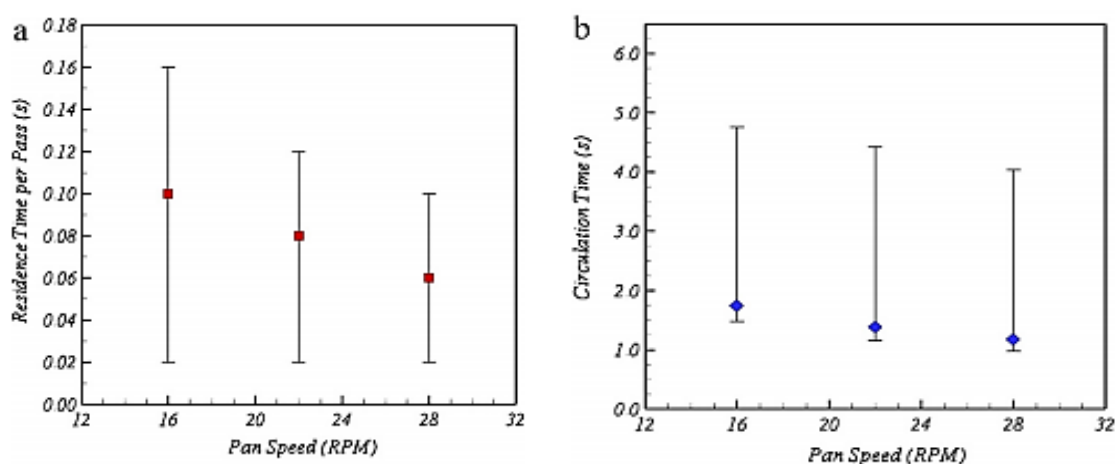
Vpliv polnitve bobna na porazdelitev reprezentativnih časov

Slika 6: Vpliv polnitve bobna na 90., 10. percentil in mediano porazdelitev za a) čas zadrževanja v področju razprševanja in b) obhodni čas tablet (povzeto iz vira 22)

Iz slike 6a je razvidno, da so ugotovili, da s povečanim polnjenjem bobna prihaja do krajšega časa zadrževanja tablet v področju razprševanja. Z večjim polnjenjem bobna se tablete hitreje pomikajo vzdolž površine nasutja, kar se kaže v manjšem zadrževanju tablet v področju razprševanja. Mediana in predvsem 90. percentil obhodnega časa tablet, pa sta se s polnjenjem bobna podaljševala (slika 6b). Tableta mora namreč zaradi večje količine prepotovati večjo razdaljo, da opravi en cikel, oziroma se vrne na začetno mesto. Z dobljenimi rezultati so tako lahko potrdili, da z večjo polnitvijo bobna negativno vplivamo na porazdelitev obhodnih časov tablet, kar se odraža v večjih razlikah v enakomernosti filmske obloge med tabletami.

Vpliv hitrosti vrtenja bobna na porazdelitev reprezentativnih časov

Ovrednotili so tudi vpliv hitrosti vrtenja bobna na čas zadrževanja in ponovnega pojava tablet na kontrolnem področju. Rezultati so prikazani na sliki 7.



Slika 7: Vpliv hitrosti vrtenja bobna na 90., 10. percentil in mediano porazdelitev za a) čas zadrževanja v področju razprševanja in b) obhodni čas tablet (povzeto iz vira 22)

Razvidno je, da s povečevanjem hitrosti vrtenja bobna vplivamo na čas zadrževanja tablet na mestu merjenja, saj prihaja do krajšega zadrževanja in ožje porazdelitve časa, kot je to razvidno s slike 7a. Tudi tu prihaja do večje hitrosti med pomikanjem tablet vzdolž nasutja tablet. V primeru časa ponovnega pojava tablete na mestu preučevanja se mediana časa zmanjšuje, na splošno pa ostaja širina časovnega območje pojavljanja enaka (slika 7b). V študiji je bilo ugotovljeno, da s povečevanjem hitrosti vrtenja bobna izboljšamo enakomernost filma, saj s tem nekoliko vplivamo na obhodni čas tablete kar poveča število pojavov tablete v področju razprševanja, hkrati pa zmanjšamo tudi mediano in variabilnost časa zadrževanja tablete (22).

➤ Hitrost dodajanja disperzije

Hitrost razprševanja disperzije za oblaganje, je pomemben parameter, saj vpliva na vsebnost vlage, tvorbo prevleke ter vpliva na samo kakovost in enakomernost obloge. Nizka hitrost razprševanja, povzroča zaradi nezadostne vlage, nepopolno koalescenco kapljic polimera, kar pa lahko posledično vpliva na funkcionalnost filma. Če pa je hitrost razprševanja visoka in temperatura tablete na površini nizka, se obloga na tableti ne osuši dokončno med procesom razprševanja, ampak med sušenjem. Pri samem postopku sušenja pa se potem večja količina filma na hitro posuši, kar privede do velikih notranjih napetosti v filmu (23).

➤ Tlak razprševanja

Splošno gledano nam povečanje tlaka razprševanja zmanjša površinsko hrapavost obloženih tablet ter povzroči tanjši in gostejši film. V primeru prevelikega tlaka, se nam zaradi učinka sušenja z razprševanjem pojavijo velike izgube disperzije za razprševanje. Velikost kapljic se

zmanjša, kar lahko povzroči, da se le te posušijo še preden dosežejo tableto ali pa je trk kapljice in jedra zaradi prevelike hitrosti kapljice neuspešen (23).

Ustrezna mora biti tudi vrednost tlaka za formiranje razpršine, saj s tem spreminjamo obliko aerosola kapljic. Oblika curka vpliva na močenje in porazdelitev kapljic tekočine na gibajočih se delcih in ima pomemben vpliv na proces oblaganja in na enakomernost debeline obloge. Poznamo šobe katere ustvarjajo curek podoben obroču, stožcu ali sploščenemu krogu-elipsi. Obročast curek je zaželen predvsem pri procesu močenja in aglomeracije, medtem ko sta ostali dve obliki primernejši v procesu oblaganja (7).

➤ *Temperatura vstopnega zraka*

Temperatura vstopnega zraka vpliva na učinkovitost sušenja (izparevanja vode) v bobnu za oblaganje ter na enakomerno površino in gladkost obloge. Visoka vstopna temperatura poveča učinkovitost sušenja pri nanosu vodnih oblog in zmanjša prodiranje vode v jedro tablete, kar posledično zmanjša delež vlage v obloženi tableti. Prevelika vstopna temperatura pa povzroči prehitro sušenje disperzije med nanosom in posledično zmanjša učinkovitost oblaganja. Merjenje in kontrola vstopne temperature nam pomaga vzdrževati optimalne pogoje med procesom nanašanja obloge (23).

➤ *Temperatura jeder*

S temperaturo vstopnega zraka uravnavamo temperaturo jeder, ki je med najpomembnejšimi dejavniki in jo moramo med procesom oblaganja vzdrževati, saj tako zagotavljamo konstantne pogoje za tvorbo filma na površini jeder in se izognemo nepravilnostim v nastanku obloge tekom samega procesa. Temperaturo vstopnega zraka določimo na osnovi lastnosti in sestave disperzije za oblaganje. Poleg temperature vstopnega zraka na samo temperaturo jeder vpliva tudi hitrost razprševanja disperzije za oblaganje in volumski pretok zraka (15).

➤ *Volumski pretok zraka za sušenje*

Oblaganje tablet poteka v kontrolirani atmosferi znotraj perforiranega bobna. Čeprav je pretok zraka v mnogih procesih v farmacevtski proizvodnji ključnega pomena, dolgo časa v študijah oblaganja v perforiranem bobnu ni bil dovolj raziskan. Ugotovili so, da pretok zraka pričakovano vpliva na učinkovitost sušenja obloge, ter na samo kakovost obloge. Povečana hitrost pretoka zraka poveča temperaturo tablet in pospeši sušenje obloge tablet. Ali pretok zraka lahko vpliva na enakomernost debeline obloge med tabletami pa ni znano (24).

2 NAMEN IN NAČRT DELA

Filmsko oblaganje tablet v perforiranem bobnu je kompleksen postopek, pri katerem lahko na učinkovitost postopka oblaganja in na enakomernost obloge vplivajo tako formulacijske kot tudi procesne spremenljivke.

Namen naloge je oceniti laboratorijsko napravo za oblaganje tablet z vidika doseganja enakomernosti povprečne debeline obloge med tabletami in izkoristka procesa oblaganja s čimer bomo identificirali uporabno delovno območje oblagalnika tablet.

V prvem delu eksperimentalnega dela bomo stisnili bikonveksne placebo tablete, z dovolj ozko specifikacijo trdnosti in mase. Filmsko oblaganje pripravljenih tabletnih jeder bomo izvedli z vodno raztopino hidroksipropilmetilceluloze (HPMC), polietilenglikola (PEG) in vodotopnega barvila tatrazin. Namen filmskih oblaganj tablet je definirati delavno območje oblagalnika tablet s stališča variabilnosti obloge med tabletami in poiskati optimume procesa oblaganja pri različnih polnitvah bobna. Pri tem bomo v posameznih eksperimentih oblaganja na tablete nanesti vedno enako količino tatrastina. Tekom eksperimentalnega dela bomo na treh nivojih spreminjali polnitev bobna za oblaganje in vrtilno frekvenco bobna. V srednji točki eksperimentalnega prostora pa bomo variirali še temperaturo vhodnega zraka in tlaka razprševanja na trokanalni šobi. Pri izvedbi eksperimentov oblaganj ne bomo spreminjali pretoka zraka, kota šobe in hitrosti razprševanja. Po vsakem procesu oblaganja bomo izračunali izkoristek procesa oblaganja z upoštevanjem rezultatov vrednotenja izgube mase tablet pri sušenju (merilo vsebnosti vlage) pred in po oblaganju. Iz vsake serije obloženih tablet, bomo naključno vzorčili 100 obloženih tablet, ter vsako posebej raztopili v pripravljenem pufru, centrifugirali ter na UV-VIS spektrofotometru določili absorbanco in koncentracijo tatrastina v tableti. Torej, variabilnost debeline obloge bomo kvantitativno vrednotili preko variacije količine barvila v posamezni tableti, povprečje vsebnosti barvila pa izkoristili za izračun izkoristka oblaganja. Kakovost površine obloge tablet bomo kvalitativno spremljali s stereomikroskopom.

3 MATERIALI IN OPREMA

3.1 Materiali

- **Pomožne snovi za izdelavo tabletnih jeder**

1. MIKROKRISTALNA CELULUZA (Avicel pH200, Lek, Sloveija)

Mikrokristalna celuloza (MCC) je delno depolimerizirana celuloza, bele barve in spada med polisaharide. Ima odlične lastnosti stisljivosti, zato se uporablja zlasti kot pomožna snov v trdnih farmacevtskih oblikah, kjer ima vlogo polnila in veziva. MCC je stabilen material, čeprav gre za higroskopno snov. Je netoksična in se obravnava kot varna snov (25).

2. KOPOVIDON – PVP VA64 (Kollidon VA64)

Kopovidon – kopolimer vinilpirolidona in vinilacetata je material z izjemno plastičnostjo in visoko sposobnost vezave in se uporablja kot suho vezivo v tabletah in granulah. Uporaben je pri direktnem stiskanju tablet, kompaktiranju, prav tako, pa je tudi učinkovit pri vlažni in suhi granulaciji ali pa ga lahko alternativno uporabimo tudi kot v polimer v procesu oblaganja (26).

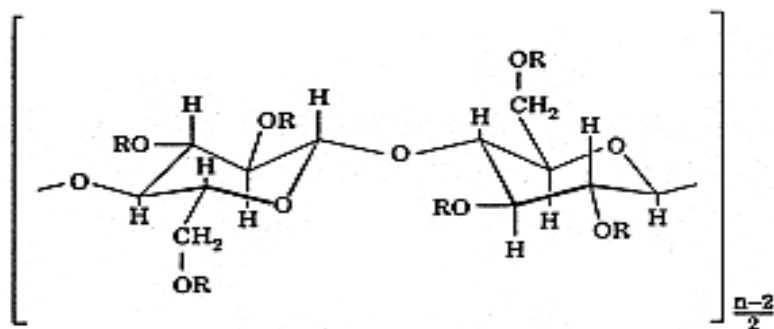
3. MAGNEZIJEV STEARAT

Magnezijev stearat je zmes magnezijevih soli maščobnih kislin, pri čemer prevladujeta stearinska in palmitinska kislina. Je v proizvodnji zdravil ena najpogostejše uporabljenih pomožnih snovi. Največkrat se uporablja, kot drsilo pri izdelavi tablet in kapsul, saj izboljša pretočne lastnosti prahov. Ima pa tudi vlogo maziva in antiadheziva (27).

- **Sestava filmske obloge**

1. HIDROKSIPROPILMETILCELULOZA (Pharmacoat 606)

Najbolj pogosto uporabljen celulozni derivat za filmsko oblaganje, kot tvorilec filma ali por v filmu, je hidroksipropilmetilceluloza (HPMC). HPMC (slika 8) je dobro topna v vodnem mediju, tvori film, ki je po ustrezni plastifikaciji odporen na mehanske lastnosti, je enostavna za uporabo in kompatibilna s številnimi pomožnimi snovmi. Polimer je odporen na temperaturo, vlago in svetlobo (28,29).



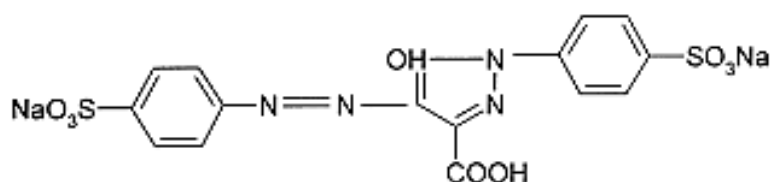
Slika 8: Struktura HPMC (prevzeto iz vira 28)

2. POLIETILENGLIKOL (PEG 6000)

Polietilenglikol je polimer etilenoksida. Številka v imenu podaja povprečno molekulsko maso tega polimera. Polietilenglikoli imajo v farmaciji med drugim vlogo mehčala za filmsko obloge ter modifikatorja viskoznosti disperznih medijev. Nad molekulsko maso 1000 je polietilenglikol bele barve in se pojavlja v trdnem agregatnem stanju (27).

3. TARTRAZIN

Tartrazin (slika 9) je v vodi topno azo barvilo, oranžne barve, ki se v Evropi označuje z oznako E102. V farmaciji se uporablja za obarvanje raznih farmacevtskih preparatov, širše pa tudi v prehrabni industriji. V filmsko oblogo smo vključili tartrazin zato, ker lahko koncentracijo sproščenega tartrazina določimo spektrofotometrično, saj svetlobo dobro absorbira pri valovni dolžini 425 nm (30).



Slika 9: Struktura tartrazina (prevzeto iz vira 31)

- **Reagenti za pripravo pufra pH 6,5**
 - Kalijev dihidrogen fosfat (KH_2PO_4),
 - Prečiščena voda,
 - 45% KOH.

3.2 Oprema

- precizna tehtnica CP3202 S, Sartorius, Nemčija
- mešalnik Inversiana Tumbler Mixer 2L, Bioengineering, Švica
- tabletirka na udarec Kilian SP 300, IMA, Nemčija
- naprava za določanje trdnosti tablet, Tablet hardness tester VK 200 Vanderkamp®, ZDA
- analitska tehnica AX224, Sartorius, Nemčija
- kljunasto merilo MIB Messzeuge GmbH, Nemčija
- avtomatski analizator vlage, B-302, Büchi, Švica
- propellersko mešalo Eurostar digital, IKA, Nemčija
- perforiran boben za oblaganje, GlattGMPC I, Glatt GmbH, Nemčija
- trokanalna šoba za razprševanje, 0,8 mm, Glatt GmbH, Nemčija
- analitska tehnica AG245, Mettler Toledo, Švica
- precizna tehnica Vibra AJ-1200CE, Tehnica Železniki, Slovenija
- pH meter Seven Compact pH/ion, Mettler Toledo, ZDA
- centrifuga; Centrifug 322A, Tehnica, Slovenija
- ultracentrifuga; WX ULTRA SERIES Centrifuge; Thermo Scientific
- UV spektrofotometer 8453 Hewlett Packard, ZDA
- Stereomikroskop, Olympus SZX 12, Japonska

4 METODE DELA

4.1 Priprava tabletne zmesi za tabletiranje in izdelava tablet

Za izdelavo tablet smo pripravljali po 300 g zmesi praškov.

Sestava:

Pomožne snovi:

Mikrokristalna celuloza 296,25 g

Polivinil pirolidon 3 g

Magnezijev stearat 0,75 g

Najprej smo na tehtnici natehtali mikrokristalno celulozo, ki služi kot polnilo, ter 1% polivinil pirolidona (Kolidona VA64), ki ima vlogo veziva. Po pravilu rastočih mas smo ti dve sestavini kvantitativno prenesli v mešalnik »Paul Schatz« - Inversiana Tumbler Mixer 2L .

Mešalnik omogoča posebno tridimenzionalno gibanje mešalne posode. Zmes smo homogenizirali 5 minut, na stopnji 3,5 (t.j 24 obr/min). Po končanem mešanju smo ponovno po pravilu rastočih mas dodali še 0,25% magnezijevega stearata in mešali še 3 minute. Tablete smo izdelovali z metodo direktnega tabletiranja na tabletirki na udarec Kilian SP 300. Tekom celotnega tabletiranja smo izdelovali tablete bikonveksne oblike, enakih dimenzij (Tabela 1). Za doseg želeno mase (160 ± 4 mg) smo med procesom tabletiranja po potrebi spreminjali položaj spodnjega pečata. S spreminjanjem lege zgornjega pečata smo uravnavali silo stiskanja na 4,2 kN, z namenom dobiti želeno trdnost tablet okoli 100 N. Trdnost tablet smo spremljali na aparaturi za merjenje trdnosti tablet Vanderkamp® VK 200.

Tabela 1: Nazivna masa in dimenzije placebo tablete

masa tablete	160 mg
R (krivinski radij)	12 mm
d (premer)	8 mm
višina plašča	2 mm
višina kapice	0,686 mm

Placebo tabletam smo s pomočjo 2L plastične posode določili nasipno gostoto tablet in izračunali vrednost 0,7867 kg/L.

4.2 Priprava disperzije za oblaganje

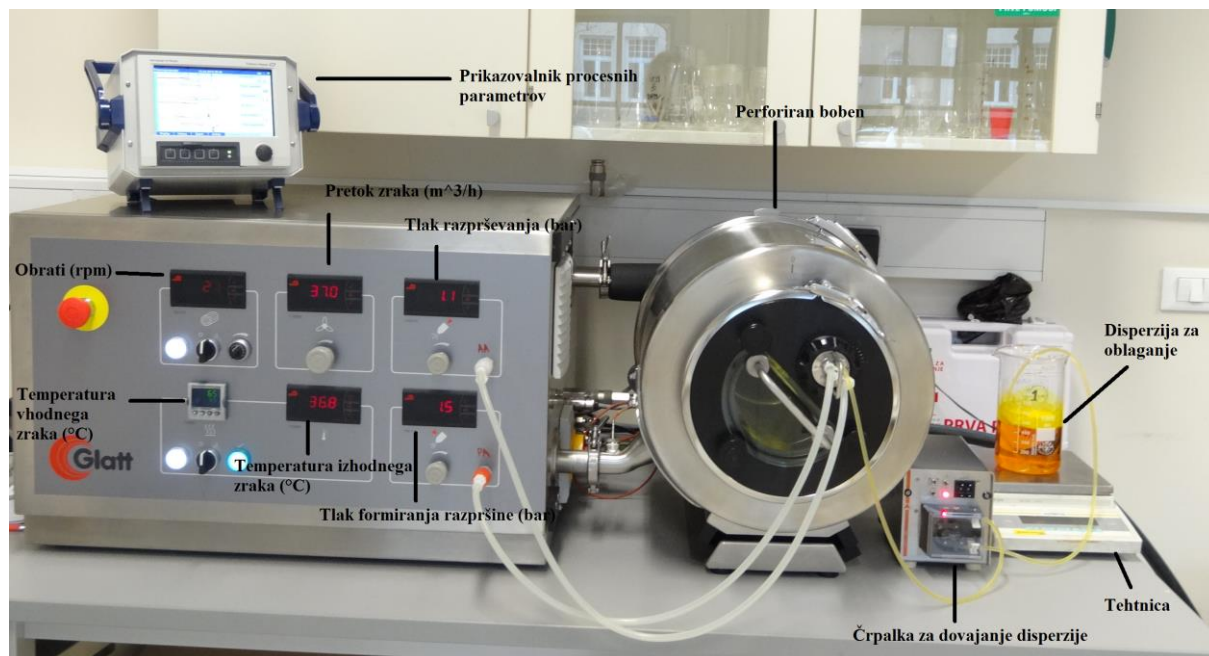
Za vsak poskus oblaganja smo en dan prej pripravili vodno disperzijo za oblaganje z 8% HPMC-ja in 1% PEG 6000. Delež tartrazina (od 0,125% - 0,5%) v disperziji smo spreminjali glede na načrtovano spremembo časa oblaganja. Topilo je bila prečiščena voda. V litrsko čašo, z znano maso, smo najprej natehtali predpisano količino prečiščene vode, nato pa med mešanjem s propellerskim mešalom raztopili PEG 6000. Ko se je PEG 6000 v celoti raztopil smo pri povišanih obratih, na rob vrtinca postopoma dodajali HPMC. Po dodatku HPMC-ja smo dodali še tartrazin. Obrate smo znižali (300 obr/min) in mešali še eno uro. Po končanem mešanju smo čašo z disperzijo pokrili z Alu folijo. Naslednji dan smo do predpisane mase s kapalko dodali manjkajočo količino prečiščene vode, ki je izhlapela.



Slika 10: Pripravljena disperzija za filmsko oblogo

4.3 Oblaganje tablet

Procese oblaganja (slika 11) smo izvajali v perforiranem bobnu za oblaganje (Glatt GMPC I, Glatt GmbH, Nemčija)



Slika 11: Shema procesa oblaganja v perforiranem bobnu

Uporabili smo 1,6 L boben. Boben je v osnovi opremljen z osmimi mešalnimi lopaticami. Maksimalna polnitev bobna (v smislu mase tablet) je odvisna od nasipnega volumna tablet, ter od vrste tabletnih jeder. Pri poskusih oblaganja smo na treh nivojih spreminjali polnitev bobna; 12 %, 14,5% in 16% polnitve bobna. Maksimalna polnitev je torej bila 16% celotnega volumna bobna, za kar pa se je naknadno izkazalo, da je to tudi mejna količina tablet za ta boben, saj se med procesom oblaganja jedra zadržujejo na robu bobna in niso ves čas v območju razprševanja, prav tako pa tudi zaradi konstrukcijske posebnosti, tablete v redkih primerih med oblaganjem padejo izven bobna, saj se pri zaprtju bobna, pokrov bobna in sam rob bobna ne stikata.

Iz dimenzije tablet, smo najprej izračunali površino ene tablete (*Enačba 1*). Iz nasipne gostote tabletnih jeder, izbrane polnitve bobna in dejanskega volumna bobna, smo izračunali ustrezno maso tablet, ki je potrebna za poskus oblaganja (*Enačba 2*). Število tablet v eni seriji (N), smo izračunali iz mase tablet, ki je potrebna za poskus oblaganja ter iz povprečne mase ene tablete, ki je v našem primeru 160 mg (*Enačba 3*). Z dobljenim številom tablet in z vrednostjo površine ene tablete izračunamo površino vseh tablet, ki jo bomo v enem poskusu obložili (*Enačba 4*).

Želena debelina naše obloge je 0,020 mm, gostota obloge pa je 1,3 g/cm³. Iz teh dveh vrednosti izračunamo volumen naše obloge (*Enačba 5*). Iz gostote in volumna obloge izračunamo maso suhe obloge (*Enačba 6*). Delež suhih snovi v naši disperziji za oblaganje je 9,5%, pričakovan izkoristek oblaganja pa 95%. S pomočjo teh dveh vrednosti in mase suhe obloge izračunamo potrebno količino disperzije za oblaganje, ki jo bomo razpršili po tabletah (*Enačba 7*).

IZRAČUNI V PRIMERU 14,5% POLNJENOSTI BOBNA:

Površina 1 tablete:

R (krivinski radij) = 12 mm

d (premer) = 8 mm

višina plašča = 2 mm

višina kapice = 0,686 mm

$$\begin{aligned} P &= 4 \cdot \pi \cdot \text{višina kapice} \cdot \text{krivinski radij tablete} + \pi \cdot \text{premer tablete} \cdot \text{višina plašča} \\ &= 4 \cdot \pi \cdot 0,686 \text{ mm} \cdot 12 \text{ mm} + \pi \cdot 8 \text{ mm} \cdot 2 \text{ mm} \quad (\text{Enačba 1}) \\ &= 153,7118 \text{ mm}^2 / \text{tabl.} \end{aligned}$$

Masa tablet za eno serijo oblaganja:

$V_{(\text{celotnega bobna})} = 9,4 \text{ L}$

Sredinska polnjenost bobna = 14,5%

$\rho (\text{nasipna}) = 0,7867 \text{ kg/L}$

$$V = 9,4 \text{ L} \cdot 0,145 = 1,363 \text{ L}$$

$$m_{(\text{tablet})} = V \cdot \rho (\text{nasipna}) = 1,363 \text{ L} \cdot 0,7867 \text{ kg/L} = 1,0723 \text{ kg} = 1072,3 \text{ g} \quad (\text{Enačba 2})$$

Število tablet v eni seriji oblaganja:

$$m(\text{tablet}) = 1072 \text{ g} = 1072000 \text{ mg}$$

$$m(\text{povprečna 1 tablete}) = 160 \text{ mg}$$

$$N = \frac{m(\text{tablet})}{m(\text{povprečna 1 tablete})} = \frac{1072000 \text{ mg}}{160 \text{ mg}} = 6702 \text{ tablet} \quad (\text{Enačba 3})$$

Površina vseh tablet v eni seriji oblaganja:

$$P_{(1 \text{ tablete})} = 153,7118 \text{ mm}^2 / \text{tabl.}$$

N = 6702 tablet

$$P = P_{(1 \text{ tablete})} \cdot N$$

$$= 153,7118 \text{ mm}^2/\text{tabl.} \cdot 6702 \text{ tablet} = 1030176,48 \text{ mm}^2 \quad (\text{Enačba 4})$$

Volumen obloge:

$$d_{(\text{želena debelina obloge})} = 0,020 \text{ mm}$$

$$P_{(\text{vseh tablet})} = 1030176,48 \text{ mm}^2$$

$$V_{(\text{obloge})} = P \cdot d$$

$$= 1030176,48 \text{ mm}^2 \cdot 0,020 \text{ mm} \quad (\text{Enačba 5})$$

$$= 20603,53 \text{ mm}^3 = 20,604 \text{ cm}^3$$

Masa suhe obloge:

$$V_{(\text{obloge})} = 20,604 \text{ cm}^3$$

$$\rho_{(\text{obloge})} = 1,3 \text{ g/cm}^3$$

$$m_{(\text{suhe obloge})} = V_{(\text{obloge})} \cdot \rho_{(\text{obloge})} =$$

$$= 20,604 \text{ cm}^3 \cdot 1,3 \text{ g/cm}^3 \quad (\text{Enačba 6})$$

$$= 26,785 \text{ g}$$

Količina disperzije za oblaganje, ki jo bomo razpršili:

$$m_{(\text{suhe obloge})} = 26,785 \text{ g}$$

$$W_{(\text{suih snovi})} = 9,5\%$$

$$\eta_{(\text{želen})} = 95\%$$

$$m_{(\text{disperzije za oblaganje, ki jo bomo razpršili})} = \frac{m_{(\text{suhe obloge})}}{W_{(\text{suih snovi})} \cdot \eta} =$$

$$= \frac{26,785 \text{ g}}{0,095 \cdot 0,95} = 296,8 \text{ g} \quad (\text{Enačba 7})$$

Izvedli smo 21 poskusov oblaganja, kot to prikazuje tabela 2, kjer smo spreminjali naslednje procesne parametre: hitrost vrtenja bobna, masa tablet v bobnu, čas oblaganja, temperaturo vhodnega zraka ter tlak razprševanja (A-A) in tlak za formiranje razpršine (P-A). Pretok zraka, kot šobe in hitrost razprševanja, so bili v vseh 21 poskusih enaki.

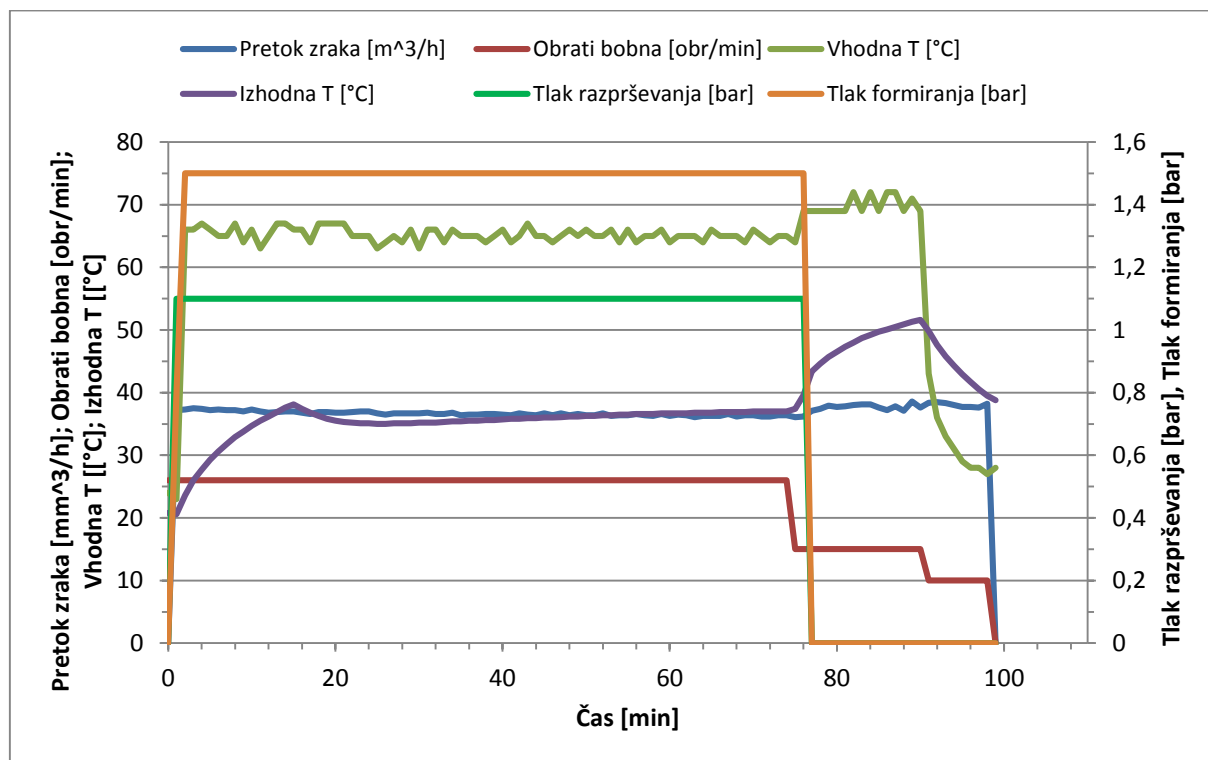
Tabela 2: Nastavitev procesnih parametrov pri oblaganju

Št. oblaganja	Polnitev bobna (%)	T.vh.zraka (°C)	Hitrost vrtenja bobna (obr/min)	AA(bar)	PA (bar)	Masa razprš. disper. (g)	Čas razprš. (min)
1	14,5	65	21	1,1	1,5	296,63	59,47
2	14,5	65	26	1,1	1,5	296,63	59,48
3	14,5	65	16	1,1	1,5	296,63	60,88
4	12	65	26	1,1	1,5	245,6	49,25
5	12	65	16	1,1	1,5	245,6	49,32
6	12	65	21	1,1	1,5	245,6	50,59
7	12	65	26	1,1	1,5	491,2	100,05
8	12	65	16	1,1	1,5	491,2	100,32
9	12	65	21	1,1	1,5	491,2	99,45
10	16	65	16	1,1	1,5	327,47	65,42
11	16	65	21	1,1	1,5	327,47	65,42
12	16	65	26	1,1	1,5	327,47	66,03
13	12	65	26	1,1	1,5	982,4	197,8
14	12	65	26	1,1	1,5	736,8	150,23
15	14,5	65	21	1,1	1,1	296,63	59,93
16	14,5	65	21	0,7	1,5	296,63	59,55
17	14,5	60	21	1,1	1,5	296,63	59,5
18	14,5	70	21	1,1	1,5	296,63	59,28
19*	14,5	65	21	1,1	1,5	296,63	59,52
20	14,5	65	21	1,1	1,5	296,63	58,82
21	14,5	65	21	1,1	1,5	296,63	59,28

*Pri poskusu 19, smo ugotavljali vpliv mešalnih lopatic v bobnu, zato smo v bobnu, v osnovi opremljenemu z osmimi mešalnimi lopaticami, štiri odstranili. Namen poskusov 1, 20 in 21 je bil ovrednotiti ponovljivost metode, zato smo poskuse izvajali pri enakih procesnih parametrih. Pred procesom oblaganja smo vedno najprej preverili kakovost razpršine z razprševanjem na Alu folijo, ki je bila oddaljena od šobe približno 14 cm. Namen tega testa je, da preverimo obliko razpršine in kvalitativno še velikost kapljic.

Najprej uravnamo hitrost črpalke za dovajanje disperzije v boben, da dobimo ustrezno hitrost razprševanja, ki je bil v naših poskusih oblaganja vedno konstantna in sicer približno 5 g/minuto. Ko preverimo oba tlaka in hitrost razprševanja, vsujemo ustrezno maso tablet v boben. Sledi faza temperiranja tabletnih jeder. V tej fazi je vhodna temperatura enaka kot je

tekom celotnega procesa oblaganja. Temperiramo vsaj 10 minut, oziroma do izhodne temperature zraka 38°C . Po fazi temperiranja ponastavimo procesne parametre, ustrezno orientiramo šobo, tariramo tehnicu, na kateri imamo čašo z disperzijo za oblaganje in pričnemo s fazo razprševanja. Pri poskusu številka 1 temperiranja nismo izvedli, pri vseh ostalih poskusih pa smo ga. Za razprševanje smo uporabili trokanalno šobo, premera 0,8 mm. Po fazi razprševanja sledi faza sušenja, ki je pri vseh procesih oblaganja trajala 15 minut pri 15 rpm in 70°C vhodnega zraka. Po končanem sušenju je sledilo še ohlajanje in sicer 10 minut pri 10 rpm, pri čemer smo nastavili vhodno temperaturo zraka na sobno. Prikazovalnik procesnih parametrov, je skozi celoten poskus oblaganja vsako minuto izmeril vrednosti procesnih parametrov, ki so za drugi poskus predstavljeni na sliki 12.



Slika 12: Potek procesnih parametrov skozi celoten čas oblaganja pri poskusu številka 2.

Podrobne vrednosti procesnih spremenljivk, zgodovine procesa oblaganja in rezultatov oblaganja so predstavljene v Prilogi.

4.4 Vrednotenje obloženih tablet

4.4.1 Vrednotenje variabilnosti obloge s statističnim tehtanjem

Za vrednotenje obloženih tablet smo najprej izbrali metodologijo statističnega tehtanja. Pred oblaganjem smo najprej stehali 300 naključno izbranih tablet. Tabletam smo pred oblaganjem izmerili izgubo mase pri sušenju pri 105 °C in sicer do točke, ko je bila sprememba mase manjša od 0,1% v času 3 min. Po zaključenem procesu oblaganja, smo tablete ustrezno zaprli v dve PVC vrečki in jih do naslednjega dne shranili v eksikatorju pri sobni temperaturi ($T \approx 22^\circ\text{C}$) in kontrolirani vlagi ($\text{RH} = 43\%$). Naslednji dan smo najprej določili celokupno maso tablet, ter nato še posamezne mase naključno izbranih 300 tablet. Tako kot pred oblaganjem, smo tudi po oblaganju tabletam določili vlago z vrednotenjem izgube mase pri sušenju. Iz 300 mas tablet pred oblaganjem in 300 mas po oblaganju, smo izračunali povprečno maso tablete pred in povprečno maso tablete po oblaganju. S pomočjo povprečnih mas izračunamo standardno deviacijo (σ) neobloženih in standardno deviacijo obloženih tablet. Sledi izračun relativne standardne deviacije (RSD) obloge po *Enačbi 8*:

$$\text{RSD}_{(\text{obloge})} = \frac{\sqrt{\sigma_{(1)}^2 - \sigma_{(2)}^2}}{m_{\text{povp.}(1)} - m_{\text{povp.}(2)}} \cdot 100\% \quad (\text{Enačba 8})$$

$\sigma_{(1)}$ je standardna deviacija obloženih tablet, $\sigma_{(2)}$ je standardna deviacija neobloženih tablete, $m_{\text{povp.}(1)}$ je povprečna masa obložene tablete in $m_{\text{povp.}(2)}$ je povprečna masa neobložene tablete.

Iz mase in vlage tablet pred in po oblaganju ter iz mase suhih snovi v oblogi, izračunamo izkoristek procesa oblaganja po *Enačbi 9*:

$$\eta = \frac{m_{\text{po oblag.}} \cdot \left(\frac{100 - \% \text{IPS}_{\text{po oblag.}}}{100} \right) - m_{\text{pred oblag.}} \cdot \left(\frac{100 - \% \text{IPS}_{\text{pred oblag.}}}{100} \right)}{m_{\text{disperzije}} \cdot W_{\text{suhih}}} \cdot 100\% \quad (\text{Enačba 9})$$

$m_{\text{po oblag.}}$ je masa tablet po končanem procesu oblaganja, $\% \text{IPS}_{\text{po oblag.}}$ je delež vlage v tabletah po procesu oblaganja, $m_{\text{pred oblag.}}$ je masa tablet, ki smo jih dali v perforiran bobn pred oblaganjem, $\% \text{IPS}_{\text{pred oblag.}}$ je delež vlage v tabletah pred procesom oblaganja, $m_{\text{disperzije}}$ je masa suhih snovi v razpršeni disperziji, W_{suhih} pa je delež suhih snovi v disperziji za oblaganje.

4.4.2 Priprava umeritvene premice

Priprava 0,067M raztopine KH_2PO_4

Natehtali smo 9,12 g KH_2PO_4 in ga kvantitativno prenesli v 1000 mL bučko. V bučko smo odmerili 900 mL prečiščene vode in vsebino v njej dobro premešali. Ko se je KH_2PO_4 v celoti raztopil smo dodali prečiščeno vodo do oznake in še enkrat vse skupaj dobro premešali. Z dodajanjem predhodno pripravljenega 45% m/m kalijevega hidroksida (KOH), smo pripravljeni raztopini s pomočjo pH metra umerili pH na $6,5 \pm 0,05$.

Izdelava umeritvene premice za določanje koncentracije tartrazina

Natehtali smo 100,3 mg (100,44 mg) tartrazina in si v 100 mL merilni bučki pripravili raztopino s koncentracijo $1,00 \cdot 10^{-3}$ g/mL ($1,0044 \cdot 10^{-3}$ g/mL). Kot medij za raztapljanje smo uporabili fosfatni pufer s pH=6,5, saj je tartrazin obstojen v rahlo kislem okolju. Z uporabo avtomatske polnilne pipete in merilnih bučk smo redčili osnovno raztopino in pripravili raztopine koncentracij $1,50 \cdot 10^{-5}$; $1,24 \cdot 10^{-5}$; $1,00 \cdot 10^{-5}$; $0,75 \cdot 10^{-5}$ in $0,50 \cdot 10^{-5}$ g/mL. Pripravljenim raztopinam smo izmerili absorbanco pri valovni dolžini 425nm (Tabela 3). Kot slepi vzorec smo uporabili 0,067M raztopino KH_2PO_4 .

Tabela 3: Odvisnost absorbance od koncentracije tartrazina

Koncentracija tartrazina [$\cdot 10^{-5}$ g/mL]	Absorbanca
1,5066	0,70798
1,2555	0,58145
1,0044	0,47266
0,7533	0,3488
0,5022	0,23303

Enačba umeritvene premice: $c \text{ (g/mL)} = 2,1387 \cdot 10^{-5} \text{ g/mL} \cdot A$

$$R^2 = 0,99990$$

4.4.3 Vsebnost tartrazina v obloženih tabletah, izkoristek procesa in RSD količine obloge

Med procesom oblaganja smo na posamezno tableto nanesti določeno količino tartazina. Ker je bil namen magistrske naloge preučiti, kako spremembe procesnih parametrov pri oblaganju vplivajo na enakomernost obloge med tabletami, smo za vsak poskus oblaganja naključno izbranim stotim tabletam določili vsebnost tartrazina. V idealnem procesu oblaganja bi na vsako

tableto nanesli enako količino tartrazina. Vsebnost tartrazina v obloženih tabletah smo določevali spektrofotometrično. V sto steklenih vsebnikov smo dali po eno tableto, ter jim s polnilno pipeto dodali 20 ml predhodno pripravljenega pufru, pH=6,5. Vsebnike smo zaprli in dobro premešali, da je tableta razpadla (Slika 13). Razpadlo tableto smo v pufru pustili minimalno pol ure in med tem časom vsebino še trikrat dobro pretresli. Nato smo iz steklenega vsebnika približno 12 ml raztopine prenesli v plastičen vsebnik s pokrovčkom, ki je namenjen za centrifugiranje. Raztopino smo centrifugirali 15 minut, pri 3500 obratih na minuto. Po centrifugiranju smo vsem stotim vzorcem izmerili absorbanco pri valovni dolžini 425 nm tako, da smo vedno s prvimi 3 ml sprali kiveto, preostanek vzorca pa smo pomerili na UV-VIS spektrofotometru. Kot ozadje (»blank«) smo uporabili pufer, ki smo ga uporabljali za raztapljanje obloženih tablet. Na podlagi predhodno pripravljene umeritvene premice je programska oprema avtomatsko preračunala absorbanco v koncentracijo tartrazina, ki smo jo dobili z raztapljanjem posamezne tablete.



Slika 13: 100 tablet raztopljenih v 20 mL pufru pH=6,5

Tekom vrednotenja obloženih tablet smo prišli do ugotovitve, da je verjetno, da se del tartrazina adsorbira na mikrokristalno celulozo, ki je pomožna snov v naših tabletnih jedrih in ima vlogo polnila. Za potrditev te ugotovitve, smo si najprej pripravili raztopino tartrazina z znano koncentracijo, ki je bila 0,01 mg/ml ($1 \cdot 10^{-5}$ g/ml). Medij za raztapljanje je bila 0,067M raztopina KH_2PO_4 s pH vrednostjo 6,5. Pripravljeni raztopini z znano koncentracijo tartrazina smo najprej trikrat pomerili absorbanco. Podatki so v tabeli 4.

Tabela 4: Odvisnost absorbanca od koncentracije pri treh meritvah istega vzorca

Št. vzorca	Absor<425nm>	Konc.tartrazina(mg/ml)
1	0,47335	0,010124
1'	0,4754	0,010167
1''	0,47837	0,010231

Povprečna koncentracija treh meritev je 0,010174 mg/mL. Nato je sledila priprava desetih vzorcev, kjer smo posamezno 10 neobloženih tablet dispergirali (vsako posebej) v 20 mL predhodno pripravljene raztopine z znano koncentracijo tartrazina (tabela 4). Raztopino neobložene tablete v znani koncentraciji tartrazina, smo centrifugirali na ultracentrifugi 30 minut pri 15000 obratih na minuto. Sledila je meritev absorbance pri valovni dolžini 425 nm. Tako pri raztopini tartrazina, kot tudi pri desetih vzorcih smo kot ozadje na spektrofotometru uporabili supernatant neobložene tableto, raztopljen v 20 mL 0,067M raztopine KH_2PO_4 in centrifugirane na ultracentrifugi 30 minut pri 15000 obratih na minuto. Podatki meritev absorbance desetih vzorcev neobloženih tablet v raztopini tartrazina z znano koncentracijo so predstavljeni v tabeli 5.

Tabela 5: Odvisnost absorbanca od koncentracije za 10 neobloženih tablet raztopljenih v pufru

Št.vzorca	Absor.<425nm>	Konc. tartrazina(mg/ml)
1	0,45786	0,0097923
2	0,46388	0,0099211
3	0,46138	0,0098675
4	0,46057	0,0098504
5	0,45927	0,0098224
6	0,45924	0,0098219
7	0,46096	0,0098586
8	0,46005	0,0098392
9	0,46185	0,0098777
10	0,46344	0,0099117

Povprečna koncentracija tartrazina v vzorcu z neobloženo tableto je 0,00985628 mg/mL.

Iz razlike povprečne koncentracije tartrazina treh meritev raztopine z znano koncentracijo ter povprečne koncentracije tartrazina v vzorcu z neobloženo tableto smo izračunali spremembo koncentracije tartrazina zaradi adsorpcije na mikrokristalno celulozo. Spremembo koncentracije tartrazina zaradi adsorpcije na mikrokristalno celulozo je 0,00031772 mg/ml (0,010174 mg/mL - 0,00985628 mg/mL). To vrednost smo pri vseh spektrofotometričnih meritvah prišteli k vsaki izračunani koncentraciji vzorca, ki smo jo dobili s pomočjo meritve absorbance rednega vzorca obložene tablete.

IZRAČUNI

Povprečna masa tartrazina na eni tableti:

$$m(\text{povp. tartr.})_{(\text{mg})} = V_{(\text{mL})} \cdot c(\text{povp})_{(\text{mg/mL})} \quad (\text{Enačba 10})$$

Volumen raztopine (V), je 20 ml, saj smo vedno vsako tableto raztopili v 20 ml pripravljenega pufra. $c(\text{povp})$ je povprečna koncentracija tartrazina za 100 vsebnikov s tabletami.

Delež tartrazina na eni tableti:

$$W(\text{tartr.}) = \frac{W(\text{tartr. v oblogi})}{W(\text{suhih snovi})} \quad (\text{Enačba 11})$$

$W(\text{tartrazina v oblogi})$, je tisti delež, ki smo ga uporabili za pripravo disperzije za oblaganje in se glede na podaljševanje časa oblaganja spreminjali. $W(\text{suhih snovi})$, pa je delež vseh suhih snovi v pripravljene disperziji za oblaganje.

Povprečna masa obloge na eni tableti:

$$m(\text{povp.oblo.}) = \frac{m(\text{povp.tart.})}{W(\text{tart.})} \quad (\text{Enačba 12})$$

Masa celotne obloge:

$$m(\text{cel.oblo.}) = m(\text{povp.oblo.}) \cdot N \quad (\text{Enačba 13})$$

Število tablet (N), dobimo iz kvocienta mase vseh tablet pred oblaganjem in povprečne mase ene tablete, ki je v našem primeru 160 mg (enačba 3).

Izkoristek procesa oblaganja:

$$\eta = \frac{m(\text{cel.oblo.})}{m(\text{suhih snovi v oblogi})} \cdot 100\% \quad (\text{Enačba 14})$$

Maso suhih snovi v oblogi dobimo tako, da maso razpršene disperzije pomnožimo z deležem suhih snovi v oblogi.

RSD količine obloge med tabletami:

$$\text{RSD}_{\text{obloge}} = \frac{c(\text{povp.})}{\sigma(c)} \cdot 100\% \quad (\text{Enačba 15})$$

V enačbi 15 se volumen (20 mL) v števcu in imenovalcu krajšata, zato lahko namesto s količinami tartrazina računamo kar z njegovimi koncentracijami. Standardno deviacijo (σ) koncentracij, izračunamo po formuli:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (c_i - c_{\text{povp.}})^2} \quad (\text{Enačba 16})$$

4.4.4 Vrednotenje vlage v tabletah pred in po oblaganju

Pred in po oblaganju smo tabletam z avtomatskim analizatorjem vlage B-302, Büchi, preko izgube mase pri sušenju določili delež vlage. Direktno na analizator smo natehtali okoli 5 g tablet, jih enakomerno porazdelili po celotni površini pladnja in pričeli z meritvijo. Analizo

izgube mase pri sušenju smo izvajali pri 105°C. Tehnica s sušilno enoto se je avtomatsko ustavila, ko se masa vzorca v 180 s ni spremenila za več kot 0,1%.



Slika 14: Tehnica s sušilno enoto; B-302, Büchi

4.4.5 Mikroskopska analiza

Kakovost obloge tablet smo spremljali s stereomikroskopom Olympus SZX 12. Pred začetkom vrednotenja smo vedno kalibrirali x, y in globinsko z os tako, da smo na petrijevko položili milimetrski papir in petrijevko vstavili pod mikroskop. S pomočjo milimetrskega papirja smo izostrili spodnjo ravnino in to vrednost uporabili pri nadaljnjih meritvah kot spodnjo mejo objekta - tablete. Po kalibraciji smo iz vsakega vzorca oblaganja naključno izbrali eno tableto, jo pritrdili na obojestranski lepilni trak na petrijevki, ter jo opazovali pri 12,5 kratni povečavi. Tableto smo pri tej povečavi posneli s pomočjo programa CellSens Dimension. Tablete enega poskusa smo posneli dvakrat in sicer v ležečem in v pokončnem položaju. Običajno smo za eno tableto posneli med 6 in 10 slik na različnih globinskih nivojih. Končno sliko posamezne tablete smo dobili s sestavljanjem slik posameznih nivojev, in tako na eni sliki izostrili tako spodnji kot zgornji rob tablete. Za sestavljanje slik uporabimo program Quick Photo Camera 3.1 (Promicra). Na tak način dobimo sliko tablete, ki je izostrena na več nivojih (ima globinsko ostrino čez celotno velikost objekta).



Slika 15: Slikanje površine tablete v ležečem položaju s stereomikroskopom

5 REZULTATI IN DISKUSIJA

5.1 Filmsko oblaganje tabletnih jeder

Kot smo že navedli smo v eksperimentalnem delu magistrske naloge izvedli 21 poskusov oblaganja, pri čemer smo spreminjali vrednosti različnih parametrov, saj je bil naš namen oceniti vpliv le teh na enakomernost debeline obloge med tabletami ter na izkoristek procesa oblaganja. Po zaključenem poskusu oblaganja in UV-VIS analizi tablet smo za vsako serijo poskusa izdelali procesni list, kateremu smo dodali še graf s potekom vrednosti procesnih spremenljiv skozi celoten čas oblaganja. V nadaljevanju je predstavljen procesni list za številko poskusa oblaganja 1, procesni listi skupaj s posnetki obloge, so za vse ostale poskuse priloženi v Prilogi magistrske naloge.

ŠTEVILKA POSKUSA: 1	Datum poskusa: 5.12.2014
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,5%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	21
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,5
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	37,3
Čas faze razprševanja	[min]	59,47
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,99

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

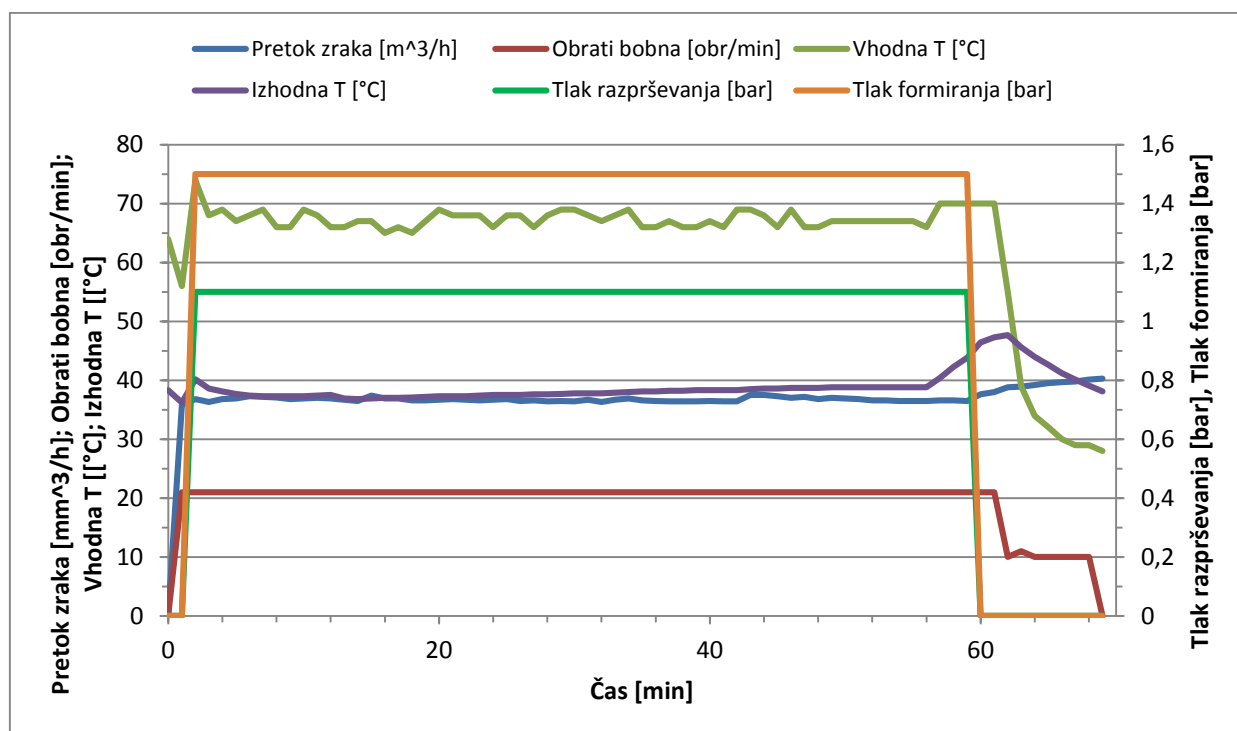
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	14,5

MASNA BILANCA

Masa jeder pred oblaganjem	[g]	1071,99
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	4,45
Razpršena količina disperzije	[g]	296,63
Masa jeder po oblaganju	[g]	1085,2
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	3,33

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	87,62
RSD obloge	[%]	7,9



Slika 16: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu oblaganja številka 1

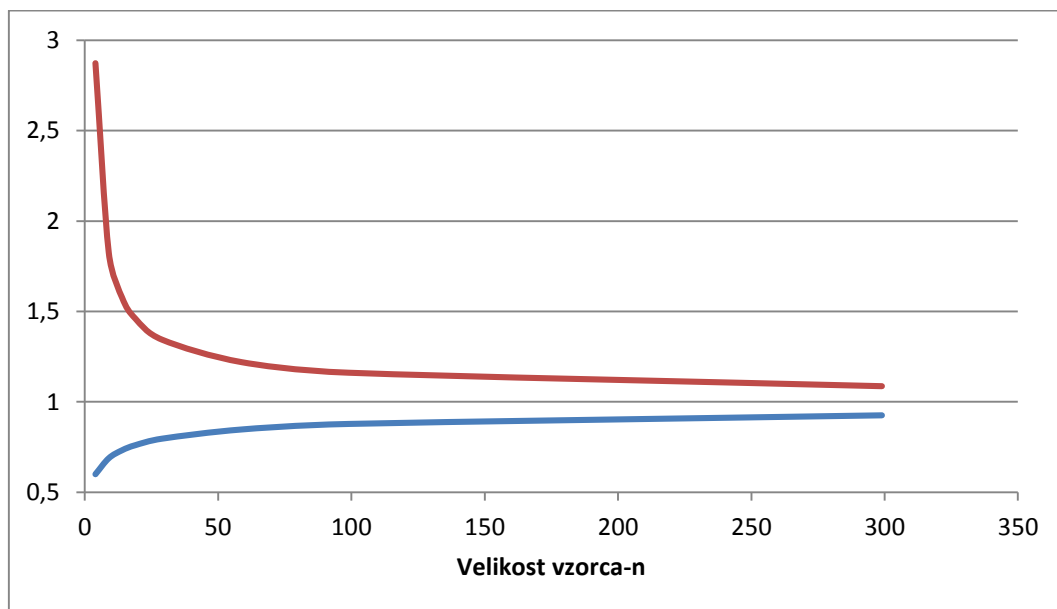
5.2 Vrednotenje filmske obloge

Vrednotenja filmske obloge smo se najprej lotili s statističnim tehtanjem, vendar so bili rezultati izkoristka (Enačba 9) oblaganja po tej izbrani metodologiji ne logični, saj je njihova vrednost v nekaterih primerih presegala 100%. Razlog temu je bila najverjetneje nedodelana metoda določanja vlage v naših vzorcih. Pogoji za avtomatsko detekcijo programa sušenja je bil očitno premalo rigorozen. Prav tako tudi metodologija vrednotenja variacije mase obloge daje rezultate z majhno stopnjo zaupanja, saj imamo dve varianci z značilnim intervalom zaupanja, ki jih odštevamo, pri čemer se relativne lege izračunanih varianc glede na pravo populacijsko vrednost lahko seštevajo ali pa odštevajo. Tabela 6 prikazuje tipično težavo z vrednostmi RSD količine obloge, ki jo izračunamo po *Enačbi 8*. Podani so obdelani rezultati naključno izbranih 300 tablet pred oblaganjem, ter 300 tablet po oblaganju. Ločeno smo v tabeli 6 podali še rezultate treh sukcesivnih vzorcev po 100 tablet.

Tabela 6: RSD obloge v primeru vrednotenja tablet s statističnim tehtanjem

Povprečna masa [mg]:	n=1-300	n=1-100	n=100-200	n=200-300
m(neobložene)=	160,3613	160,2690	160,5347	160,2525
m(obložene)=	162,2857	162,1382	162,4802	162,2426
Standardni odklon:				
σ (neobložene)=	1,1593	1,1903	1,1178	1,1639
σ (obložene)=	1,1689	1,0834	1,2313	1,1495
RSD obloge (%)	7,7666	26,3668	26,5418	9,1718

Vrednosti RSD-jev se med sabo zelo razlikujejo, kar pomeni, da bi bilo potrebno za smiselne rezultate tehtati veliko več kot 300 tablet. To nam pojasnjuje gibanje vrednosti faktorjev intervalov zaupanja (slika 17), ki določajo širino intervala zaupanja standardnega odklona neke količine, v našem primeru mase. Pristop odštevanja vrednosti varianc (enačba 8) je torej nesmiseln. Na podlagi meja zaupanja standardnih odklonov (varianc), smo se po tretjem poskusu oblaganja odločili, da metodologijo s pristopom statističnega tehtanja ovržemo in obložene tablete ovrednotimo zgolj spektrofotometrično.



Slika 17: Grafični prikaz spremembe vrednosti teoretičnih faktorjev spodnje in zgornje meje zaupanja za standardni odklon neke količine, v odvisnosti od velikosti ovrednotenega vzorca ($\alpha = 0,05$).

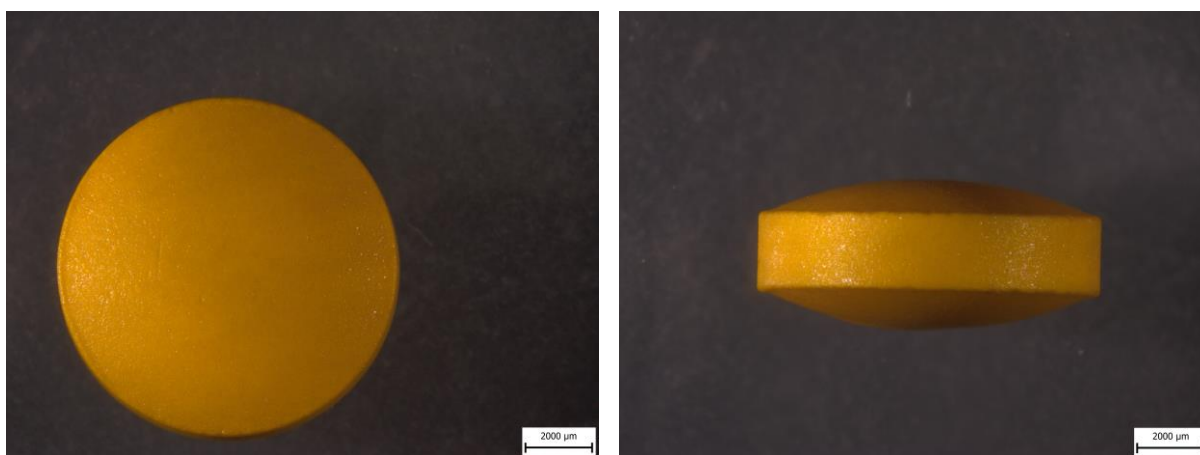
Po končanem oblaganju smo s pomočjo rezultatov dobljenih z UV-VIS spektrofotometrom po *Enačbi 16* izračunali relativno standardno deviacijo (RSD) količine obloge med tabletami in dodatno še izkoristek procesa oblaganja (enačba 14). Nižja kot je vrednost RSD, manjša je variabilnost mase obloge med tabletami. Rezultati poskusov oblaganja so podani v tabeli 7.

Tabela 7: Rezultati RSD količine obloge izkoristka procesa oblaganja in kvalitativnega izgleda obloge pri različnih procesnih parametrih oblaganja

Št.posk.	Polnitev (%); Obrati (rpm); Tvhod.zraka (°C)			Δ LOD (pred-po)	RSD obloge (%)	η (%)	Izgled
1	14,5	21	65	1,12	7,93	87,62	ustreza
2	14,5	26	65	1,34	5,84	91,19	ustreza
3	14,5	16	65	1,73	11,28	88,63	ustreza
4	12	26	65	1,35	5,86	87,12	ustreza
5	12	16	65	1,18	11,09	83,16	ustreza
6	12	21	65	0,92	6,97	86,64	ustreza
7	12	26	65	0,88	3,95	90,37	ustreza
8	12	16	65	1,04	6,66	91,70	ustreza
9	12	21	65	1,46	5,10	94,12	ustreza
10	16	16	65	0,97	9,60	89,03	ustreza
11	16	21	65	0,96	10,26	90,67	ustreza
12	16	26	65	0,75	6,12	86,92	ustreza
13	12	26	65	1,03	4,93	90,99	ustreza
14	12	26	65	1,18	5,13	83,84	ustreza
15 ^a	14,5	21	65	1,55	11,33	95,18	ustreza
16 ^b	14,5	21	65	1,47	8,24	83,13	ustreza
17	14,5	21	60	1,28	7,67	87,27	ustreza
18	14,5	21	70	1,88	8,37	88,79	ustreza
19	14,5	21	65	1,36	9,02	91,91	ustreza
20	14,5	21	67	1,2	8,18	91,36	ustreza
21	14,5	21	67	1,4	8,83	89,84	ustreza

Poskus 15^a in 16^b se razlikujeta v parametrih razprševanja, in sicer je bil pri 15^a tlak razprševanja (A-A) in tlak formiranja razpršine (P-A) 1,1 bara, pri poskusu 16^b, pa je bil A-A 0,7 bara, P-A pa 1,5 bara. Ostali procesni parametri so bili enaki.

V tabeli je za vsako serijo oblaganja podana tudi razlika vlage pred oblaganjem in po oblaganju. V tabeli je podan tudi opisni izgled obloge, ovrednoten s stereomikroskopom. Obloga tablet je bila po vseh poskusih oblaganja videti gladka in brez poškodb. Slika 18 prikazuje površino tabletne obloge v pokončnem in ležečem položaju tablete, opazovano pri 12,5 kratno povečavi. (poskus 1). Slike oblog so za ostale poskuse oblaganja skupaj s procesnimi listi podane v Prilogi.



Slika 18: Površina tablete v pokončnem in ležečem položaju, slika zajeta s stereomikroskopom, pri 12,5 kratno povečavi – poskus številka 1

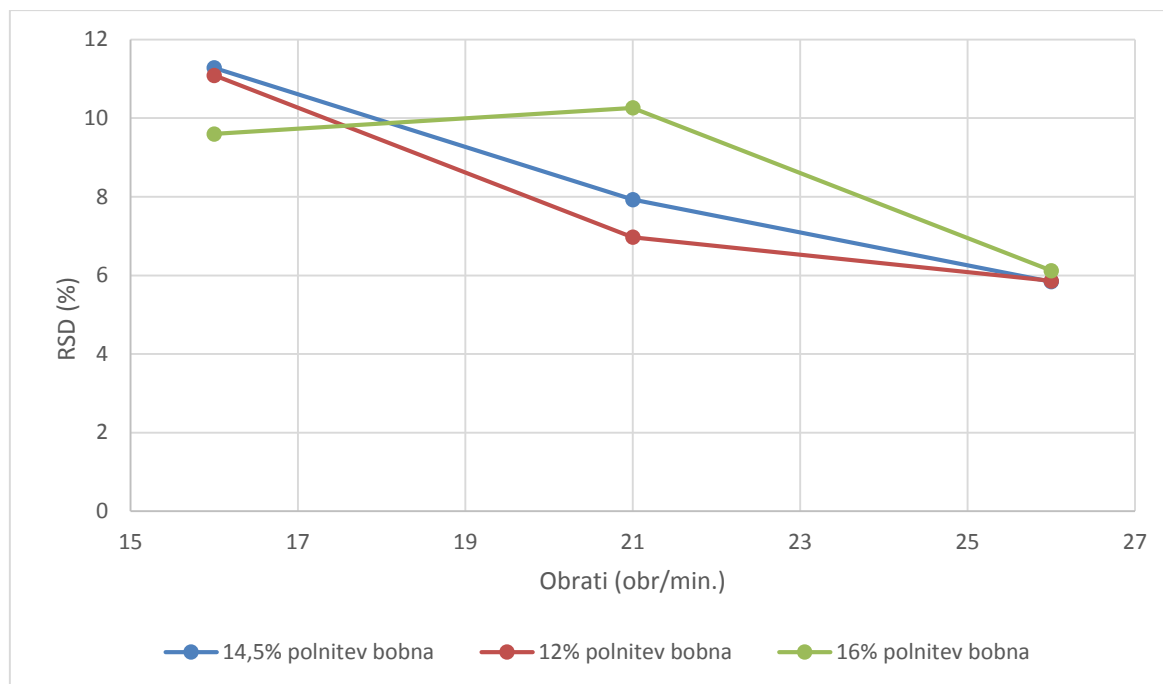
5.3 Vpliv procesnih parametrov na RSD obloge in izkoristek procesa oblaganja

5.3.1 Vpliv hitrosti vrtenja bobna in polnitve bobna na RSD obloge in izkoristek procesa oblaganja

Pri procesih oblaganja smo na treh nivojih spreminjali vrtilno frekvenco bobna: 16, 21 in 26 obratov na minuto. Poskuse smo izvajali prav tako tudi pri treh različnih polnitvah bobna: 12%, 14,5% in 16% polnitev bobna. Iz enačbe 2 lahko iz deleža polnitve bobna, nazivnega volumna bobna in gostote neobloženih jeder, izračunamo potrebno maso tablet, ki je pri 12% polnitvi 887,40 g, pri 14,5% polnitvi 1072,3 g in pri 16% polnitvi 1183,20 g tablet. Za lažjo diskusijo bomo v nadaljevanju uporabljali termin - delež polnitve bobna. Primerjali bomo poskuse 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11 in 12, kjer smo spreminjali samo polnitev bobna in hitrost obratov bobna, ostali

procesni parametri so bili enaki, prav tako je bila tudi koncentracija tartrazina v disperziji za oblaganje enaka. Namen teh poskusov je bil ugotoviti vpliva polnitve bobna in hitrosti vrtenja bobna na RSD obloge tablet in na izkoristek oblaganja.

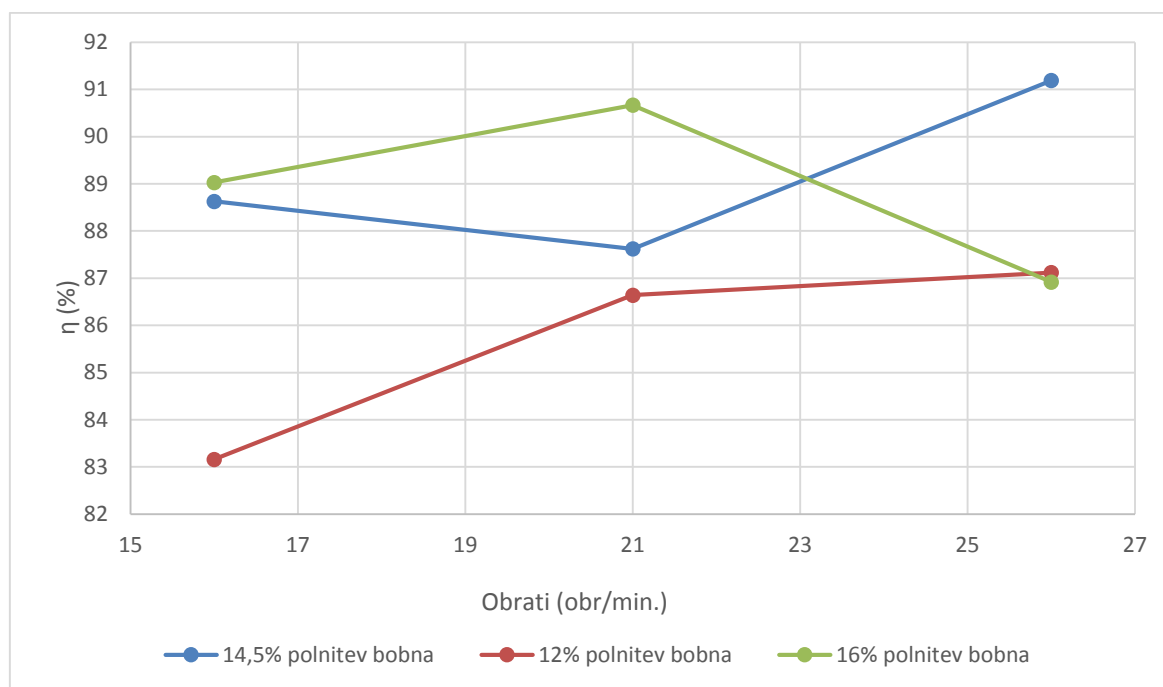
Iz slike 19, ki prikazuje odvisnost RSD obloge od obratov bobna na minuto pri različni polnitvi bobna, vidimo, da tako pri 12%, 14,5% in 16% polnitvi bobna dobimo najnižjo RSD vrednost količine obloge med tabletami pri 26 obratov na minuto (poskus 2,4 in 12), kar pomeni, da je variabilnost mase obloge pri najvišjih izvedenih obratih najnižja.



Slika 19: Odvisnost RSD količine obloge med tabletami od števila obratov bobna / minuto, pri različnih polnitvah bobna

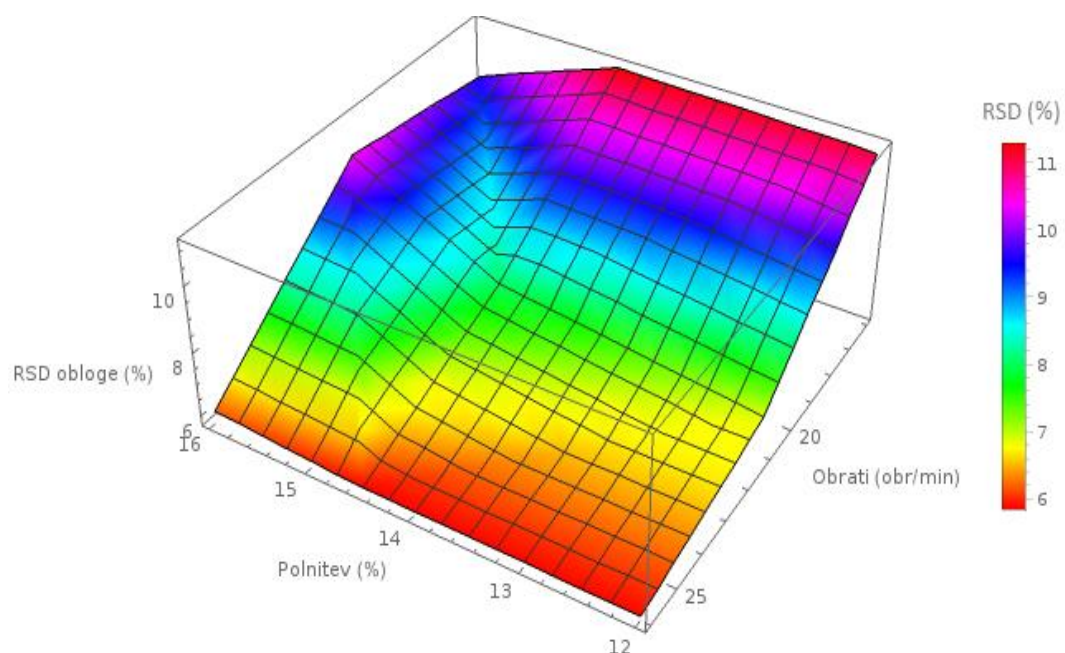
Vrednosti RSD obloge pri poskusih 1 do 6 in 12 se ujemajo tudi s študijo Brock-a, kjer je bilo ugotovljeno, da povečanje hitrosti bobna zmanjša variabilnost mase obloge, saj je mešanje nasutja tablet v bobnu boljše, skozi področje razprševanja je več prehodov, ti pa so hkrati za posamezne tablete tudi krajši (32). Iz grafa lahko vidimo, da daje najnižjo variabilnost obloge najmanjša polnitev bobna, kar pa je tudi v skladu s teoretičnimi viri. To razložimo s tem, da je pri dani velikosti mešalnih elementov nasutje tablet z najmanjšim volumnom (polnitvijo) najbolj premešano.

Slika 20 predstavlja odvisnost izkoristka procesa oblaganja od obratov bobna na minuto, pri različnih polnitvah bobna.

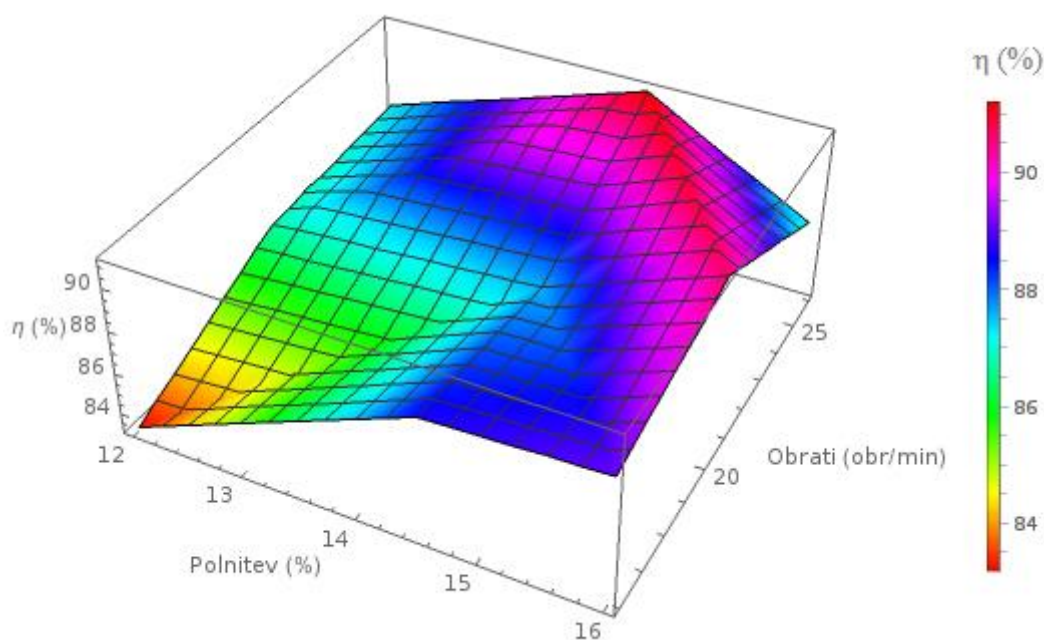


Slika 20: Odvisnost izkoristka procesa oblaganja od števila obratov bobna / minuto pri različnih polnitvah bobna

Pri poskusu 2 in 4, smo pri 26 obratih na minuto dobili najvišji izkoristek procesa oblaganja za dano polnitev bobna, medtem ko pa smo pri 16% polnitvi dobili najboljši izkoristek oblaganja pri 21 obratih na minuto. Razlog temu je najverjetneje to, da je 16% polnitev bobna za ta laboratorijski perforiran boben previsoka, saj zaradi že omenjene konstrukcijske posebnosti tablete med procesom padajo ven. Zaradi tega razloga, dobljenim rezultatom pri 16% polnitvi bobna, ne moramo popolnoma zaupati. Torej, gledano z vidika izkoristka oblaganja procesa, je v našem primeru najbolj ugodna 14,5% polnitev bobna, za kar pa se tudi izkaže, da je 14,5% polnitev bobna zgornja meja polnitve. Pri večji (16%) polnitvi tablete periodično prehajajo na prirobnico sprednjega dela bobna, kar pa vpliva tudi na samo variabilnost obloge. Ta je najvišja ravno v primeru poskusa z najvišjim izkoristkom (t.j. pri poskusu z 21 obrati na minuto). Vpliv polnitve bobna in hitrosti vrtenja bobna na RSD obloge (slika 21) ter na izkoristek procesa oblaganja (slika 22) zaradi večje plastičnosti in preglednosti rezultatov prikazujemo tudi s tridimenzionalnim diagramoma.



Slika 21: Tridimenzionalni prikaz odvisnosti RSD od polnitve bobna in števila obratov

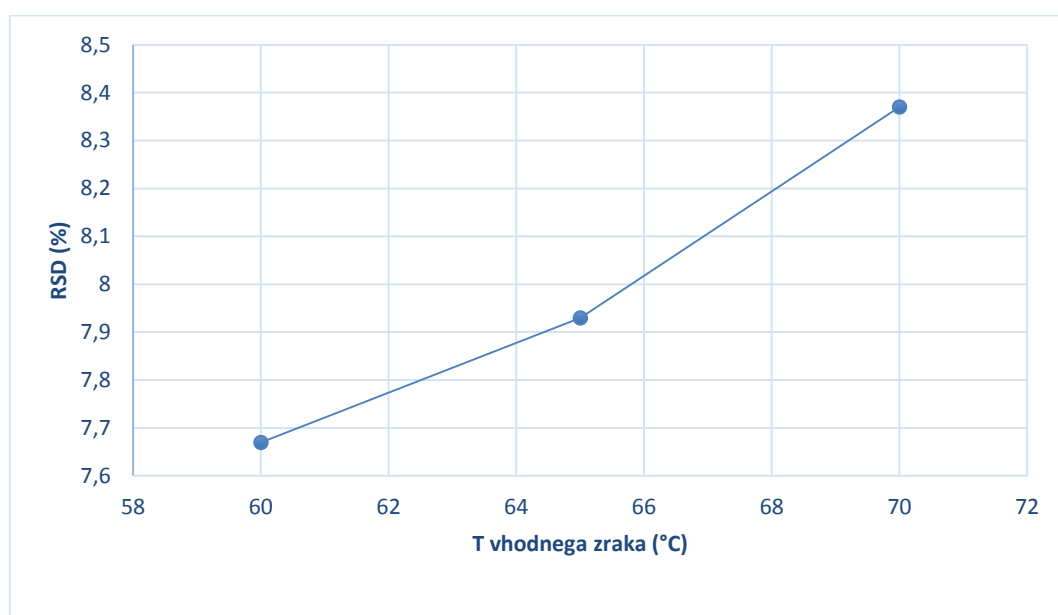


Slika 22: Tridimenzionalni prikaz odvisnosti izkoristka oblaganja od polnitve bobna in števila obratov

Zdi se, da je večji izkoristek oblaganja povezan z daljšimi časi oblaganja, ki so značilni za večje polnitve bobna, saj smo privzeli koncept enake hitrosti razprševanja disperzije za oblaganje v vseh poskusih.

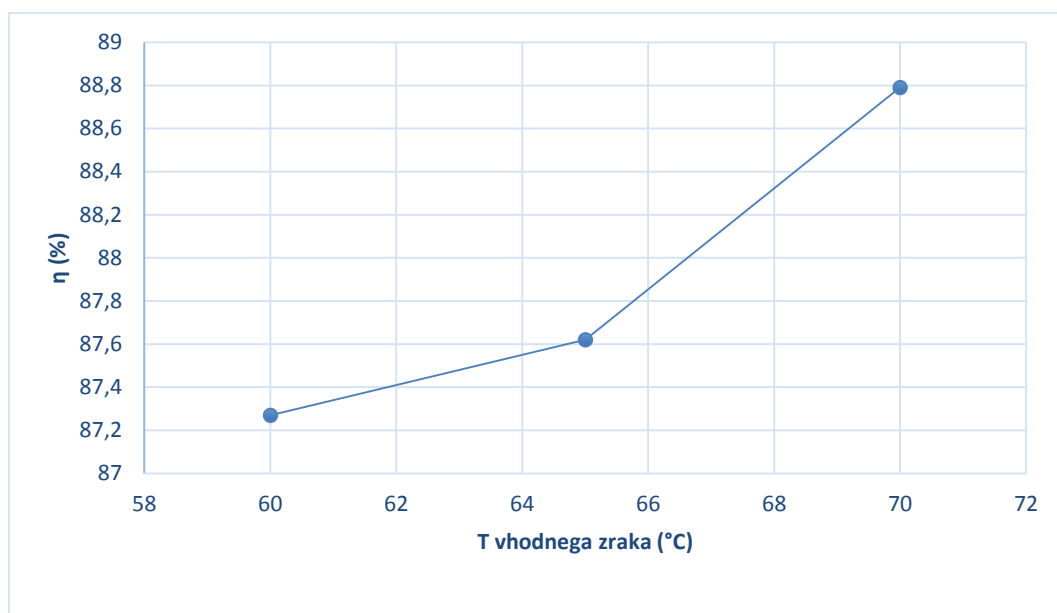
5.3.2 Vpliv temperature vhodnega zraka na RSD obloge in na izkoristek oblaganja

Poskusi 1,17 in 18 so bili izvedeni z namenom ugotovitve, kako vpliva temperatura vhodnega zraka na variabilnost obloge in na sam izkoristek procesa oblaganja. Spreminjali smo temperaturo, medtem, ko so bili ostali procesni parametri v vseh treh poskusih enaki. Pri poskusih 1,17 in 18 smo ugotovili, da temperatura vhodnega zraka vpliva na enakomernost obloge med tabletami, kar se ujema tudi z že izvedeno študijo (23). Iz slike 23 vidimo trend naraščanja variabilnosti količine obloge med tabletami s poviševanjem temperature vhodnega zraka. Na podlagi faktorjev intervalov zaupanja standardnih deviacij (slika 17) sicer ne moremo trditi da gre za signifikantne razlike med posameznimi RSD vrednostmi.



Slika 23: Odvisnost RSD obloge od T vhodnega zraka

S spremembo temperature smo vplivali tudi izkoristek procesa oblaganja. Slika 24 prikazuje naraščanje izkoristka procesa oblaganja z višanjem temperature vstopnega zraka, vendar zaradi privzete analitske napake med temi vrednostmi ni signifikantnih razlik. Ne moramo trditi, da višja temperatura vhodnega zraka, daje manjše izgube pri procesu oblaganja. Takšen rezultat tudi ni pričakovan, saj z višanjem temperature navadno pričakujemo znižanje izkoristka oblaganja zaradi večje izraženosti efekta sušenja z razprševanja, ko se kapljice uprašijo še preden trčijo z jedrom.



Slika 24: Odvisnost izkoristka procesa oblaganja od T vhodnega zraka

Ustrezna vstopna temperatura bistveno vpliva na učinkovitost sušenja obloge. Da se izognemo dodatnemu vlaženju in zlepljenju jeder, je potrebno jedra že pred oblaganjem segrevati-temperirati. Temperatura vstopnega zraka, hitrost razprševanja in pretok zraka so med sabo povezani in imajo pomemben vpliv tudi na temperaturo površine tablet, zato jih moramo tekom celotnega procesa oblaganja strogo nadzorovati. Izbor ustrezne temperature je odvisen tudi od sestave disperzije za oblaganje in lastnosti jeder, ki jih oblagamo.

5.3.3 Mejenje kota plazenja pi različnih temperaturah vhodnega zraka

Pri poskusu 17 in 18, kjer je bila temperatura vhodnega zraka 60°C oz. 70°C smo po 30 minutah razprševanja, s pomočjo LED osvetlitve in fotoaparata, snemali plazenje tablet v perforiranem bobnu (slika 25). S pomočjo programa Adobe Photoshop smo za 17 in 18 poskus zaporednim osemdesetim fotografijam, odčitali kot plazenja tablet v območju razprševanja (slika 26). Med posameznimi fotografijami je bil razmak 1/24 s, kar je 41,66 ms. Namen tega poskusa je bil ugotoviti povprečni kot plazenja pri različnih temperaturah vhodnega zraka, ter s pomočjo grafa prikazati dinamiko nihanja kota plazenja v odvisnosti od časa.

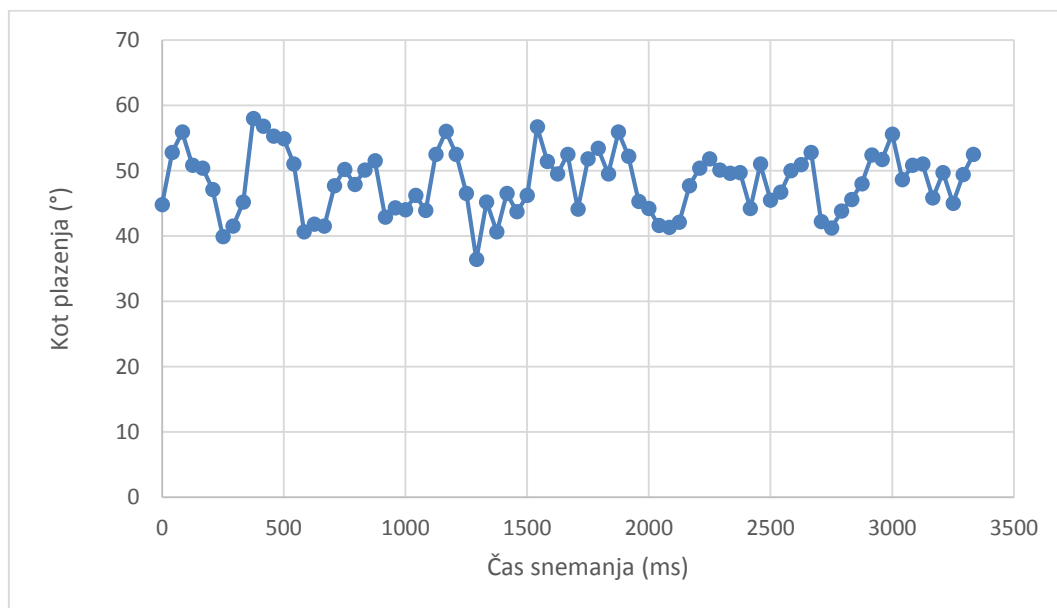


Slika 26: Snemanje plazenja tablet v bobnu med oblaganjem



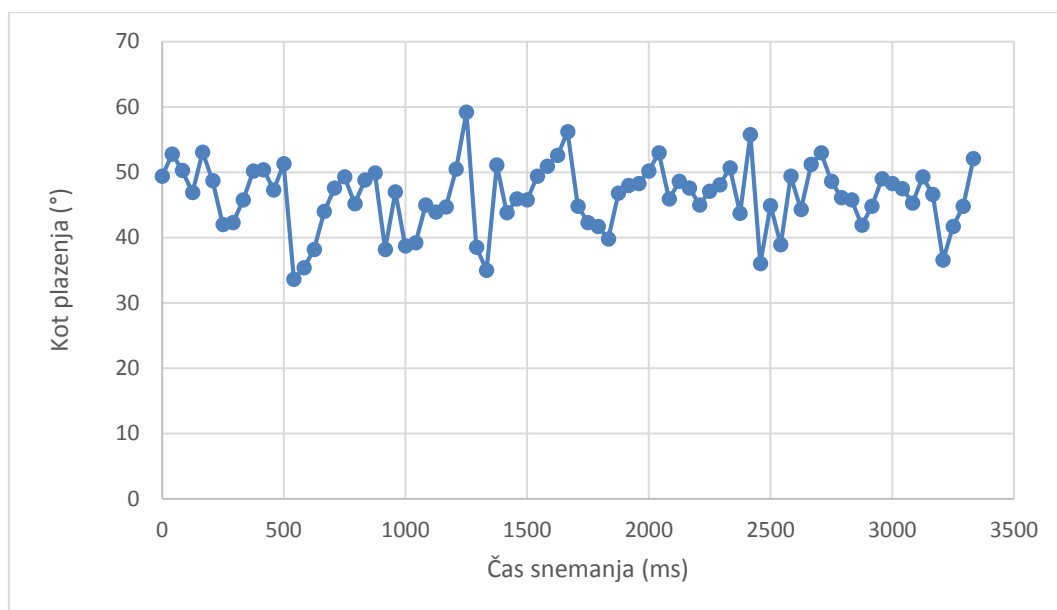
Slika 25: Merjenje kota plazenja

Slika 27 prikazuje odvisnost kota plazenja od časa snemanja za 18 poskus, kjer je bila temperatura vhodnega zraka 60°C . Graf prikazuje osemdeset zaporednih slik v fazi razprševanja. Povprečna vrednost kota plazenja pri tem poskus je $48,2^{\circ}$.



Slika 27: Odvisnost kota plazenja od časa snemanja pri poskusu številka 17

Na sliki 28 pa je prikazana odvisnost kota plazenja od časa snemanja za poskus številka 18, kjer je bila temperatura vhodnega zraka 70°C. Pri tem poskusu je povprečna vrednost kota plazenja 46,3°.



Slika 28: Odvisnost kota plazenja od časa snemanja pri poskusu številka 18

Pri poskusu 17 je povprečna vrednost kota plazenja višja kot pri poskusu 18, kar pomeni, da naj bi potovale tablete iz poskusa 17 hitreje (upoštevaje tudi absolutno vrednost kota) skozi področje razprševanja, kar pa zaradi posledičnega večjega razslojevanja nasutja tablet predvidoma vpliva na zmanjšanje variabilnosti obloge. Vrednotenje tablet je pokazalo, da dobimo ravno pri poskusu 17 najnižjo variabilnost obloge. Torej, iz slik 27 in 28 ter povprečnih vrednostih kota plazenja pri obeh poskusih, lahko ugotovimo, da smo s spremembo temperature uspeli spremeniti povprečni dinamični kot plazenja tablet, ter s tem verjetno vplivali na lokalno hitrost tablet, kar predvidoma vpliva tudi na RSD količine obloge.

5.3.4 Vpliv tlakov razprševanja na RSD obloge in izkoristek procesa oblaganja

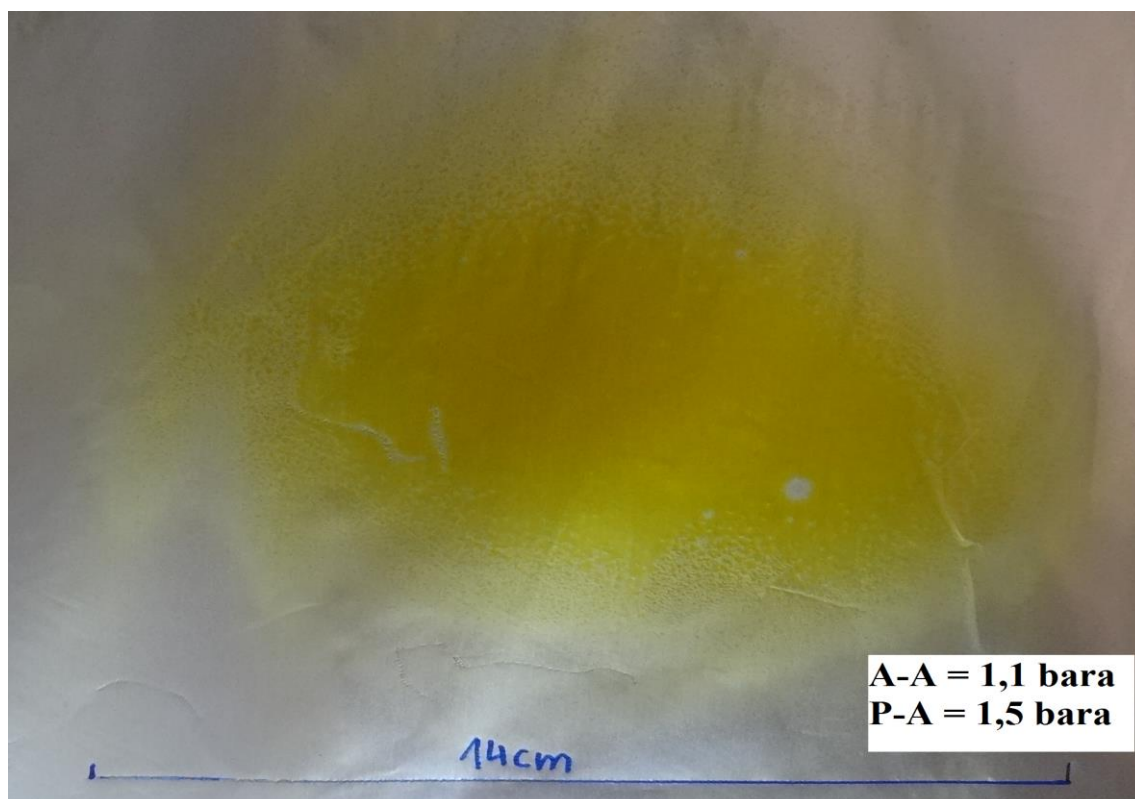
Na RSD obloge in na izkoristek procesa oblaganja pomembno vplivata tudi parametra razprševanja; A-A, ki je tlak zraka atomizacije in P-A, ki je tlak zraka širine razprševanja. Z namenom ugotovitve vpliva parametrov razprševanja, smo izvedli set poskusov: 1, 15 in 16. V teh poskusih smo spreminjali zgolj vrednosti A-A in P-A. Rezultati relativne standardne deviacije količine obloge med tabletami so podani v tabeli 8.

Tabela 8: RSD obloge in izkoristkov oblaganja pri različnih parametrih razprševanja

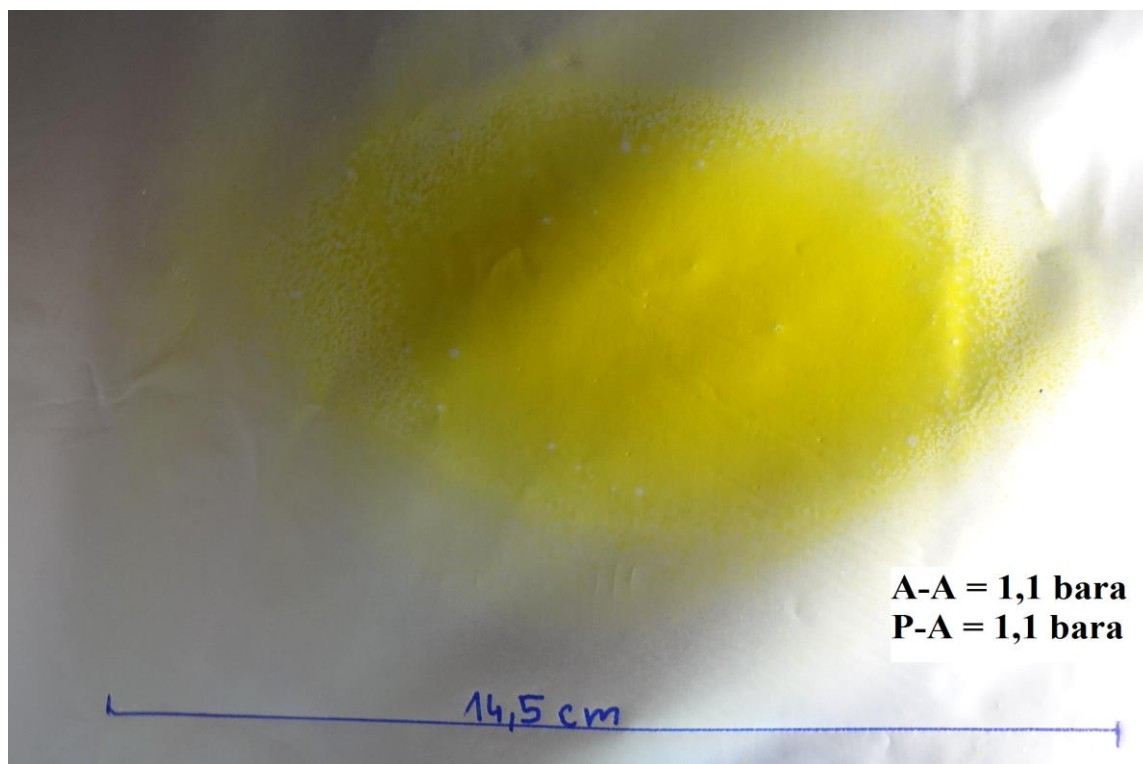
Št.poskusa	A-A (bar)	P-A (bar)	RSD (%)	η (%)
1	1,1	1,5	7,9	87,6
15	1,1	1,1	11,3	95,2
16	0,7	1,5	8,2	83,1

Kot smo že omenili, smo vedno pred začetkom oblaganja preverili obliko razpršine in velikost kapljic z razprševanjem disperzije za oblaganje na Alu foliji. Namen tega je bil, da pri vseh poskusih zagotovimo enako območje razprševanja. Slike 29-31 prikazujejo obliko projekcije razpršine z označeno skalo, pri poskusih 1,15 in 16, pri čemer je bila v vseh treh primerih hitrost razprševanja 5 g/minuto. Poskuse smo vedno izvajali tako, da smo disperzijo razprševali na zgornjo tretjino nasutja tablet. Iz slik lahko vidimo, da je širina projekcije razpršine največja pri 16 poskusu, kar pomeni, da je bila pri vrednosti A-A = 0,7 bara in P-A = 1,5 bara širina razpršine v primerjavi s poskusoma 1 in 15 najširša. Na širino razpršine vpliva predvsem razmerje tlakov A-A in P-A. Tako najožjo razpršino dosežemo, ko je razmerje tlakov razprševanja največje (poskus 15). Med poskusoma 1 in 16 ni signifikantnih razlik v doseženem rezultatu RSD vrednosti količine obloge. Očitno je, da razmerje tlakov poskusa 1 za dano globino bobna že omogoči dovolj široko področje razprševanja in s tem izniči vpliv širine področja razprševanja na RSD količine obloge. Sprememba A-A iz 0,7 bara, na 1,1 bara, (P-A ostane nespremenjen- 1,5 bar) sicer vidno zoži razpršino, vendar je sprememba očitno nerelvantna za dane dimenzije bobna za oblaganje. V primeru poskusa 15, ko je širina razpršine najmanjša in je projekcija razpršine tudi najmanj elipsoidne oblike, smo opazili, da je RSD količine obloge med tabletami bistveno višji, kar se sklada s predvidevanji in literaturni izsledki, da se v primeru, ko projekcija razpršine ne pokriva povsem celotne širine bobna poviša RSD količine obloge med tabletami. Poleg širine in oblike curka, pa je za kakovostno oblogo pomembna tudi velikost kapljic. V študiji Mueller-ja navajajo, da večji kot je A-A, bolj kakovostna in gladka je obloga, saj je velikost kapljic manjša, hitrost kapljic pa se večja (33).

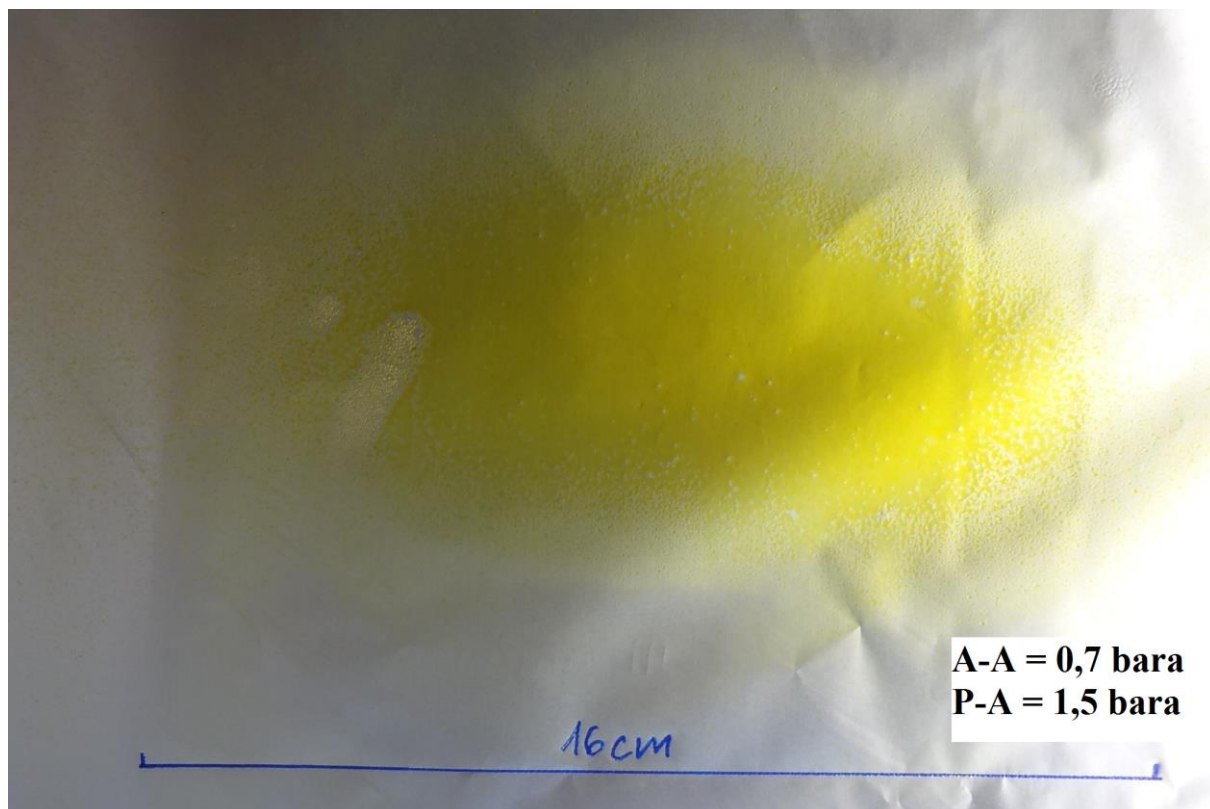
Pomembno je, da pri tem ne presežemo kritične vrednosti Reynoldovega in Ohnesorgovega števila kapljice.



Slika 29: Oblika in dolžina curka pri vrednosti tlakov; A-A=1,1 bara, P-A = 1,5 bara (1 poskus)



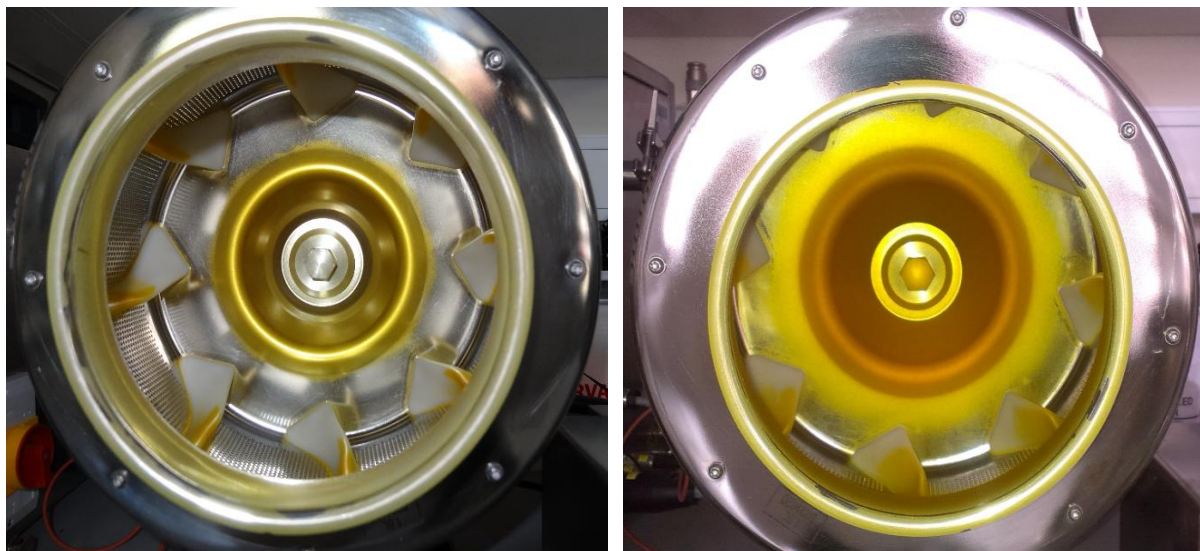
Slika 30: Oblika in dolžina curka pri vrednosti tlakov; A-A=1,1 bara, P-A=1,1 bara (15 poskus)



Slika 31: Oblika in dolžina curka pri vrednosti tlakov; A-A=0,7 bara, P-A=1,5 bara (16 poskus)

Tlaka razprševanja pa bistveno vplivata tudi na izkoristek procesa oblaganja. V tabeli 8 so podani tudi rezultati izkoristki oblaganja, pri različnih tlakih razprševanja.

Najmanj izgub disperzije za oblaganje je pri poskusu 15, kjer je izkoristek kar 95,18%. Razlog za tako visok izkoristek, je že zgoraj opisana oblika in širina projekcije razpršine, ki jo dobimo pri teh vrednostih tlakov. Najnižji izkoristek pa je pri poskusu 16, saj zaradi širine razpršine, disperzijo v bistveni meri razpršujemo tudi na steno bobna. To lepo prikazuje tudi slika 32, kjer je v primeru A prikazan ostanek disperzije na lopaticah in po površini notranjosti bobna po končanem 15 poskusu, medtem, ko je slika B fotografirana po končanem 16 poskusu.



A

B

Slika 32: A- ostanek disperzije na lopaticah in po površini notranjosti bobna po končanem 15 poskusu, B- ostanek po končanem 16 poskusu

Iz rezultatov v tabeli 8 lahko ugotovimo, da širina področja razprševanja vpliva tako na variabilnost obloge, kot tudi na sam izkoristek procesa oblaganja. Izkaže se, da je bil najustrežnejši izbor tlaka $A-A = 1,1$ bar ter $P-A = 1,5$ bar, saj dobimo hkrati nizko variabilnost količine obloge med tabletami in hkrati tudi še ustrezen izkoristek oblaganja.

5.3.5 Vpliv zmanjšanja števila mešalnih lopatic na RSD obloge in izkoristek procesa oblaganja

V osnovi je laboratorijski perforirna bobna, v katerem smo izvajali poskuse, opremljen z osmimi mešalnimi stopnicami, ki so postavljene vzporedno z osjo vrtenja in so na obeh koncih ukrivljene rahlo navzgor. Poskusa 1 in 19 sta bila izveden pri enakih vrednostih procesnih parametrov, razlika je bila samo v številu mešalnih stopnic. Pri poskusu 19 smo uporabili štiri mešalne stopnice (slika 33), medtem ko smo pri poskusu 1 uporabili osem mešalnih stopnic.



Slika 33: Perforiran boben s štirimi mešalnimi stopnicami

V tabeli 9 so za oba poskusa podane vrednosti RSD obloge in izkoristka procesa oblaganja.

Tabela 9: Vrednosti RSD obloge in izkoristka procesa oblaganja pri poskusu številka 1 in 19.

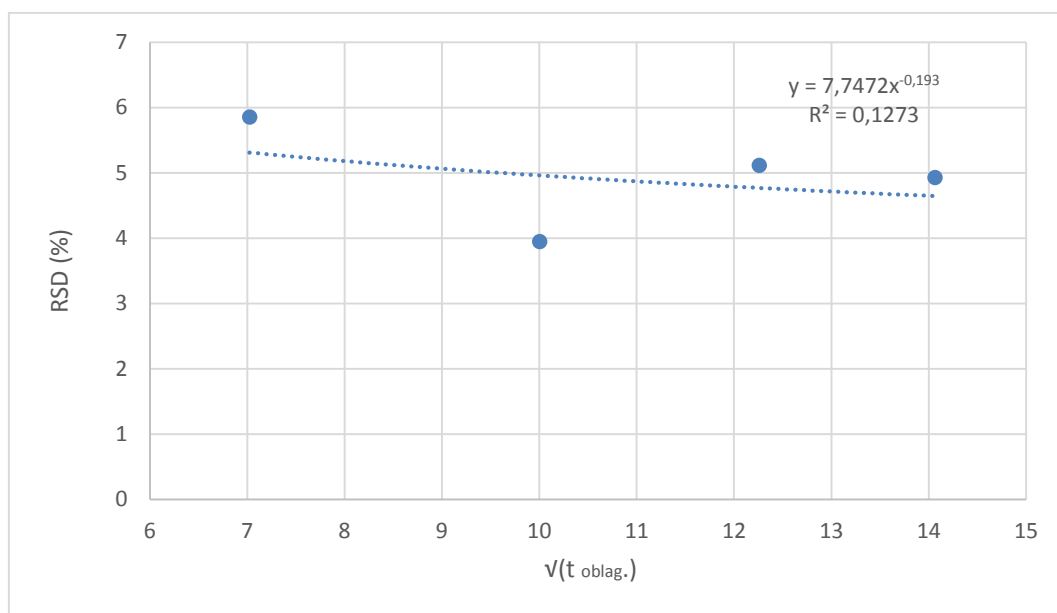
Št. poskusa	Št. mešalnih stopnic	RSD (%)	η (%)
1	8	7,9	87,62
19	4	9,0	91,91

Že iz literature (7) je znano, da mešalne stopnice pripomorejo k intenzivnejšem gibanju in mešanju tablet v nasutju. Jedra se zaradi mešalnih stopnic ne zadržujejo v t.i. »mrtvih« predelih nasutja, kar omogoča enakomerno nanašanje obloge tekom celotnega procesa razprševanja. Pri poskusu 1 je bila variabilnost obloge nižja za več kot 1%, kar pomeni, da je iz strani variabilnosti obloge v našem primeru najverjetneje ustreznejša uporaba bobna z osmimi mešalnimi stopnicami. Če primerjamo poskus številka 19 še s poskusom 20 in 21, ki so bili izvedeni pri enakih procesnih parametrih kot poskus številka 1, lahko ugotovimo, da med poskusi nismo uspeli pokazati signifikantnih razlik izkoristka oblaganja.

5.4 Vpliv časa oblaganja na RSD količine obloge

5.4.1 Korelacija časa oblaganja in RSD-ja količine obloge

Z namenom ugotovitve vpliva časa oblaganja na RSD količine obloge smo izvedli poskuse številka 4, 7, 13 in 14. Pri vseh štirih poskusih so bili vsi procesni parametri enaki, razlika je bila le v podaljševanju časa oblaganja, ter posledično zmanjševanju koncentracije tartrazina v disperziji za oblaganje. Za dane eksperimente smo namreč želeli doseči enako povprečno količino tartrazina v oblogah tablet. Slika 34 prikazuje odvisnost RSD od korena celokupnega časa oblaganja.

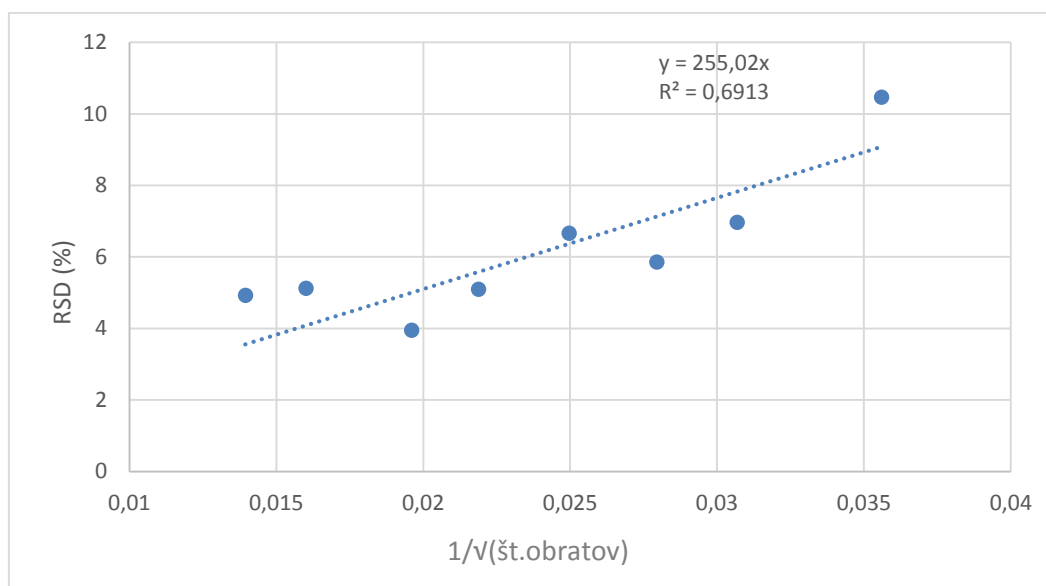


Slika 34: Odvisnost RSD količine obloge od korena časa oblaganja

Iz prvih dveh točk na grafu, ki predstavljata poskusa številka 4 in 7, vidimo, da se variabilnost mase obloge s podaljševanjem časa zmanjšuje, kar pa se ujema tudi s študijo Turtona, ki se je skupaj z raziskovalci ukvarjal s preučevanjem variacije mase obloge (34). V študiji so ugotovili, da koeficient variacije mase obloge (RSD) upada s podaljševanjem časa oblaganja ($RSD \propto 1/\sqrt{t \text{ oblag.}}$), kar pomeni, da v teoriji lahko kateremu koli procesu oblaganja koeficient variacije obloge zmanjšamo z dovolj dolgim časom oblaganja. Glede na literaturna dognanja se pričakuje bolj strm trend, kot ga v našem primeru predstavljat prvi dve točki na grafu. Razlog, da je RSD obloge pri poskus številka 13 in 14 višji, kljub temu, da smo oblagali dlje časa, pa je najverjetneje v intervalu zaupanja RSD vrednosti.

5.4.2 Korelacija celokupnega števila obratov perforiranega bobna in RSD obloge

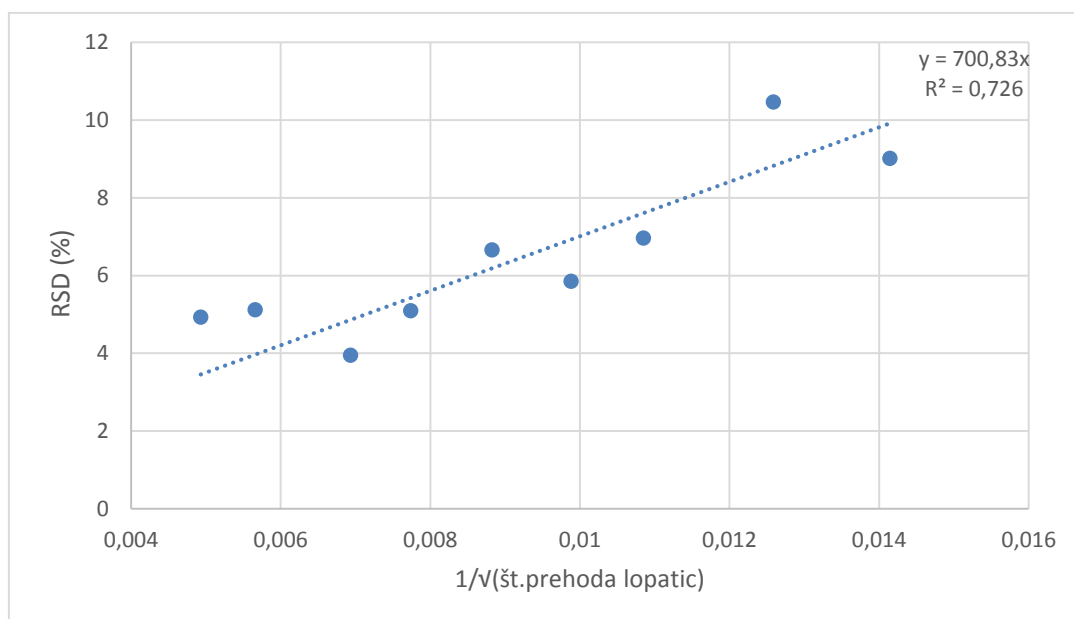
Slika 35 prikazuje odvisnost RSD količine obloge od $1/\sqrt{N}$ (št. obratov). Število obratov dobimo z zmnožkom časa oblaganja in števila obratov bobna. Predstavljeni so poskusi (4, 5, 6, 7, 8, 9, 13 in 14) z različnimi časi oblaganja ter različnimi hitrostmi obrata bobna. Ostali procesni parametri so enaki. Eksperimentalne točke na sliki 35 se uredijo v skladu s teoretičnimi modeli (33), saj smo že omenili, da je RSD količine obloge obratno sorazmeren korenu števila obratov bobna, slednji pa se večja z daljšanjem časa oblaganja in z vrtilno frekvenco bobna.



Slika 35: Odvisnost RSD količine obloge od $1/\sqrt{\text{št. obratov}}$

5.4.3 Korelacija celokupnega števila prehodov lopatic perforiranega bobna in RSD obloge

Slika 36 dopolnjuje sliko 35, saj je poleg že omenjenih poskusov, dodan še poskus številka 19, pri katerem smo uporabili boben s štirimi mešalnimi lopaticami. Na x osi so pod korenomo vrednosti celokupnega števila prehodov lopatic skozi področje razprševanja. Celokupno število prehodov lopatic dobimo z zmnožkom celokupnega časa oblaganja, števila obratov bobna in števila mešalnih lopatic v bobnu. Trend spremembe RSD v odvisnosti od korena števila prehodov je pričakovan, saj mešalni elementi preprečujejo zdrs tablet ob površini bobna in tako močnejše povezujejo obrate bobna in celokupno število obhodov tablet skozi področje razprševanja. Slednji je parameter, ki nastopa v dobro znanem modelu Turtona (34).



Slika 36: Odvisnost RSD količine obloge od $1/v$ (št. prehoda lopatic)

5.5 Ponovljivost

5.5.1 Ponovljivost procesa oblaganja

Poskuse 1, 20 in 21 smo izvedli pri enakih procesnih parametrih. Namen tega je bil ugotoviti ali novi laboratorijski perforiran boben daje pri enakih procesnih parametrih, ob ponovitvi poskusov, ponovljive rezultate. Pri enakemu številu obratov, enaki polnitvi bobna, enakemu tlaku razprševanja, enaki hitrosti razprševanja ter enaki vstopni temperaturi vhodnega zraka, dobimo vrednosti relativne standardne deviacije in izkoristka procesa oblaganja, ki so predstavljene v tabeli 11.

Tabela 10: Vrednosti RSD obloge in izkoristka procesa oblaganja pri poskusu številka 1 in 20 in 21.

Poskus št.	RSD obloge (%)	η (%)
1	7,9	87,62
20	8,2	91,36
21	8,8	89,84

Iz vidnih rezultatov lahko rečemo, da laboratorijski perforiran boben daje ponovljive rezultate, saj je razlika variabilnosti mase obloge med vsemi tremi poskusi manjša kot 1%. Tudi med izkoristki procesa oblaganja ni bistvenih razlik. Razlog nižjemu izkoristku pri poskusu številka 1 je najverjetneje v tem, da pred oblaganjem jeder nismo temperirali.

6 SKLEP

V magistrski nalogi smo preučevali vpliv posameznih procesnih parametrov na enakomernost obloge med tabletami in na izkoristek oblaganja ter tako postavili osnovo za definiranje uporabnega delovnega območja oblagalnika, ki pa je odvisno od samih zahtev uporabnika. Izvedli smo 21 poskusov oblaganja v laboratorijskemu perforiranemu bobnu in prišli do naslednjih ugotovitev:

- Večji obrati bobna dajejo manjšo variabilnost obloge, medtem, ko na izkoristek procesa obrati bobna bistveno ne vplivajo. Najmanjše vrednosti RSD debeline obloge dosežemo le pri najvišjih obratih bobna in sicer neodvisno od polnitve bobna.
- Pomemben vpliv na RSD količine obloge med tabletami ima tudi polnitev bobna. Pri poskusih, kje je polnitev bobna 12% je povprečna relativna standardna deviacija najnižja v primerjavi z 14,5% in 16% polnitvijo bobna. Najvišje vrednosti izkoristka pa daje 14,5 % polnitev bobna. Ugotovili smo, da je 14,5% polnitev bobna maksimalna polnitev pri tem laboratorijskem bobnu, saj pri večji polnitvi tablete prehajajo na prirobnico v srednjem delu bobna, kar pa vpliva na variabilnost obloge.
- S povečevanjem temperature vhodnega zraka smo zaznali trend naraščanja RSD količine obloge, vendar da so zaznane razlike med poskusi nesignifikantne. Prav tako so v tem primeru glede na verjetno analitsko napako neznailne tudi razlike med izkoristki procesa oblaganja. S spreminjanjem temperature vhodnega zraka smo uspeli spremeniti povprečni dinamični kot plazenja tablet, ki predvidoma vpliva na RSD debeline obloge.
- Tlaka razprševanja; A-A in P-A, pomembno vplivata na RSD obloge, ter tudi na izkoristek oblaganja. Za ustrezno in zadovoljivo obliko razpršine, je potrebno tako ustrezno razmerje obeh tlakov, kot tudi njune absolutne vrednosti. S širšo razpršino dosežemo boljše enakomernost obloge, medtem, ko pa je izkoristek procesa pri širšem razprševanju nižji. Kompromisni vrednosti sta bili za našo disperzijo A-A: 1, 1 bar in P-A: 1,5 bar.
- Zmanjšanje števila mešalnih stopnic v bobnu predvidoma zviša variabilnost obloge med tabletami, vendar so bile razlike v našem primeru še v rangi intervala zaupanja.
- Daljši časi oblaganja, večje število obratov bobna ter prehodov lopatic skozi področje nasutja vodijo do znižanja variabilnosti količine obloge.
- Laboratorijski perforiran boben daje ponovljive rezultate oblaganja tablet.

7 LITERATURA

1. Formularium Slovenicum. Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji, tretja izdaja 2011: str:142-143
2. J. Kristl, J. Šmid Korbar J: Oficinalne farmacevtske oblike; MED RAZGL 1999; 38: 569–589
3. EM Aulton: The design and manufacture of medicines. 3th ed. Elsevier Health Sciences, London, 2007: 419-421, 500-508
4. J. Zadnik, O. Planinšek, S. Srčič: Polimeri za filmsko oblaganje na vodni osnovi, Farm. Vestn. Letn. 55, št. 4 (2004), str. 573-585
5. Spletni vir: <http://www.cjtech.co.kr/Process%20Principles%20Film%20Coating.htm> Dostopano: 30.5.2015
6. Spletni vir: http://www.myschlick.com/fileadmin/user_upload/Downloads/Informationsmaterial/10_ABC_PCA_PharmaFood.pdf Dostopano: 5.6.2015
7. M. Luštrik, R. Dreu, S. Srčič : Primerjava in razvoj naprav za oblaganje delcev, Farm. Vestn. Letn. 61, št. 3 (2010), str. 155-161
8. G. Ankit, B. Ayay, K.M. Kumar: Tablet Coating Tehniques: Concepts And Recent Trends. IRJP 2012
9. C. Cahyadi, L.W. Chan, P.W. Sia Heng: The reality of in-line tablet coating; Pharmaceutical Development and Technology, 2013; 18(1): 2–16
10. M.E Aulton, M.G. Kevin Taylor; The design and manufacture of medicines. 4th.ed., London, 2013: 566-581
11. J. Swarbisk, JC. Boylan: Encyclopedia of pharmaceutical technology, New York, 1988; Vol.1:337-349; Vol 6:1-17
12. Spletni vir: <http://vikramthermo.blogspot.com/2009/05/solvent-to-aqueous-film-coating.html>; Dostopano 9.6.2015
13. M.E Aulton: Pharmaceutics: the science of dosege from design : str. 669-676
14. J. Swabrick:Encyclopedia of pharmaceutical technology, Informa Healthcare, New York,2006:1729-1747
15. M. Banovec.: Vpliv sestave filmske obloge na njene mehanske lastnosti in adhezijo na tabletna jedra; Doktorska disertacija, Ljubljana 2014
16. L.A Felton, J.W McGinity: Adhesion of polymeric films to pharmaceutical solids. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 47 (1999) 3–14

17. M. Levina, CR Cunningham: The effect of core design on the quality of film coated tablets. *Pharmaceutical Technology Europe*, 17(4), 29-37 (2005)
18. R. W. Ketterhagen: Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM; *International Journal of Pharmaceutics*; 2011; 409; 137–149
19. R. Andrade, O. Skurtys, F. Osorio: Drop impact behavior on food using spray coating: Fundamentals and applications. *Food Research International* 54 (2013) 397–405
20. R. Dreu: Oblaganje delcev, pelet in tablet, izročki iz predavanj, 20.11.2014
21. Dubey A., Hsia R., Saranteas K., Brone D, Mishra T., Muzzio J.F.; Effect of speed, loading and spray pattern on coating variability in a pan coater
22. W.R. Ketterhagen, Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM, *International Journal of Pharmaceutics*, 409 (2011) 137-149
23. Spletni vir: http://www.researchgate.net/profile/Md_Shipar/publication/261988519_PHARMACEUTICAL_COATING_PROJECT/links/0a85e5361dd553ca24000000.pdf; Dostopano: 9.6.2015
24. M. Ruotsalainen; Studies on Aqueous Film Coating of Tablets Performed in a Side-Vented Pan Coater, *Pharmaceutical Technology Division, Academic Dissertation*, Helsinki 2003
25. G. Thoorens, F. Krier, B. Leclercq, B. Carlin, B. Evrard: Micricrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment, *International Journal of Pharmaceutics*, 473 (2014) 64-72
26. Spletni vir: <http://www.drugs.com/inactive/microcrystalline-cellulose-48.html> ; Dostopano: 10.6.2015
27. Spletni vir: http://www.pharmaingredients.basf.com/Documents/ENP/ Brochure/ EN/Broschuere_Kollidon.pdf; Dostopano: 15.6.2015
28. A. Obreza, B. Bevec, S. Baugartner, M. Sollne Dolenc, M. Humar; Pomožne snovi v farmaciji: Od njihovega poimenovanja do vloge v zdravlju, Spletni učbenik za študente farmacije, industrijske farmacije in kozmetologije, Ljubljana, 2015
29. Spletni vir: [http://www.che.utexas.edu/research/bioma/PDFReprints/ADDR_48_139-157\(2001\).pdf](http://www.che.utexas.edu/research/bioma/PDFReprints/ADDR_48_139-157(2001).pdf); 15.6.2015
30. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th ed, Pharmaceutical Press, UK, 2006: 346-349

31. J. Rajeev, M. Bhargeva, N. Sharma: Electrochemical studies on a pharmaceutical azo dye; Department of Environmental Chemistry, Jiwaji University, Gwalior-474011, India, 2003, str:243-247
32. D. Brock, J.A. Zeitler, A. Funke, K. Knop, P. Kleinebudde, Evaluation of critical process parameters for inter-tablet coating uniformity of active-coated GITS using Terahertz Pulsed imaging, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 88 (2014) 434-442
33. R. Mueller, P. Kleinebudde: Comparison of a Laboratory and a Production Coating Spray Gun With Respect to Scale-up; Institute of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Duesseldorf, Germany 2007
34. R. Turton, Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms, Powder Technology, 181 (2008) 186-194.

PRILOGA

ŠTEVILKA POSKUSA: 2	Datum poskusa: 9.12.2014
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,5%

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

Nasipna gostota tabletnih jeder [g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%) [L]	1,6
Število mešalnih elementov	8
Polnitev bobna [%]	14,5

PROCESNI PARAMETRI:

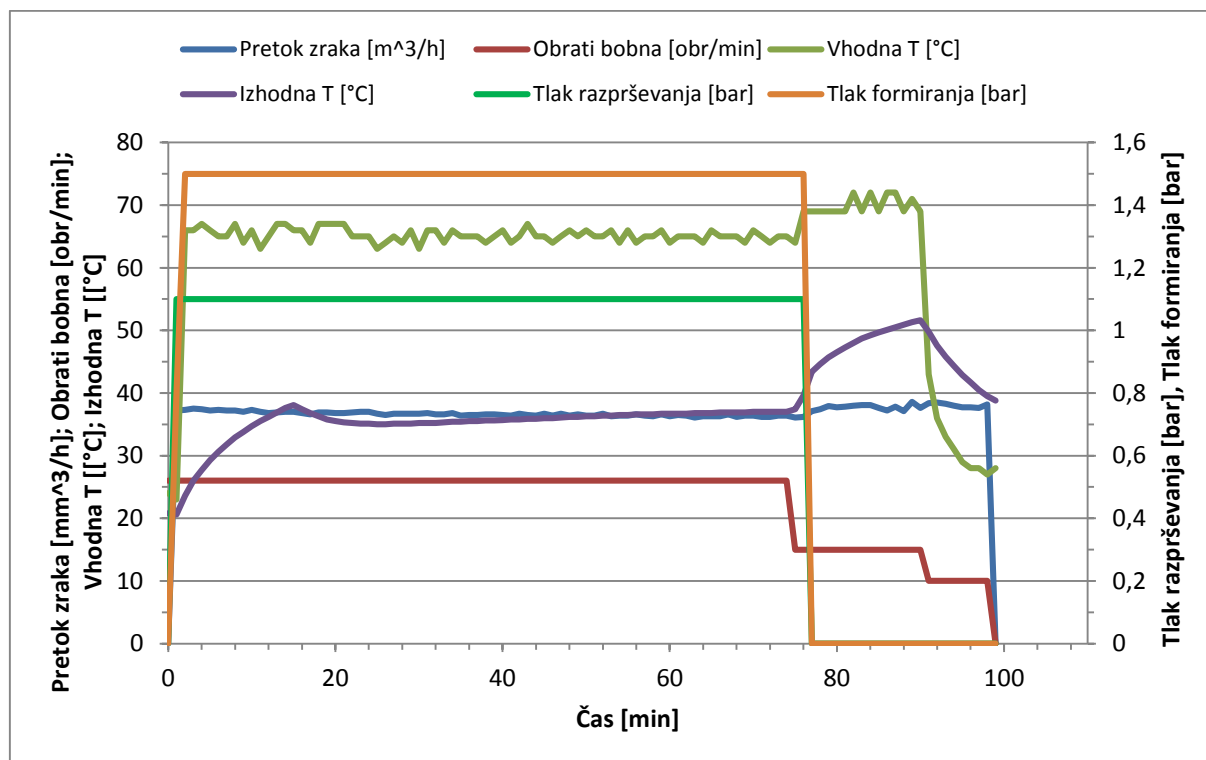
T (vhodna) [°C]	65
Pretok zraka [m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna [rpm]	26
Teor. hitrost razprševanja [g/min]	4,98
Tlak razprševanja [bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	1,5
T (izhodna - ravnotežna) [°C]	38,1
Čas faze razprševanja [min]	59,48
Povprečna hitrost razprš.	4,99

MASNA BILANCA

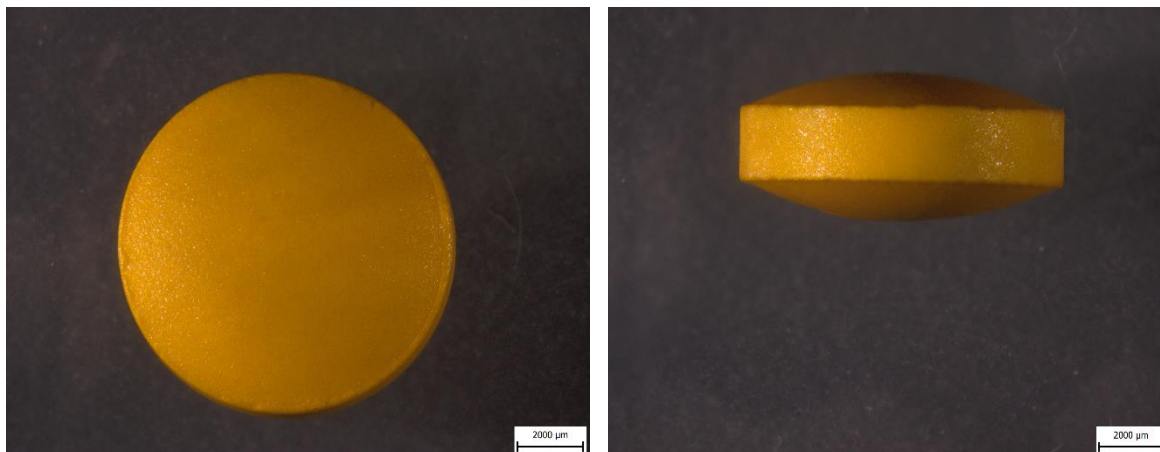
Masa jeder pred oblaganjem [g]	1072,05
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED [%]	4,45
Razpršena količina disperzije [g]	296,63
Masa jeder po oblaganju [g]	1085,54
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO [%]	3,11

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa [%]	91,21
RSD obloge [%]	5,8



Slika 1: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 2



Slika 2: Izgled površine in roba filmske obloge

ŠTEVILKA POSKUSA: 3	Datum poskusa: 23.12.2014
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,5%

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	14,5

MASNA BILANCA

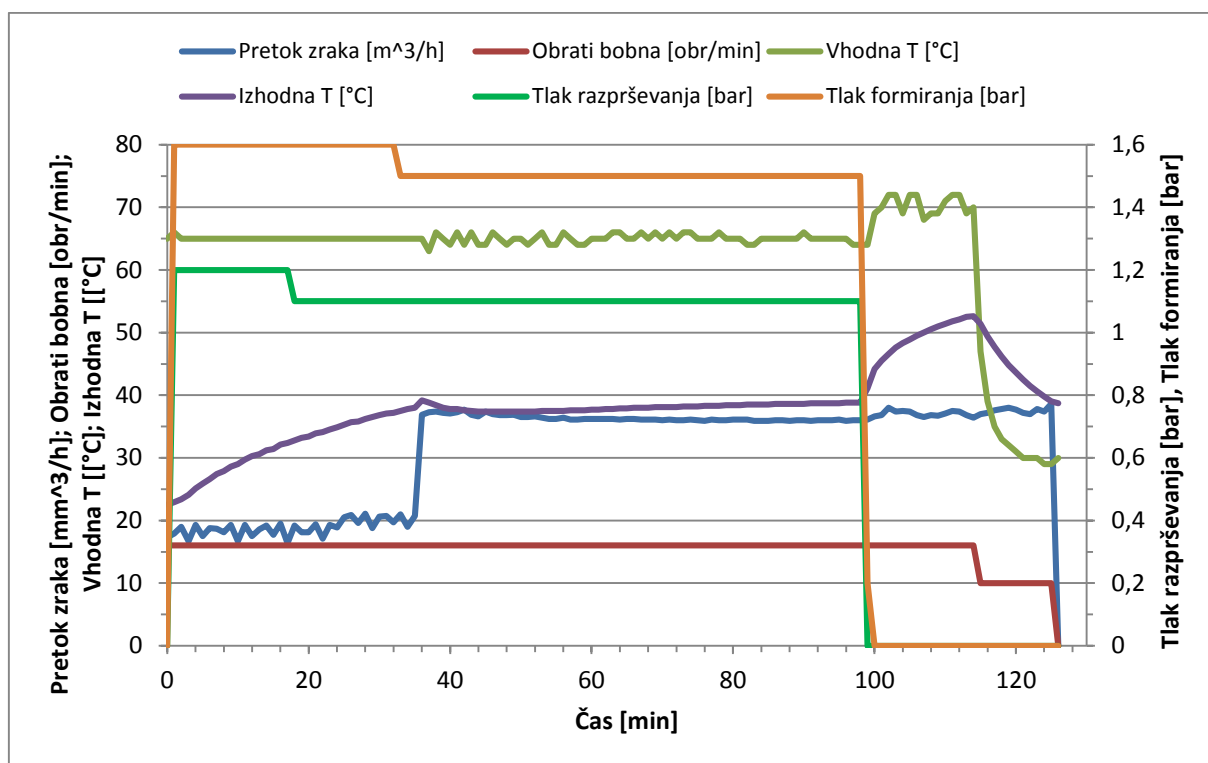
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	1072,05
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	4,47
Razpršena količina disperzije	[g]	296,63
Masa jeder po oblaganju	[g]	1078,84
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	2,74

PROCESNI PARAMETRI:

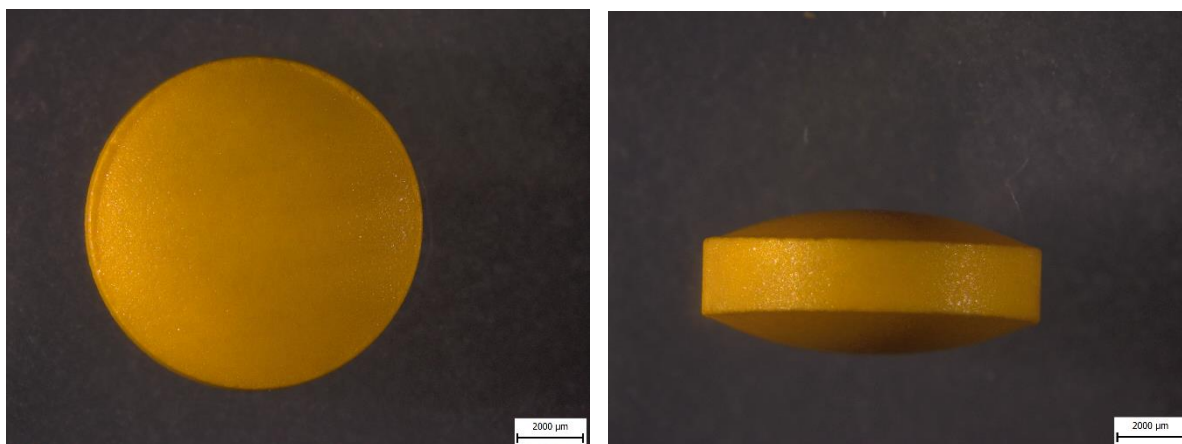
T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	16
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,5
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	38,6
Čas faze razprševanja	[min]	60,88
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,87

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	88,63
RSD obloge	[%]	11,3



Slika 3: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 3



Slika 4: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 3

ŠTEVILKA POSKUSA: 4	Datum poskusa: 20.02.2015
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,5%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	26
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,5
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	38,8
Čas faze razprševanja	[min]	49,25
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,99

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

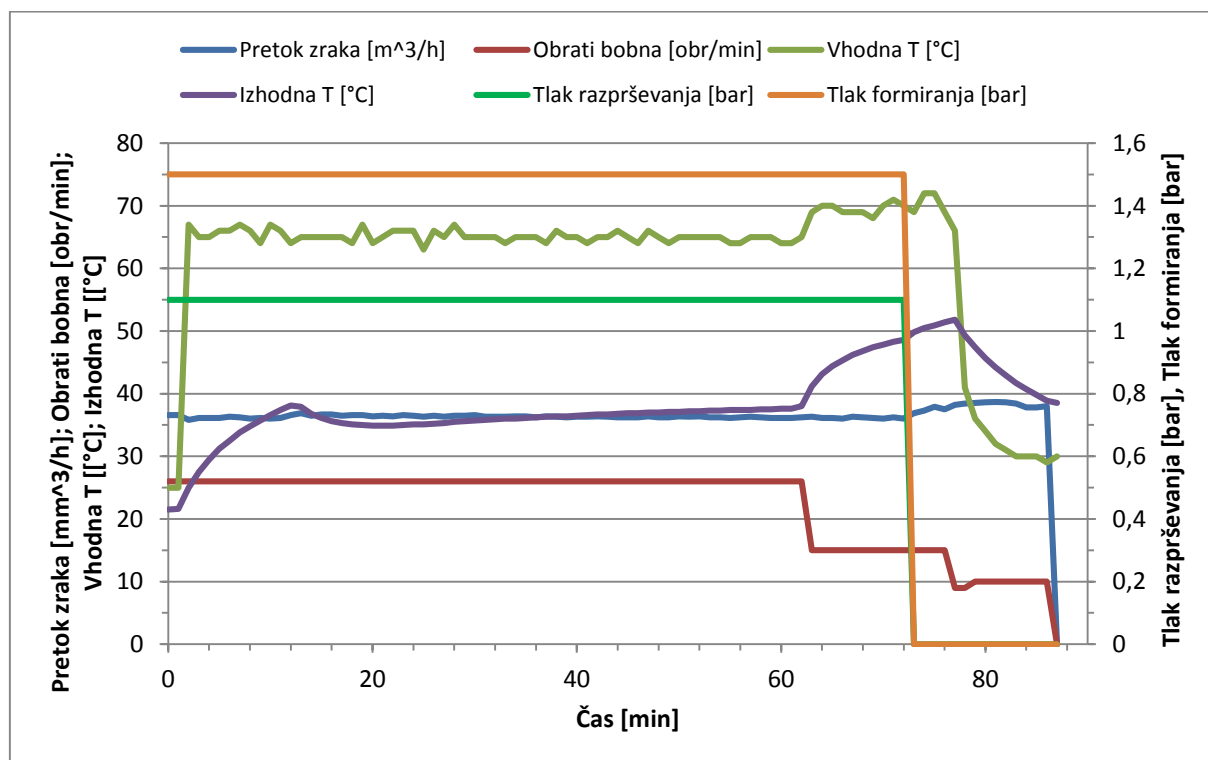
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	12

MASNA BILANCA

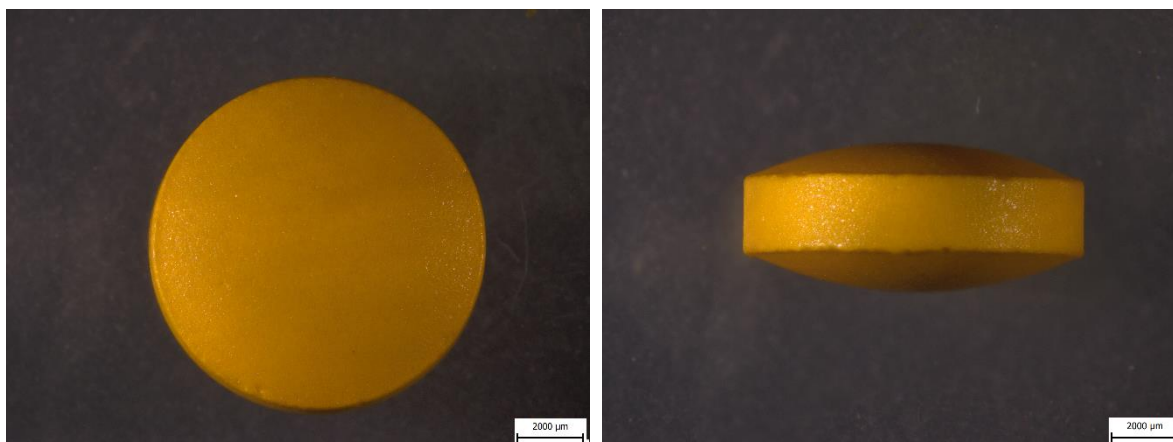
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	887,5
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	4,07
Razpršena količina disperzije	[g]	245,6
Masa jeder po oblaganju	[g]	897,62
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	2,72

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	87,12
RSD obloge	[%]	5,9



Slika 5: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 4



Slika 6: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 4

ŠTEVILKA POSKUSA: 5	Datum poskusa: 20.02.2015
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		10%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	16
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,5
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	38,6
Čas faze razprševanja	[min]	49,32
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,98

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

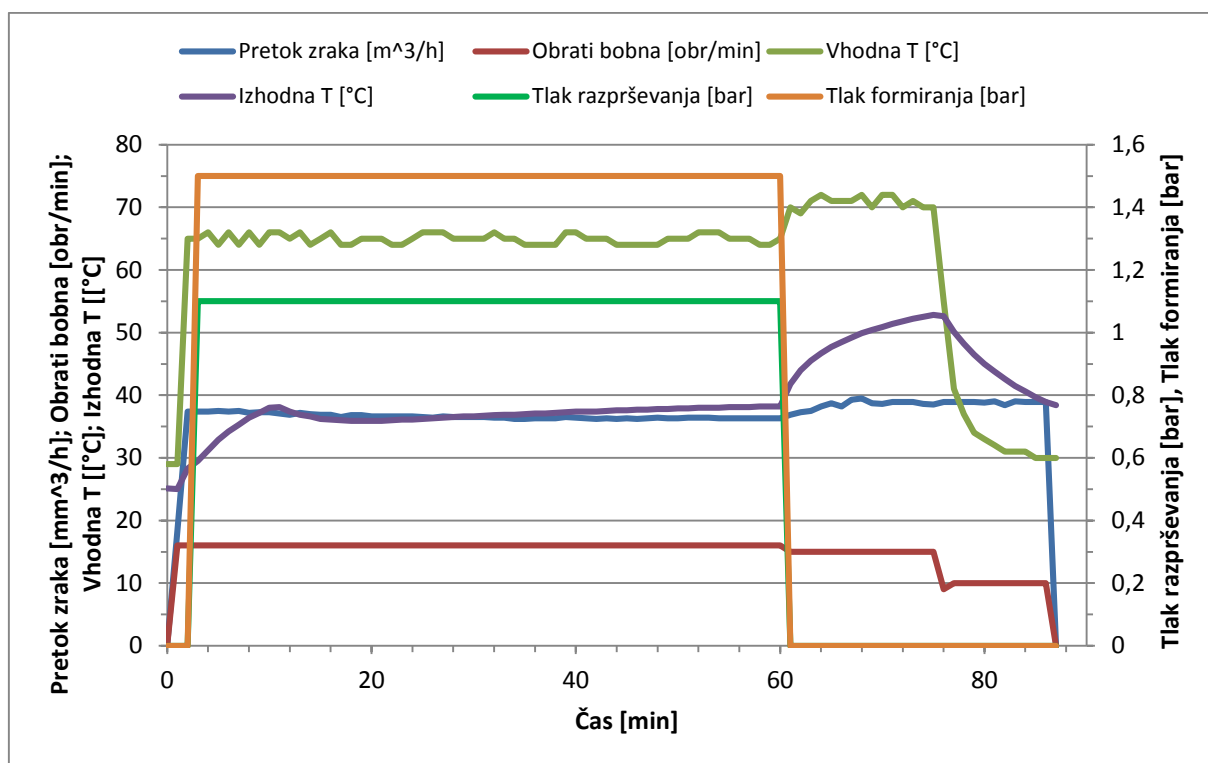
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	12

MASNA BILANCA

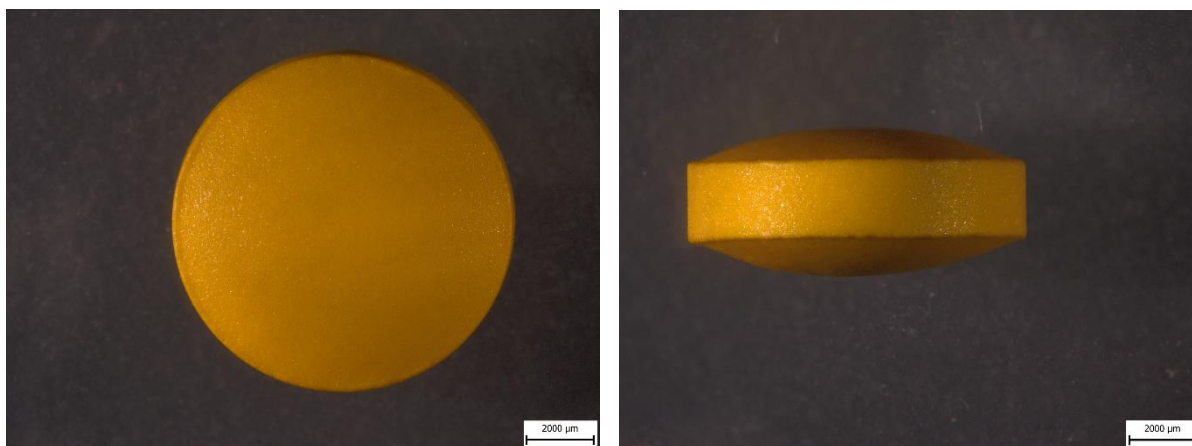
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	887,5
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	4,12
Razpršena količina disperzije	[g]	245,6
Masa jeder po oblaganju	[g]	898,76
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	2,94

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	83,16
RSD obloge	[%]	11,1



Slika 7: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 5



Slika 8: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 5

ŠTEVILKA POSKUSA: 6	Datum poskusa: 24.02.2015
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		10%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	21
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,5
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	36,7
Čas faze razprševanja	[min]	50,59
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,85

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

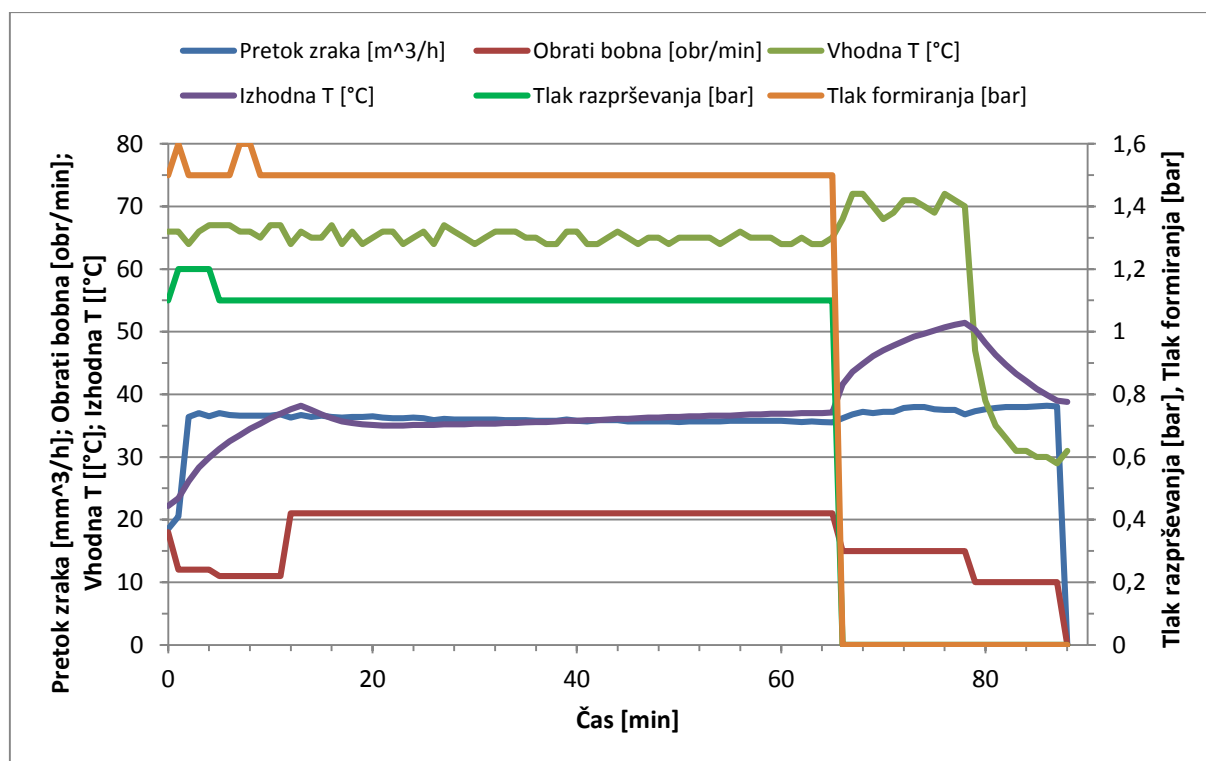
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	12

MASNA BILANCA

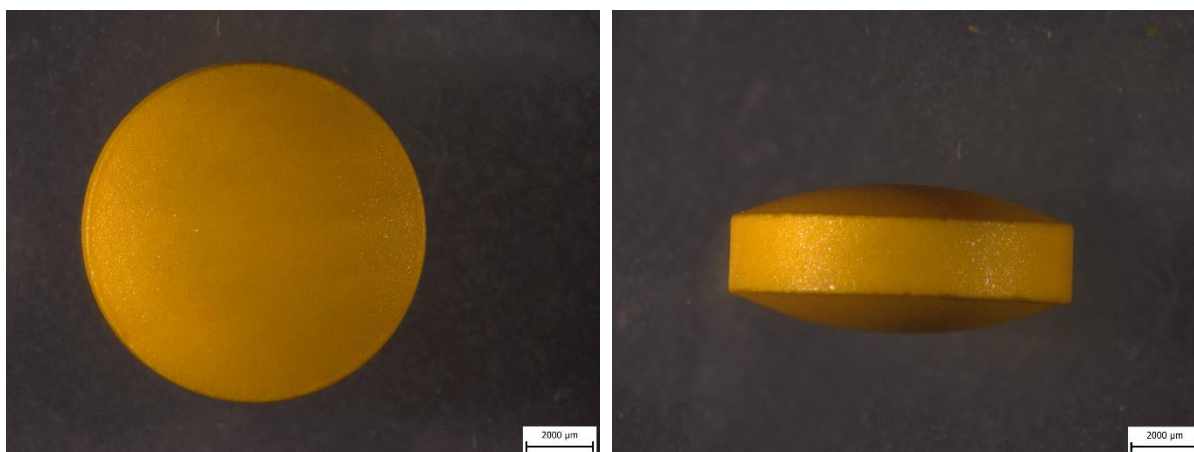
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	887,45
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	4,04
Razpršena količina disperzije	[g]	245,6
Masa jeder po oblaganju	[g]	900,48
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	3,12

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	86,64
RSD obloge	[%]	6,9



Slika 9: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 6



Slika 10: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 6

ŠTEVILKA POSKUSA: 7	Datum poskusa: 24.02.2015
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	1,75 g	0,25%
PREČIŠČENA VODA	453,25 g	90,75%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,25%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m³/h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	26
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,5
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	38,3
Čas faze razprševanja	[min]	100,05
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,91

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

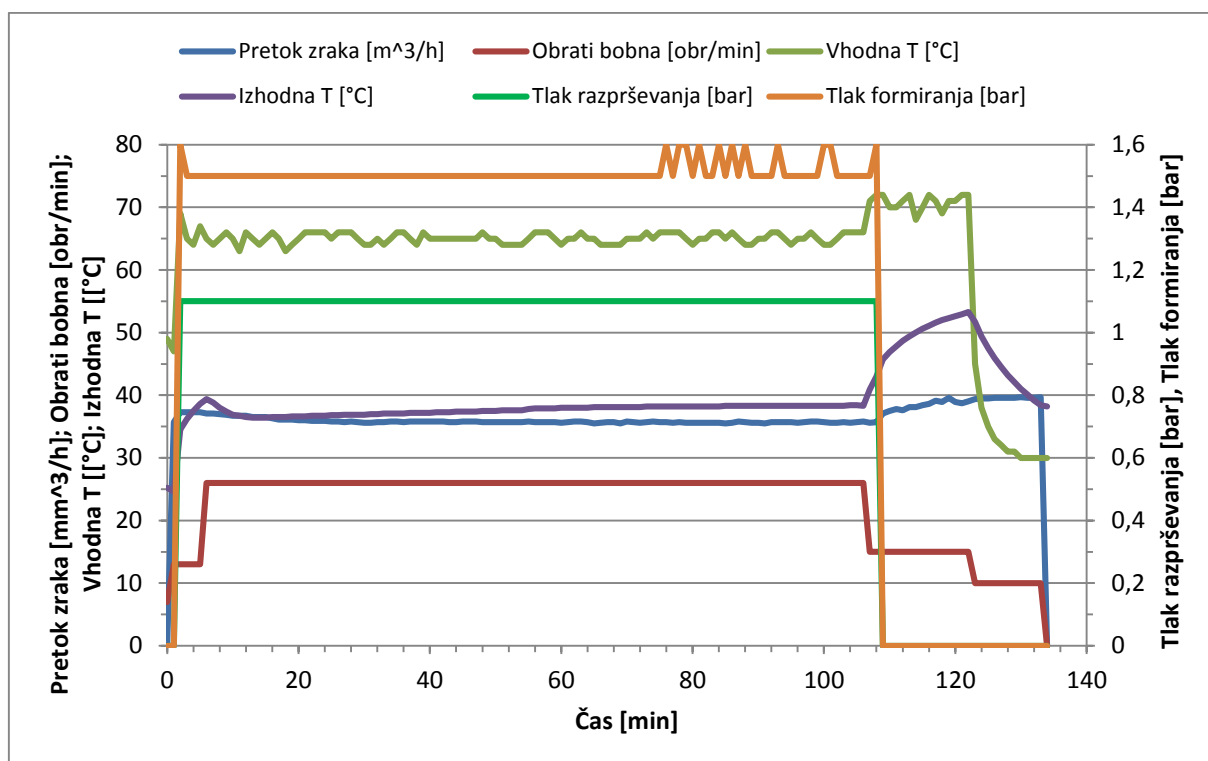
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	12

MASNA BILANCA

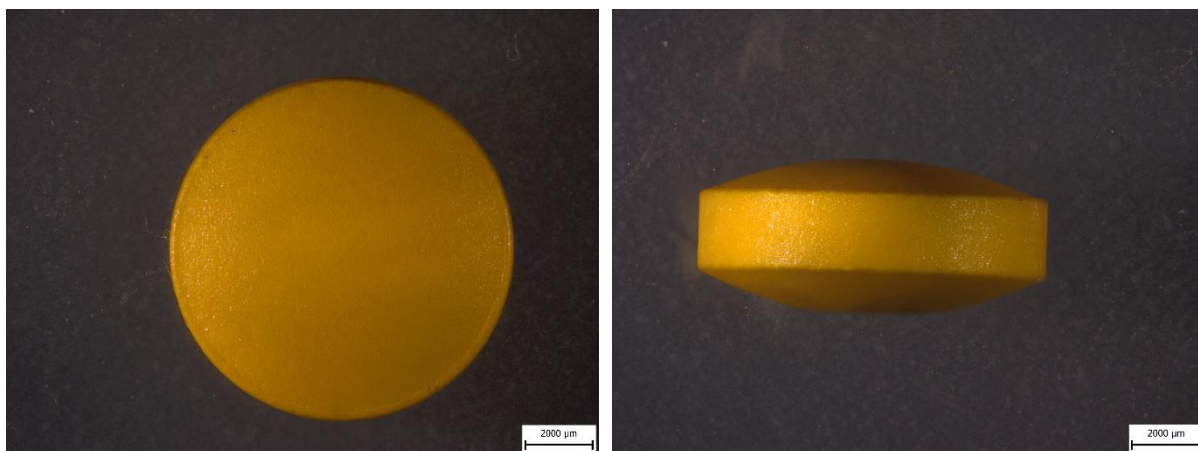
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	887,4
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	3,66
Razpršena količina disperzije	[g]	491,2
Masa jeder po oblaganju	[g]	919,32
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	2,78

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	90,37
RSD obloge	[%]	3,9



Slika 11: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 7



Slika 12: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 7

ŠTEVILKA POSKUSA: 8	Datum poskusa: 24.02.2015
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	1,75 g	0,25%
PREČIŠČENA VODA	453,25 g	90,75%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,25%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	16
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,5
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	39,1
Čas faze razprševanja	[min]	100,32
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,90

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

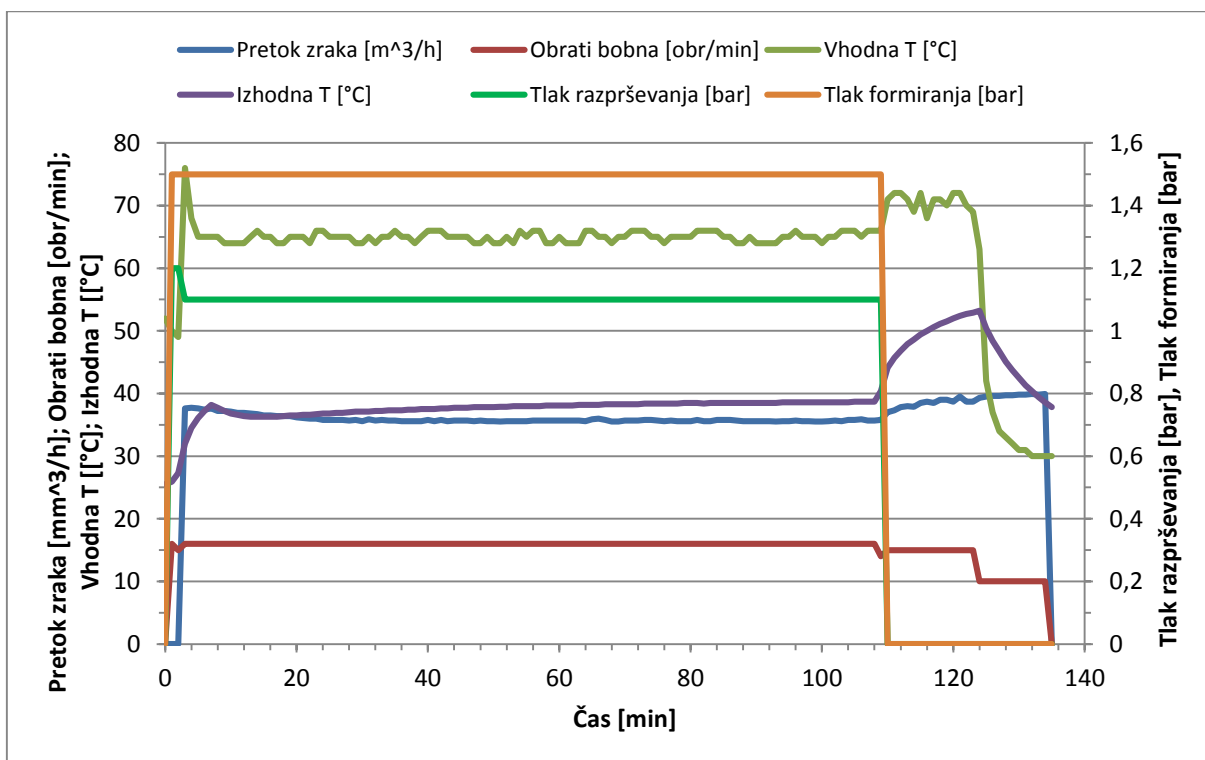
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	12

MASNA BILANCA

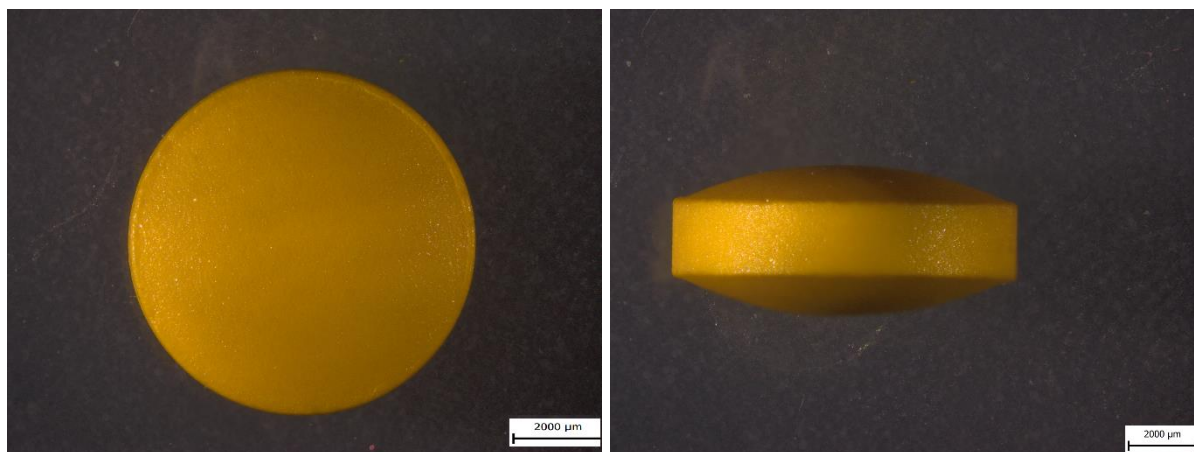
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	887,4
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	4,16
Razpršena količina disperzije	[g]	491,2
Masa jeder po oblaganju	[g]	919,27
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	3,12

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	91,70
RSD obloge	[%]	6,7



Slika 13: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 8



Slika 14: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 8

ŠTEVILKA POSKUSA: 9	Datum poskusa: 24.02.2015
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	1,75 g	0,25%
PREČIŠČENA VODA	453,25 g	90,75%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,25%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	21
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,5
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	37,8
Čas faze razprševanja	[min]	99,45
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,94

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

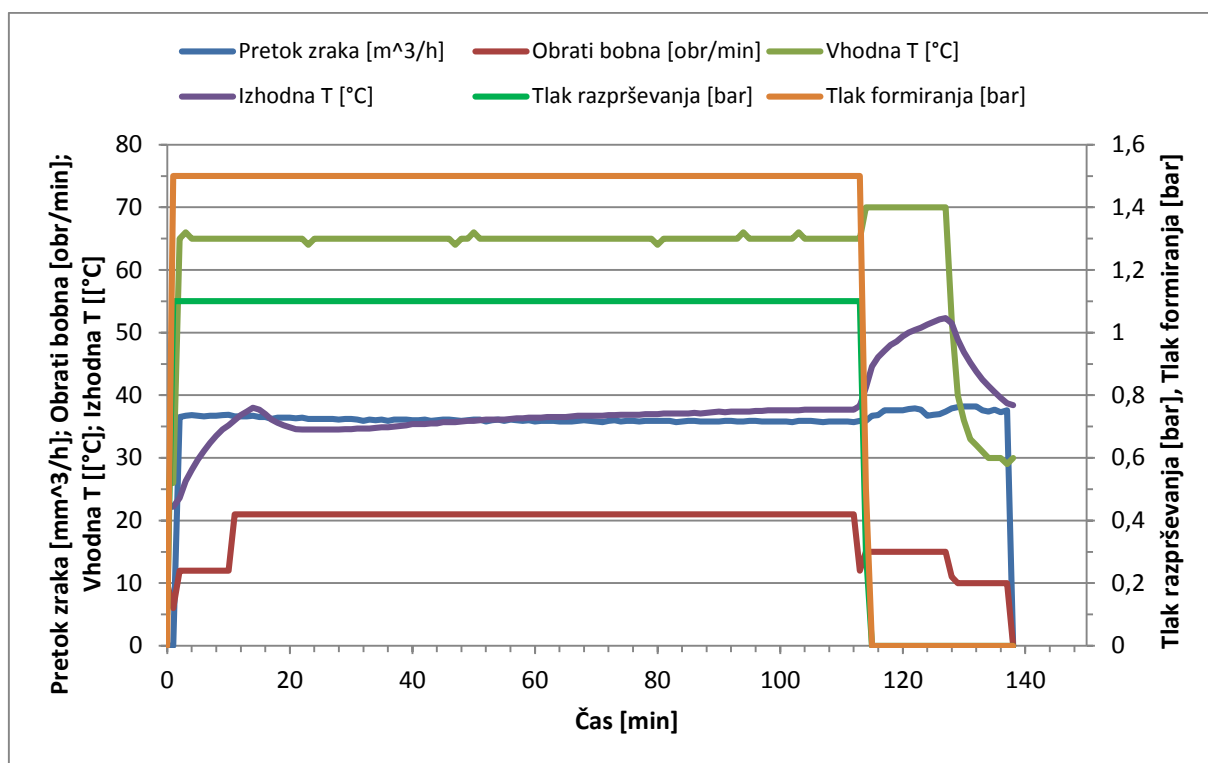
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	12

MASNA BILANCA

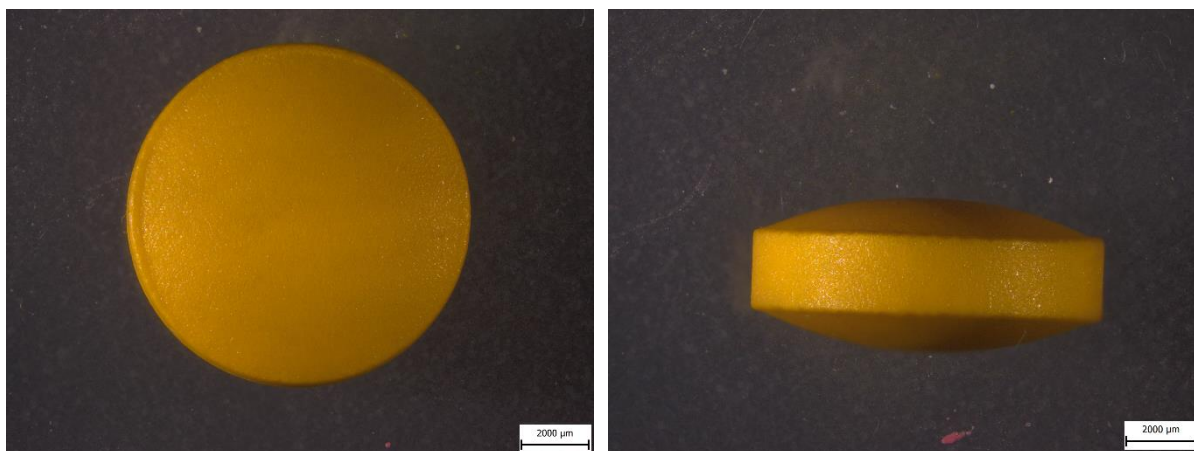
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	887,36
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	4,41
Razpršena količina disperzije	[g]	491,2
Masa jeder po oblaganju	[g]	920,61
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	2,95

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	94,12
RSD obloge	[%]	5,1



Slika 15: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 9



Slika 16: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 9

ŠTEVILKA POSKUSA: 10	Datum poskusa: 5.03.2015
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,5%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	16
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,5
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	37,4
Čas faze razprševanja	[min]	65,42
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	5,01

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

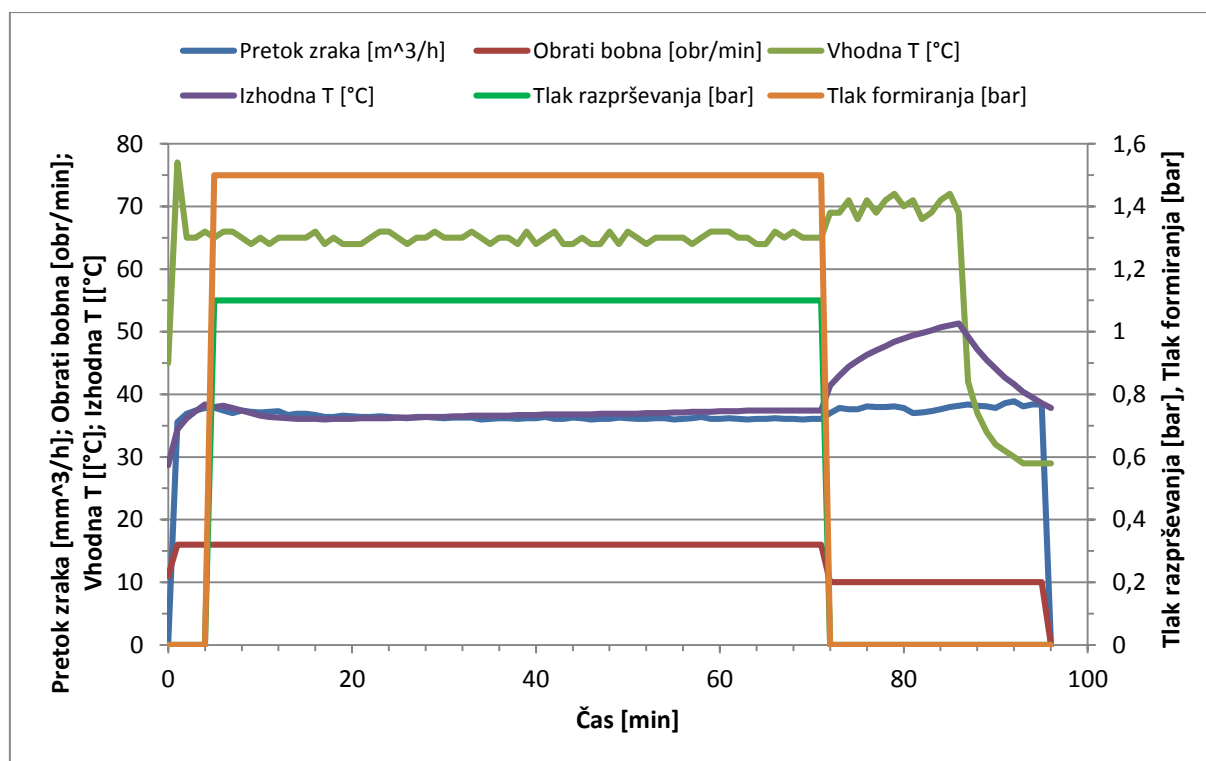
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	16

MASNA BILANCA

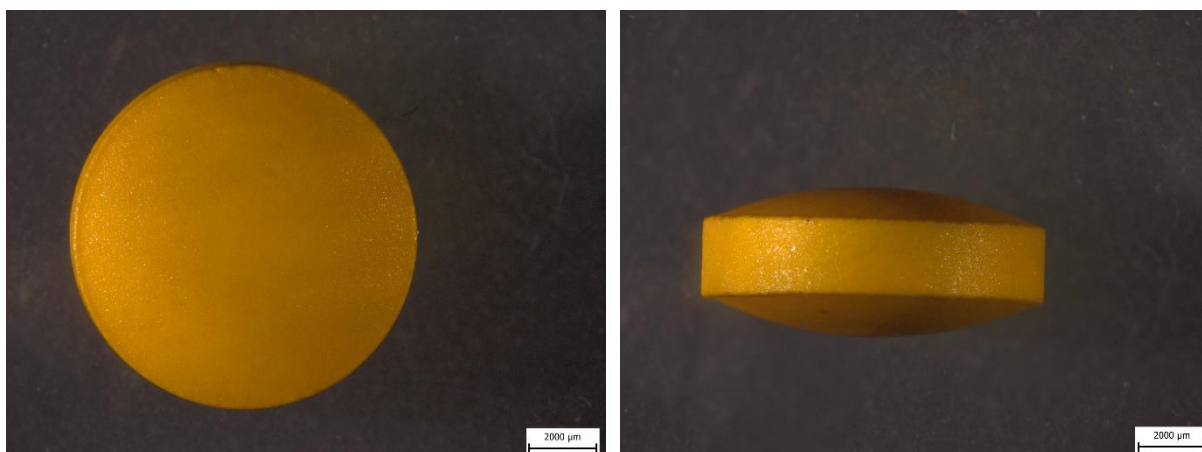
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	1183,19
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	3,96
Razpršena količina disperzije	[g]	327,47
Masa jeder po oblaganju	[g]	1202,39
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	2,99

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	89,03
RSD obloge	[%]	9,6



Slika 17: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 10



Slika 18: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 10

ŠTEVILKA POSKUSA: 11	Datum poskusa: 6.03.2015
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,5%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	21
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,5
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	36,6
Čas faze razprševanja	[min]	65,42
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	5,01

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

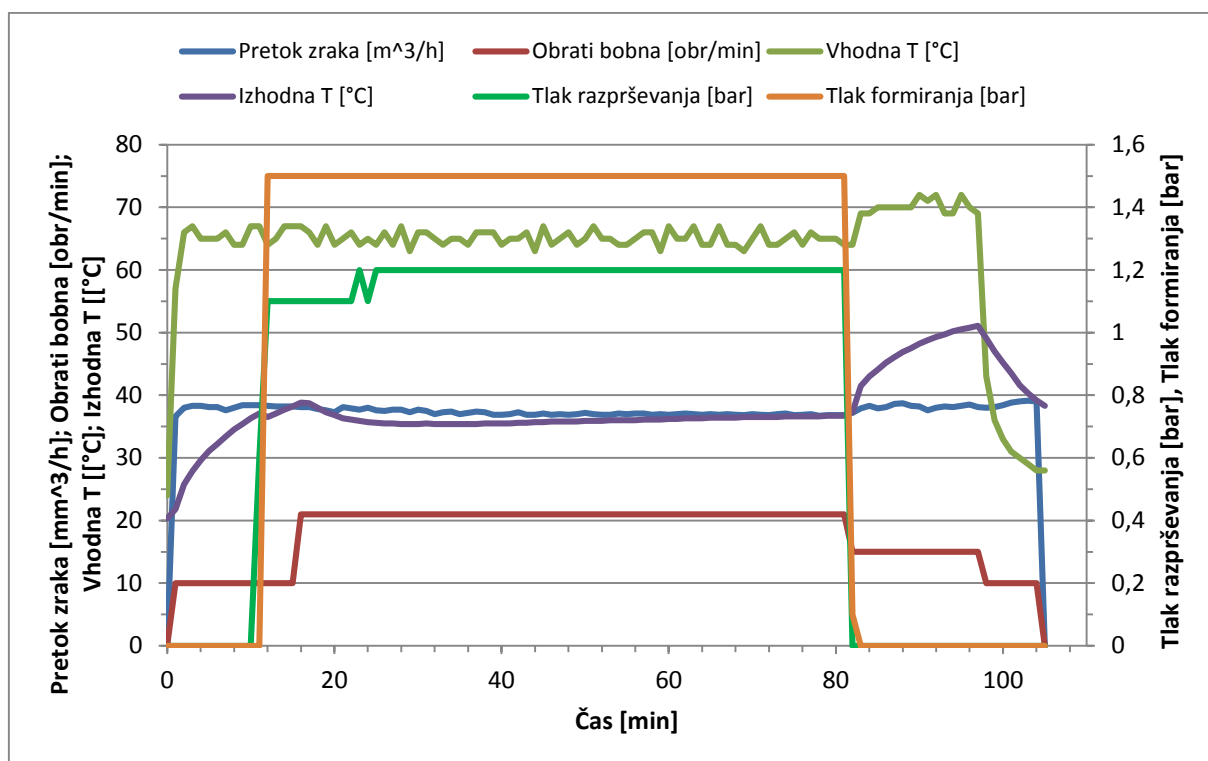
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	16

MASNA BILANCA

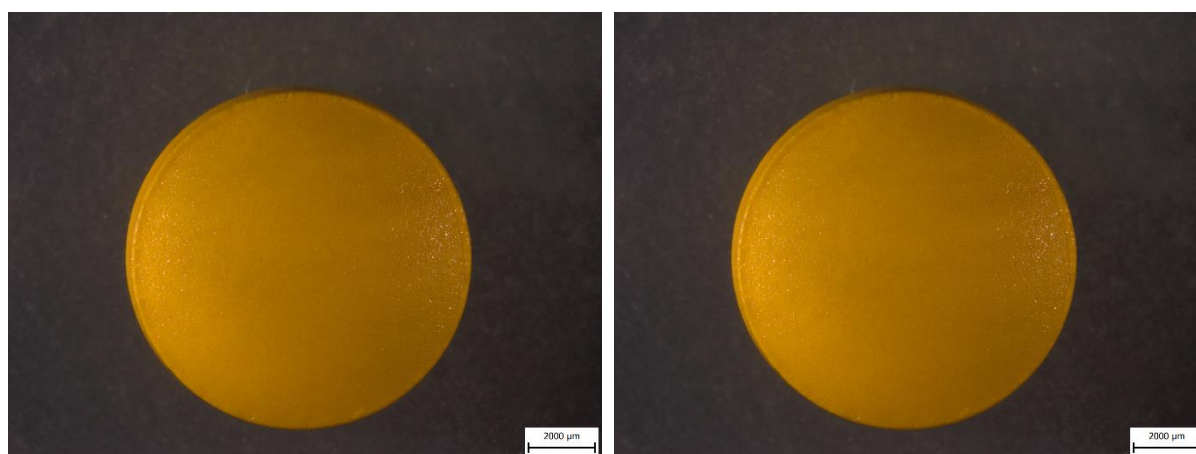
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	1183,26
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	3,87
Razpršena količina disperzije	[g]	327,47
Masa jeder po oblaganju	[g]	1203,25
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	2,91

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	90,67
RSD obloge	[%]	10,3



Slika 19: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 11



Slika 20: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 11

ŠTEVILKA POSKUSA: 12	Datum poskusa: 6.03.2015
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,5%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	26
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,5
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	37,6
Čas faze razprševanja	[min]	66,03
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,96

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

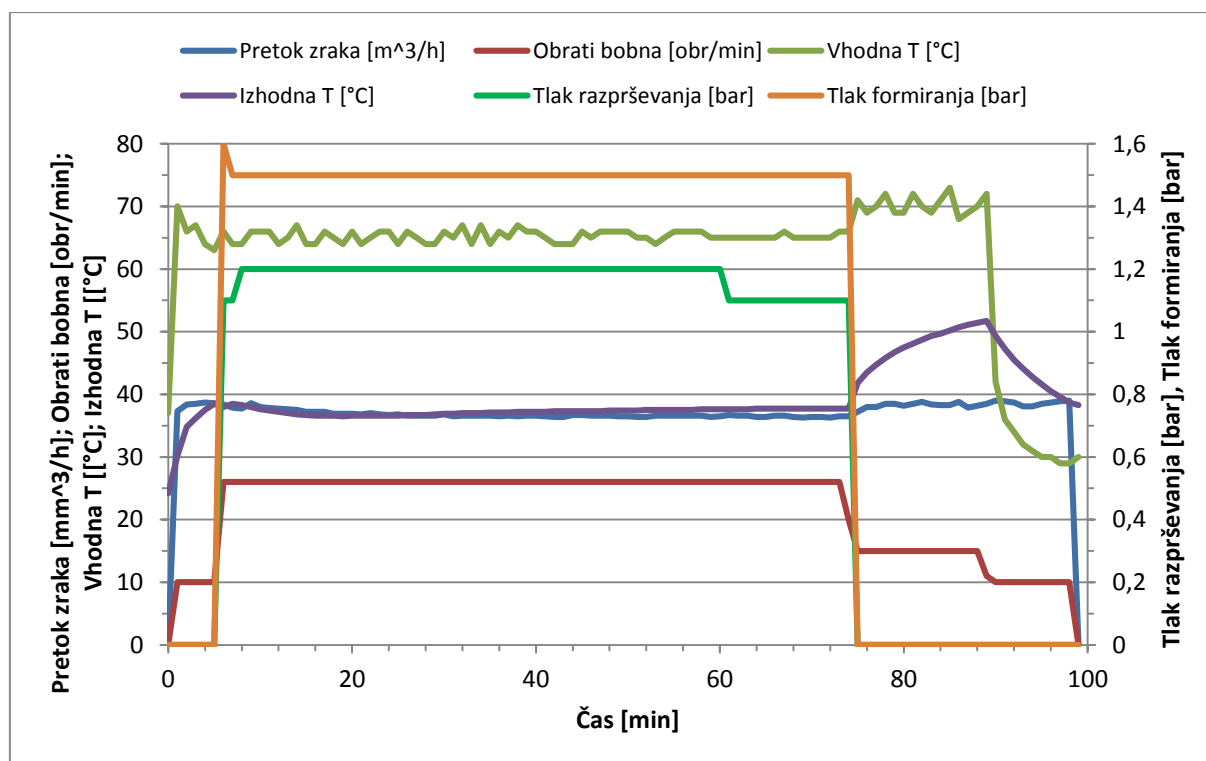
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	16

MASNA BILANCA

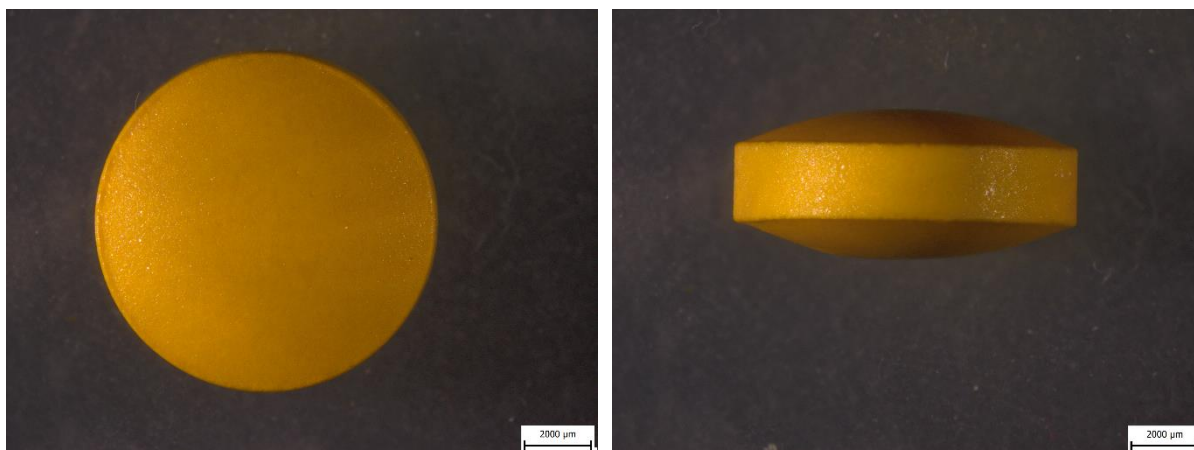
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	1183,20
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	3,73
Razpršena količina disperzije	[g]	327,5
Masa jeder po oblaganju	[g]	1203,61
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	2,98

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	86,92
RSD obloge	[%]	6,1



Slika 21: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 12



Slika 22: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 12

ŠTEVILKA POSKUSA: 13	Datum poskusa: 26.03.2015
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	0,625 g	0,125%
PREČIŠČENA VODA	454,375 g	90,875%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,125%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	26
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,5
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	38
Čas faze razprševanja	[min]	197,8
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,97

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

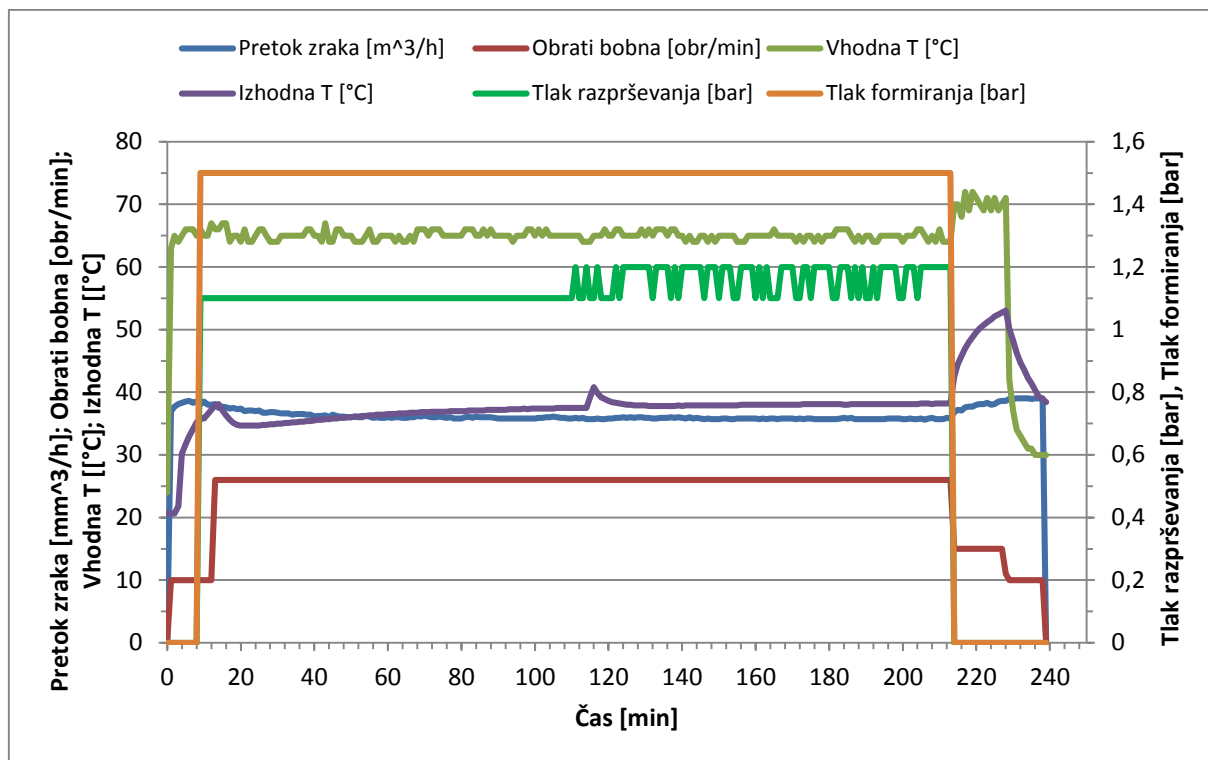
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	12

MASNA BILANCA

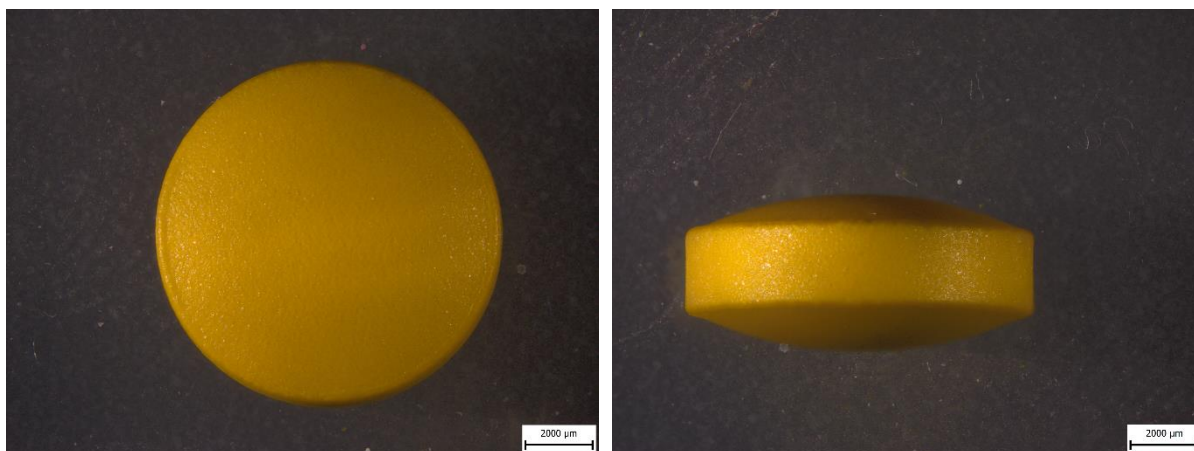
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	887,39
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	3,84
Razpršena količina disperzije	[g]	982,4
Masa jeder po oblaganju	[g]	955,72
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	2,81

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	91,93
RSD obloge	[%]	4,8



Slika 23: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 13



Slika 24: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 13

ŠTEVILKA POSKUSA: 14	Datum poskusa: 26.03.2015
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	0,835 g	0,167%
PREČIŠČENA VODA	454,165 g	90,833%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,167%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	26
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,5
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	38
Čas faze razprševanja	[min]	150,23
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,90

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

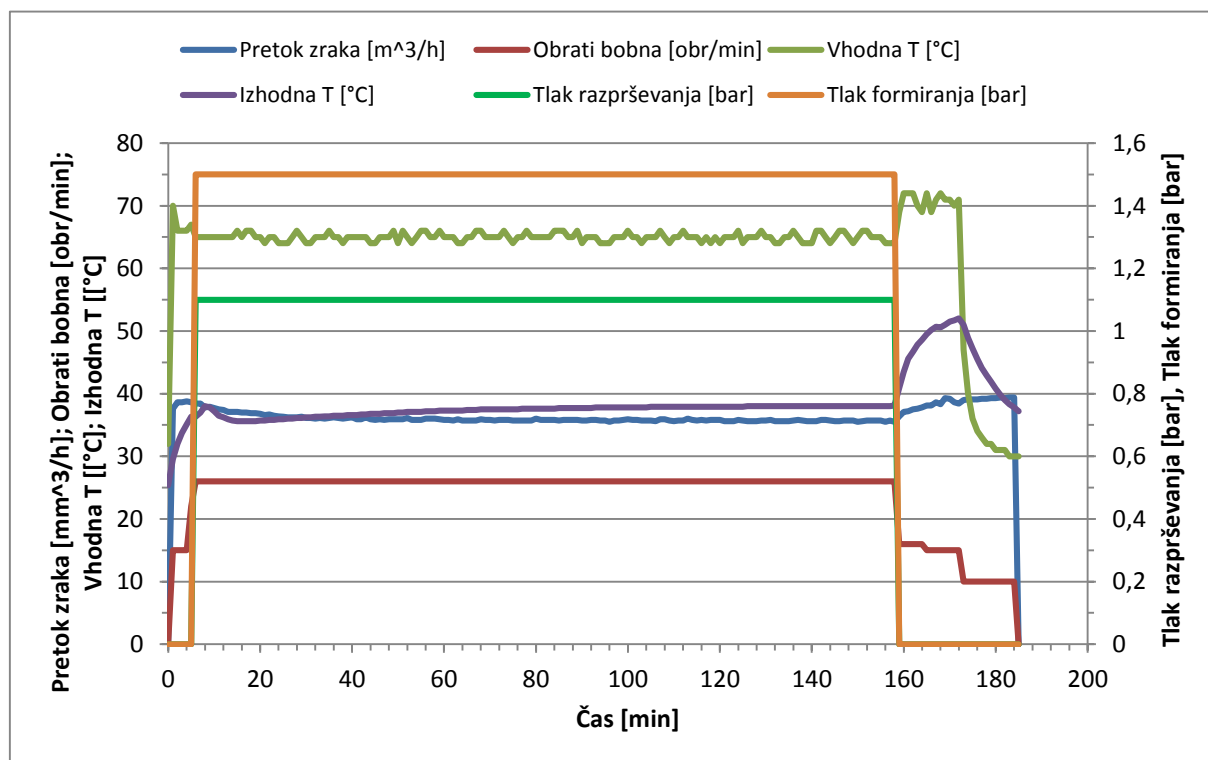
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	12

MASNA BILANCA

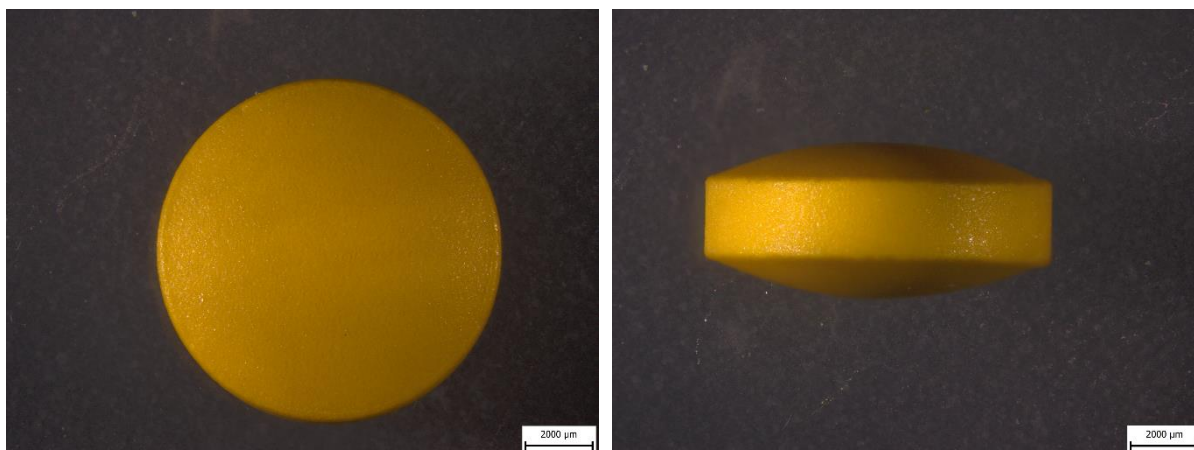
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	887,39
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	4,01
Razpršena količina disperzije	[g]	736,8
Masa jeder po oblaganju	[g]	937,81
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	2,83

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	89,04
RSD obloge	[%]	5,1



Slika 25: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 14



Slika 26: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 14

ŠTEVILKA POSKUSA: 15	Datum poskusa: 8.04.2014
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,5%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	21
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,1
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,1
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	35,7
Čas faze razprševanja	[min]	59,93
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,95

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

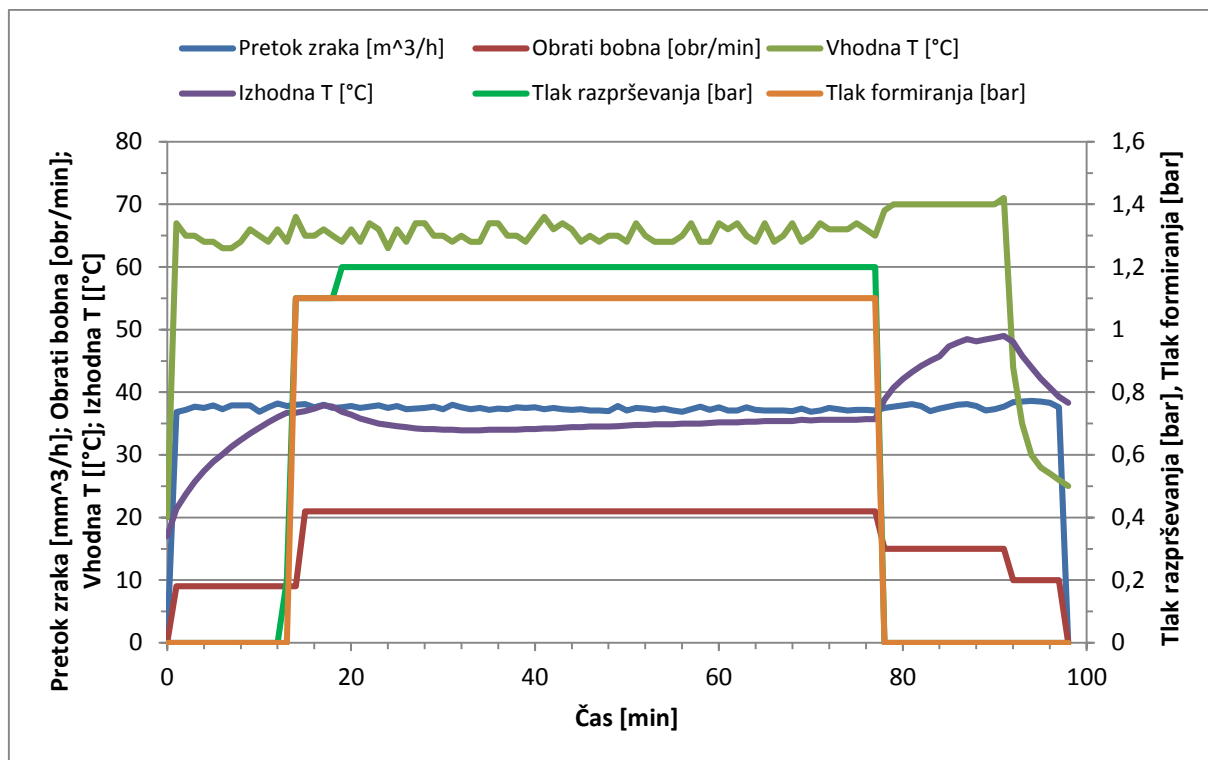
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	14,5

MASNA BILANCA

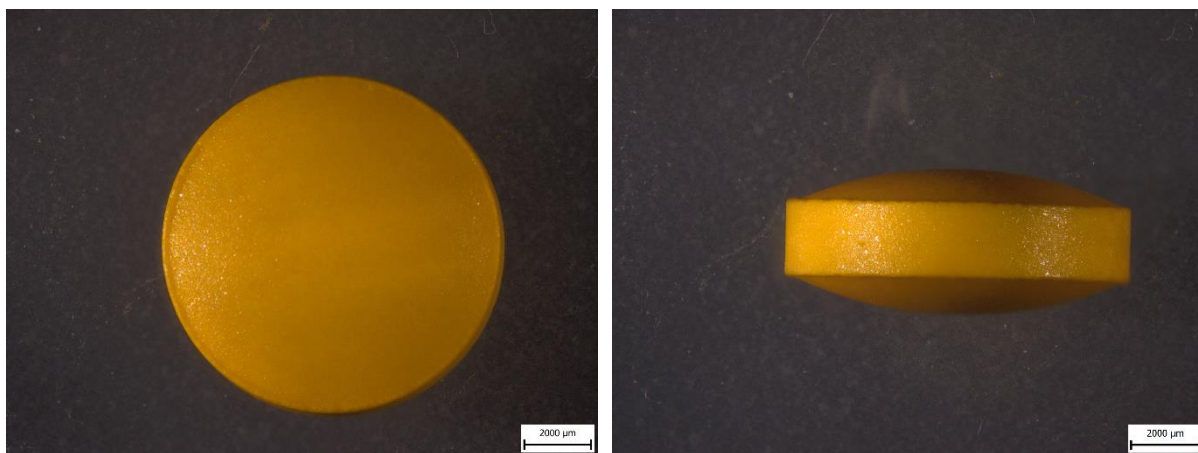
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	1071,98
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	4,9
Razpršena količina disperzije	[g]	296,63
Masa jeder po oblaganju	[g]	1087,25
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	3,35

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	95,18
RSD obloge	[%]	11,3



Slika 27: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 15



Slika 28: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 15

ŠTEVILKA POSKUSA: 16	Datum poskusa: 8.04.2014
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,5%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	21
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,5
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	0,7
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	35,7
Čas faze razprševanja	[min]	59,55
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,98

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

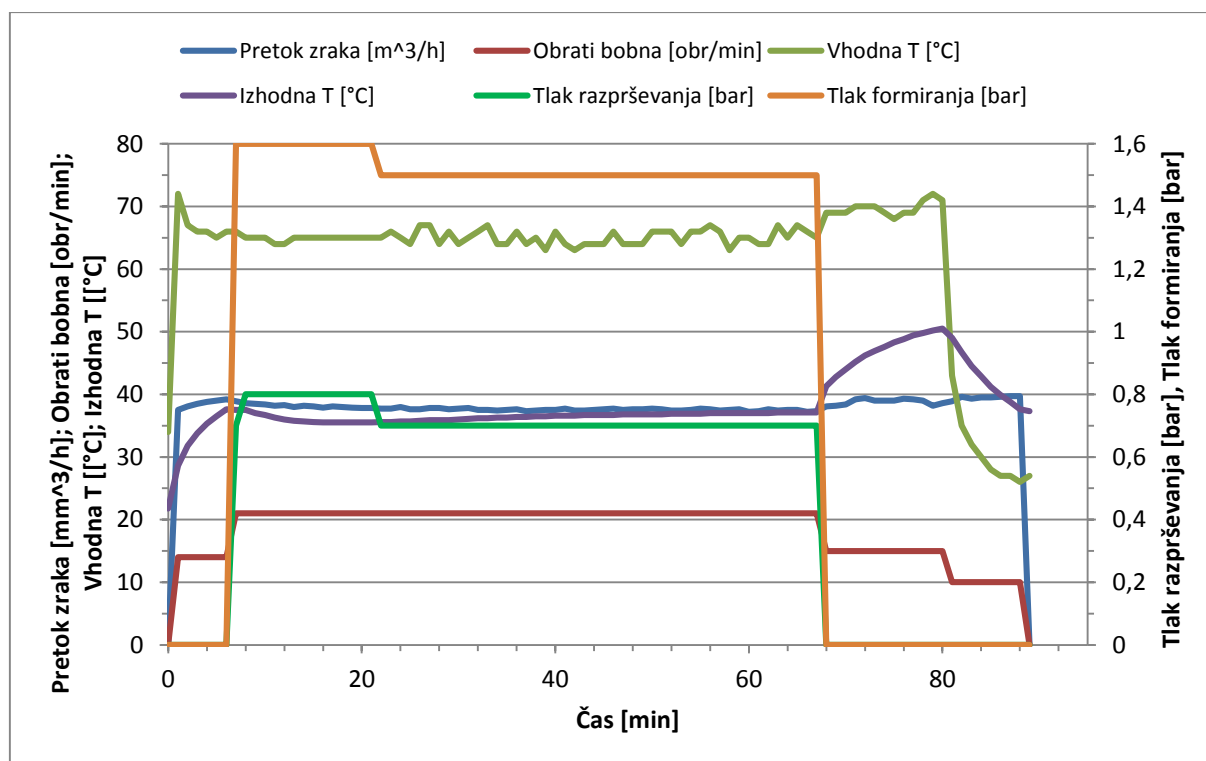
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	14,5

MASNA BILANCA

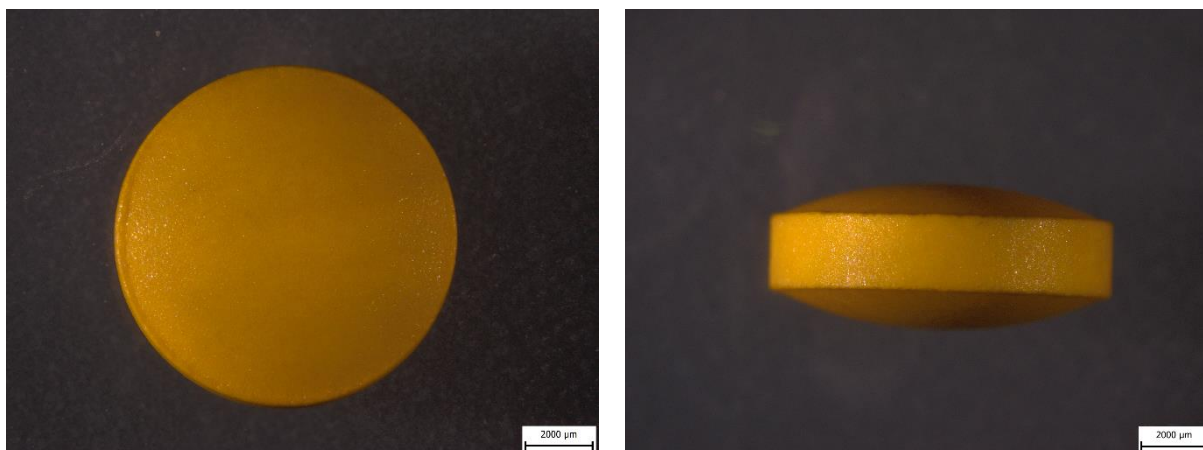
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	1071,95
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	4,82
Razpršena količina disperzije	[g]	296,63
Masa jeder po oblaganju	[g]	1085,40
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	3,35

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	83,13
RSD obloge	[%]	8,2



Slika 29: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 16



Slika 30: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 16

ŠTEVILKA POSKUSA: 17	Datum poskusa: 10.04.2014
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,5%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	60
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	21
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,5
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,1
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	32,6
Čas faze razprševanja	[min]	59,5
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,99

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

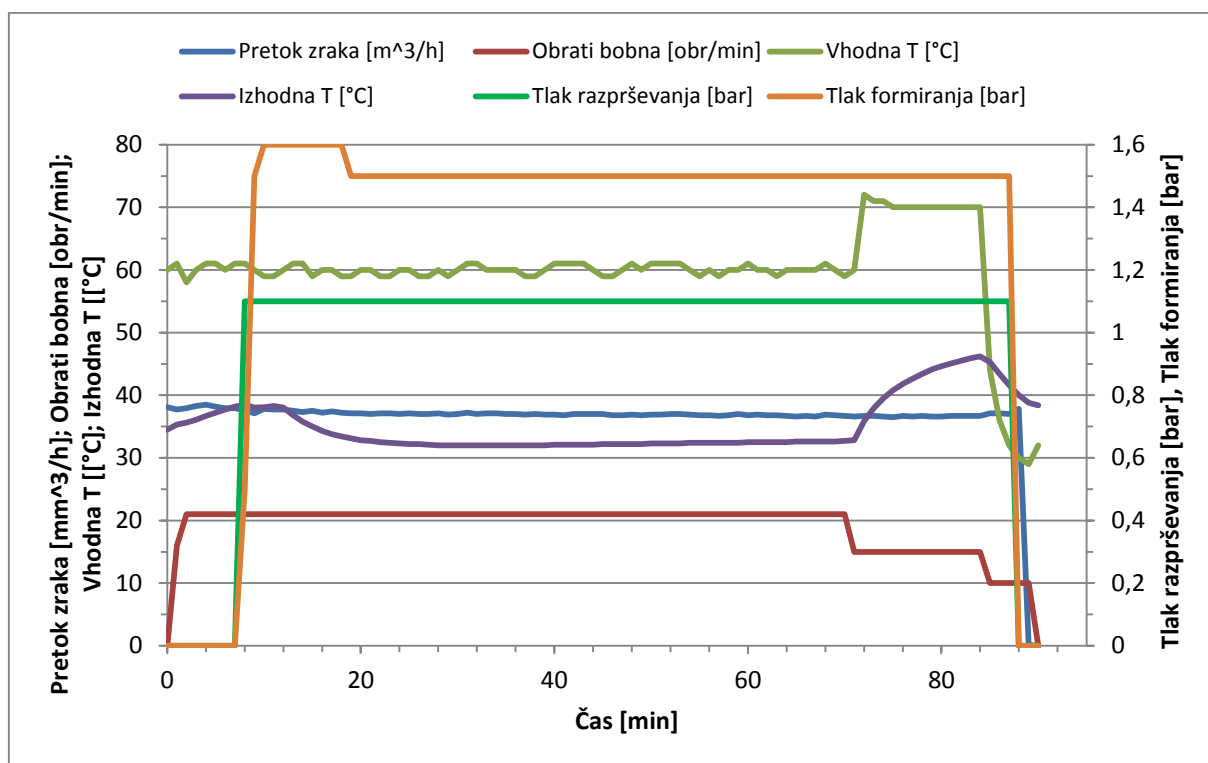
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	14,5

MASNA BILANCA

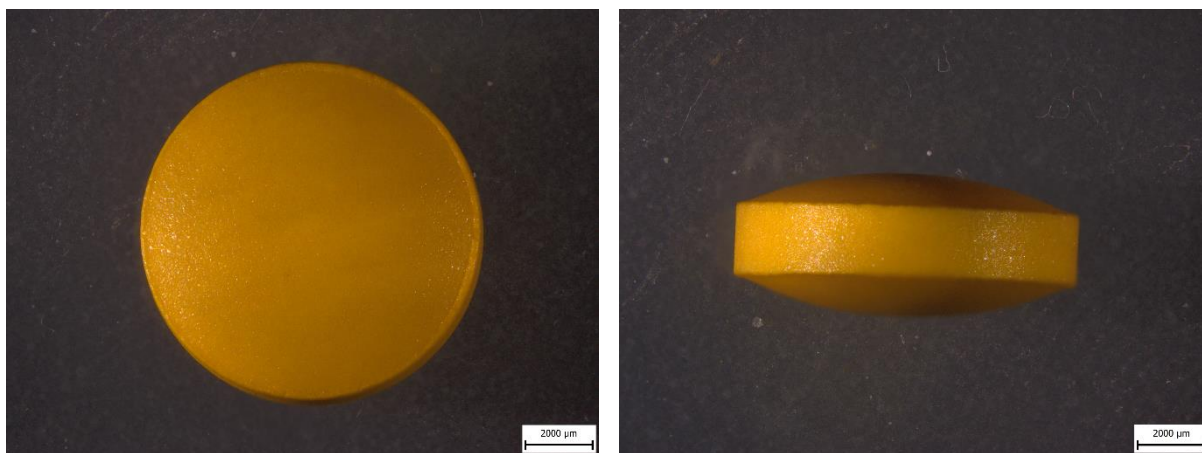
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	1072,05
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	5,05
Razpršena količina disperzije	[g]	296,63
Masa jeder po oblaganju	[g]	1086,14
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	3,77

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	87,27
RSD obloge	[%]	7,7



Slika 31: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 17



Slika 32: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 17

ŠTEVILKA POSKUSA: 18	Datum poskusa: 10.04.2014
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,5%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	70
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	21
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,5
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,1
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	39,5
Čas faze razprševanja	[min]	59,28
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	5

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

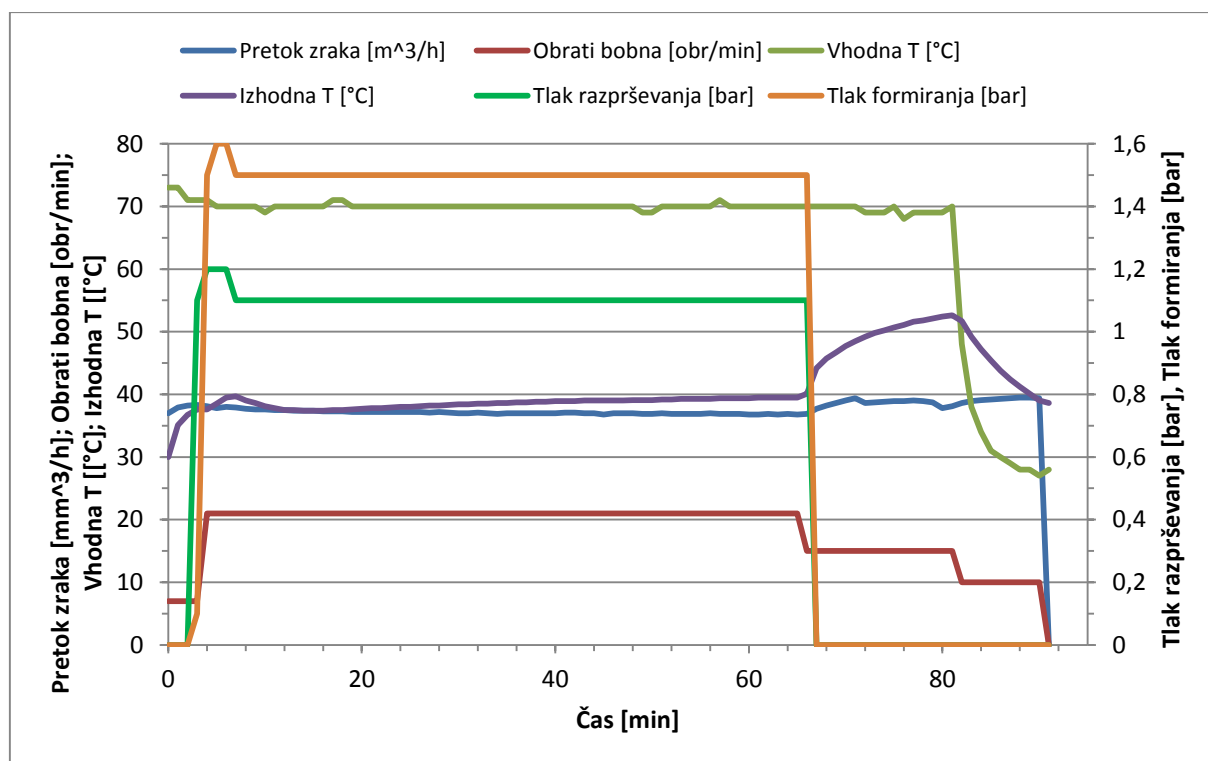
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	14,5

MASNA BILANCA

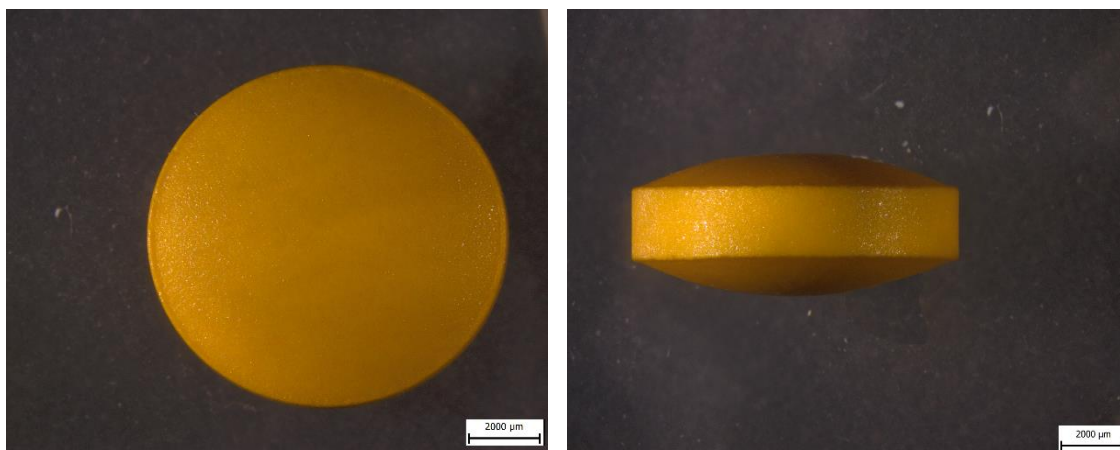
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	1072,08
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	5,06
Razpršena količina disperzije	[g]	296,63
Masa jeder po oblaganju	[g]	1082,01
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	3,18

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	88,79
RSD obloge	[%]	8,4



Slika 32: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 18



Slika 33: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 18

ŠTEVILKA POSKUSA: 19	Datum poskusa: 14.04.2014
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,5%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	21
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,5
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,1
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	36,1
Čas faze razprševanja	[min]	59,52
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	4,98

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

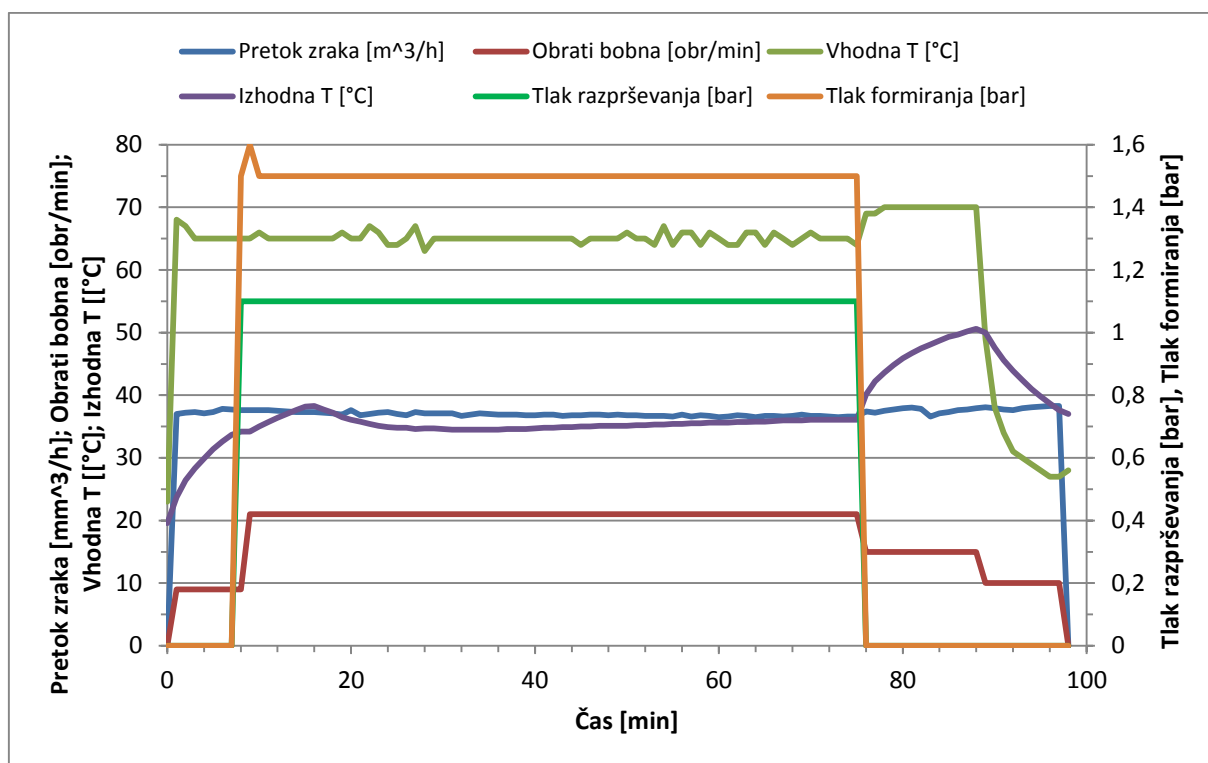
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		4
Polnitev bobna	[%]	14,5

MASNA BILANCA

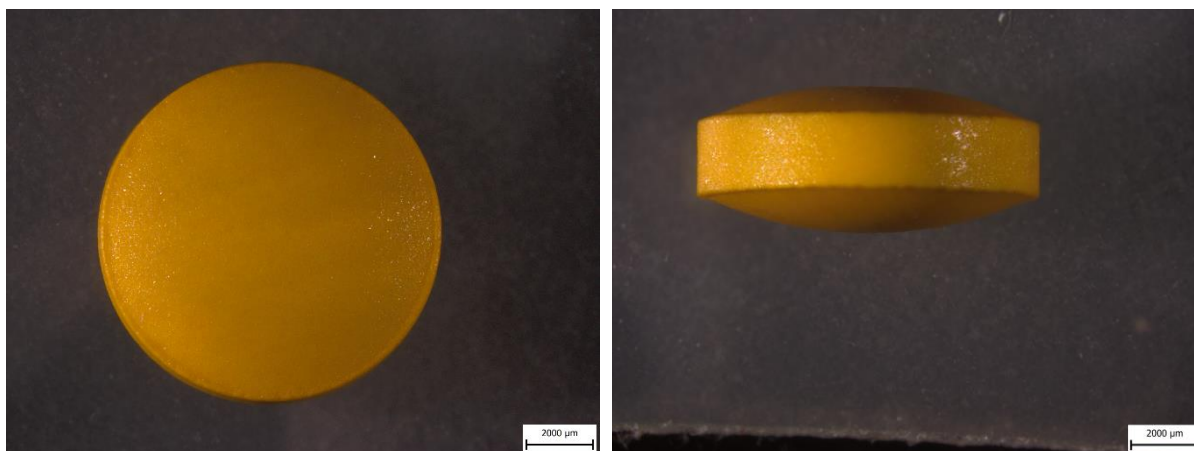
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	1071,95
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	4,52
Razpršena količina disperzije	[g]	296,63
Masa jeder po oblaganju	[g]	1085,60
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	3,16

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	91,91
RSD obloge	[%]	9,0



Slika 34: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 19



Slika 35: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 19

ŠTEVILKA POSKUSA: 20	Datum poskusa: 22.04.2014
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,5%

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	14,5

MASNA BILANCA

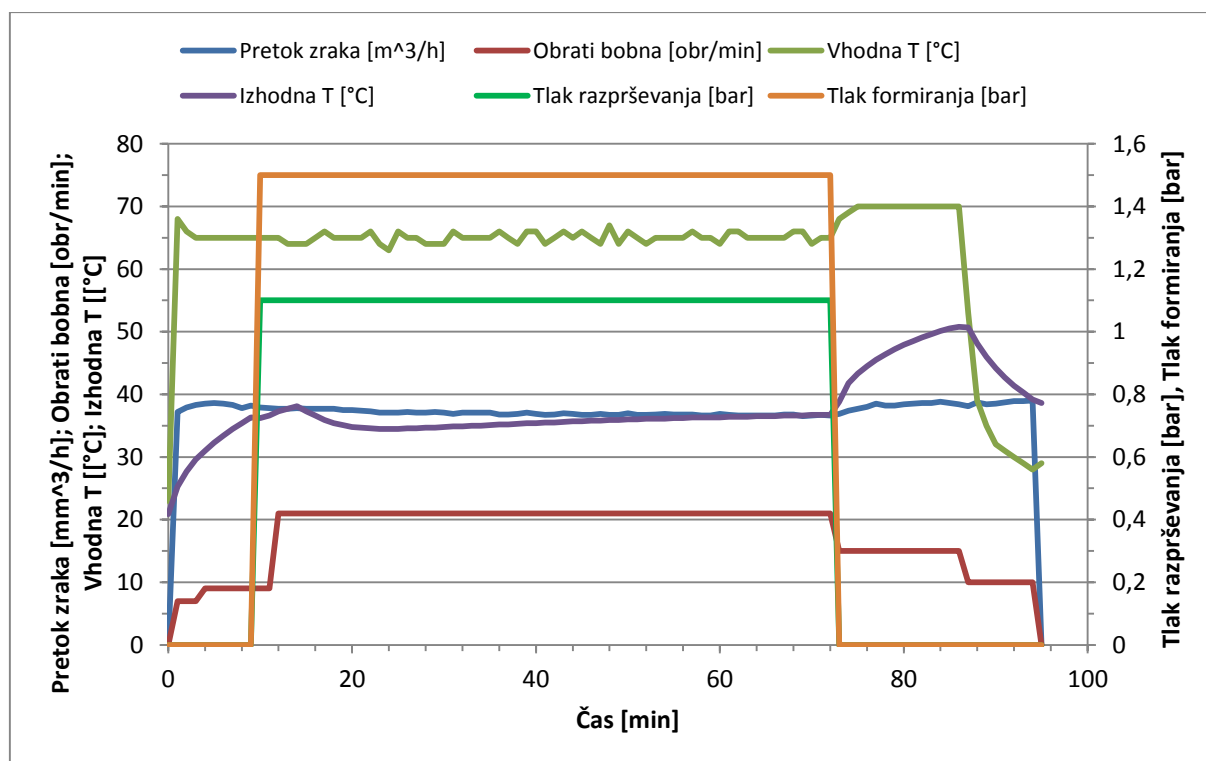
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	1071,95
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	4,32
Razpršena količina disperzije	[g]	296,63
Masa jeder po oblaganju	[g]	1087,76
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	3,12

PROCESNI PARAMETRI:

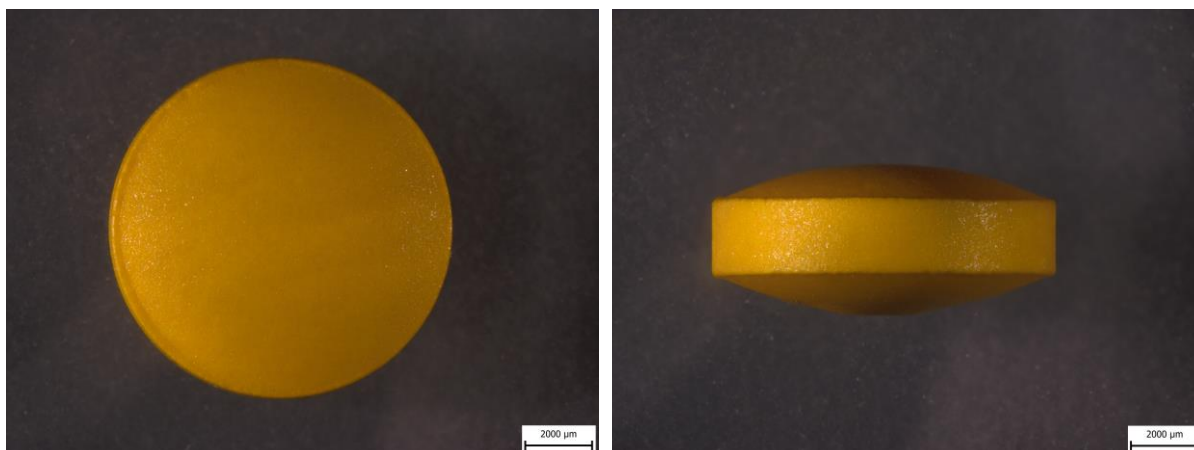
T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	21
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,5
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,1
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	36,7
Čas faze razprševanja	[min]	58,82
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	5,04

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	91,36
RSD obloge	[%]	8,2



Slika 36: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 20



Slika 37: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 20

ŠTEVILKA POSKUSA: 21	Datum poskusa: 22.04.2014
	Oprema: Glatt, premer šobe 0,8 mm

SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE:

HPMC	40 g	8%
PEG 6000	5 g	1%
TETRAZIN	2,5 g	0,5%
PREČIŠČENA VODA	452,5 g	90,5%
SKUPAJ	500 g	
DELEŽ SUHIH SNOVI V OBLOGI		9,5%

PROCESNI PARAMETRI:

T (vhodna)	[°C]	65
Pretok zraka	[m ³ /h]	37
Hitrost vrtenja bobna	[rpm]	21
Teor. hitrost razprševanja	[g/min]	5
Tlak razprševanja	[bar]	1,5
Tlak oblikovanja razpr.	[bar]	1,1
T (izhodna - ravnotežna)	[°C]	37,3
Čas faze razprševanja	[min]	59,28
Povprečna hitrost razprš.	[g/min]	5

FORMULACIJSKE IN GEOMETRIJSKE SPREMENLJIVKE:

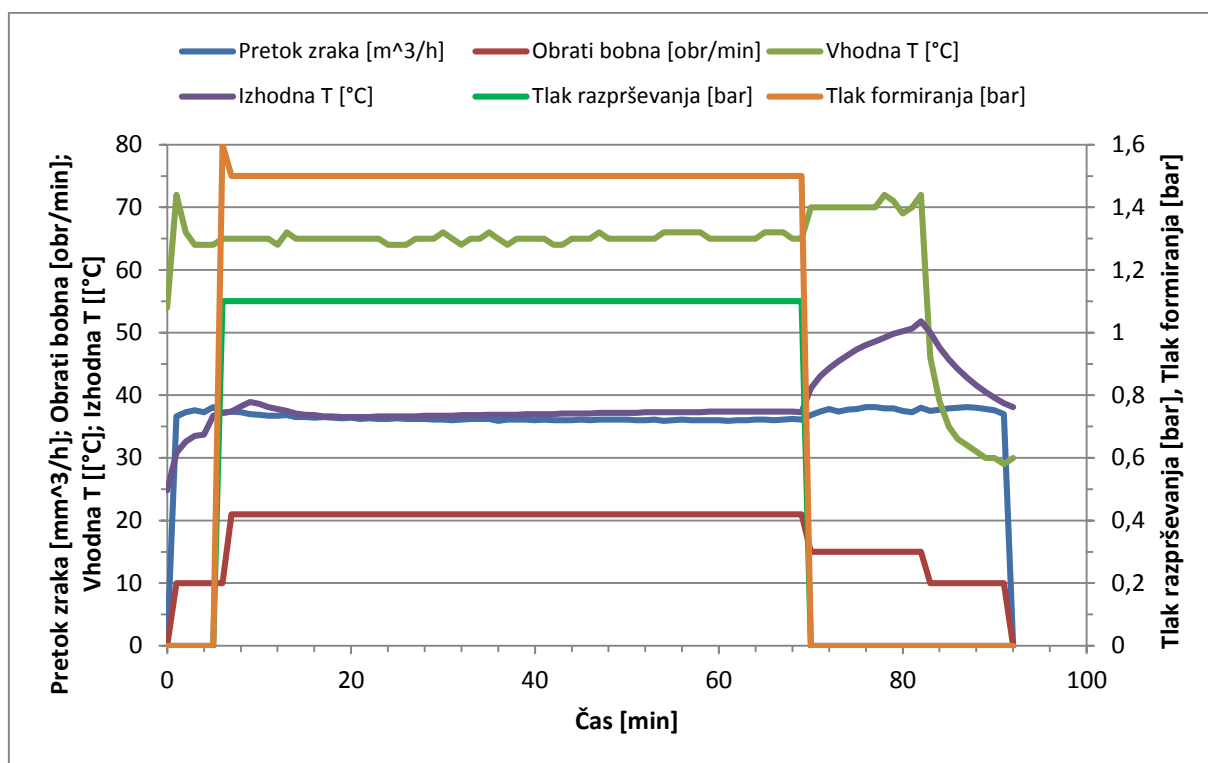
Nasipna gostota tabletnih jeder	[g/cm ³]	0,7867
Nazivna velikost bobna (17%)	[L]	1,6
Število mešalnih elementov		8
Polnitev bobna	[%]	14,5

MASNA BILANCA

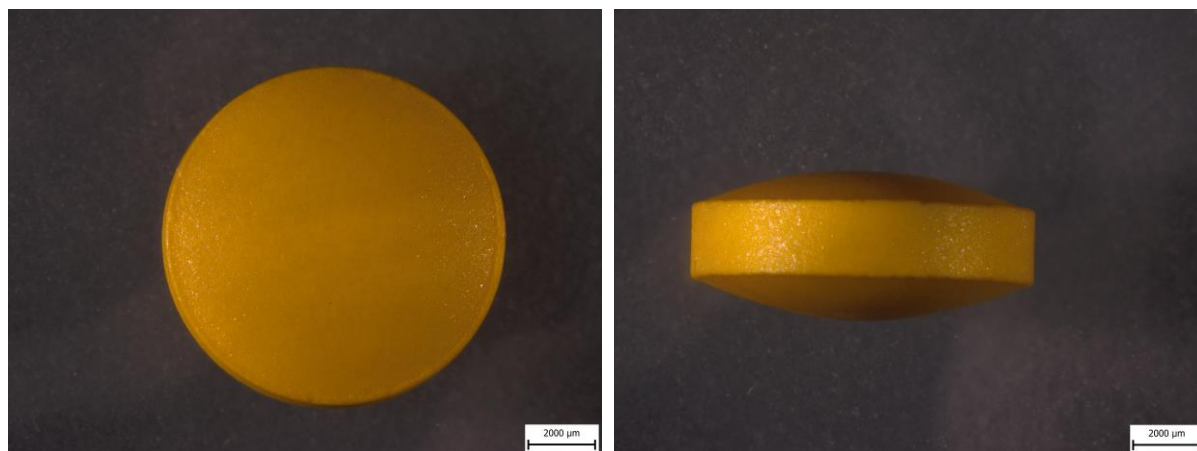
Masa jeder pred oblaganjem	[g]	1071,98
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PRED	[%]	4,43
Razpršena količina disperzije	[g]	296,63
Masa jeder po oblaganju	[g]	1087,19
IPS (105°C, 180 s/0,1%) – PO	[%]	3,03

REZULTATI PROCESA OBLAGANJA:

Izkoristek procesa	[%]	89,84
RSD obloge	[%]	8,8



Slika 38: Vrednosti procesnih spremenljivk pri poskusu številka 21



Slika 39: Izgled površine in roba filmske obloge tablet iz poskusa številka 21.