

**UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO**

**KATARINA TRKOV**

**MAGISTRSKA NALOGA  
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA**

**Ljubljana, 2016**

*Univerza v Ljubljani*  
*Fakulteta za farmacijo*



**KATARINA TRKOV**

**PRIMERJAVA PRETOČNOSTI IN STISLJIVOSTI RAZLIČNIH VRST  
HIDROKSIPROPILMETILCELULOZE**

**COMPARISON OF FLOW AND COMPACTION PROPERTIES OF DIFFERENT TYPES  
OF HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE**

**Ljubljana, 2016**

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Odonu Planinška in somentorstvom doc. dr. Ilije Ilića. Elektronsko mikroskopiranje smo opravili na Kemijskem inštitutu.

*Iskreno se zahvaljujem somentorju doc. dr. Iliji Iliću, ki me je vodil pri praktičnem delu in na daljavo tudi skozi celotno pisanje magistrske naloge. Zame ostajate moj pravi mentor.*

*Zahvaljujem se prof. dr. Odonu Planinšku, ki je velikodušno prevzel vlogo mentorja ob koncu procesa moje magistrske naloge. Zahvaljujem se ostalemu osebju Fakultete za farmacijo, ki mi je pomagalo pri praktičnem delu magistrske naloge in tudi kasneje ob zapletih z mentorstvom. Zahvaljujem se tudi pokojni prof. Saši Baumgartner, ki je bila pripravljena prevzeti mentorstvo ob odhodu doc. dr. Ilića.*

*Za vso podporo med študijem, zaupanje in ljubezen gre iskrena zahvala mojim bližnjim.*

### **Izjava**

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

Katarina Trkov

## Kazalo

Povzetek .....	iv
Abstract .....	v
Seznam okrajšav .....	vi
1. Uvod .....	1
1.1. Tablete .....	1
1.1.1. Tablete s prirejenim sproščanjem .....	1
1.2. Tabletiranje .....	2
1.2.1. Tabletirke in instrumentacija .....	3
1.2.2. Metode izdelave tablet .....	3
1.3. Vrednotenje pretočnih lastnosti .....	4
1.4. Vrednotenje stisljivosti .....	5
1.4.1. Kompresibilnost .....	5
1.4.1.1. Heckelova analiza .....	6
1.4.1.2. Walkerjeva analiza .....	7
1.4.1.3. Indeks elastične relaksacije .....	9
1.4.2. Kompaktibilnost .....	9
1.5. Hidroksipropilmetilceluloza .....	11
2. Namen .....	12
3. Materiali in metode .....	13
3.1. Materiali .....	13
3.2. Naprave .....	15
3.3. Metode dela .....	16
3.3.1. Vrednotenje čistih polimerov .....	16
3.3.2. Priprava zmesi za tabletiranje .....	17
3.3.3. Vrednotenje zmesi za tabletiranje .....	17
3.3.4. Tabletiranje .....	18
3.3.5. Vrednotenje tablet .....	18
3.3.6. Ocena morfologije delcev .....	20
4. Rezultati in razprava .....	21
4.1. Vrednotenje čistih polimerov .....	21
4.1.1. Vsebnost vlage in velikost delcev .....	21
4.1.2. Ocena morfologije delcev .....	23
4.1.3. Gostote in pretočne lastnosti .....	26

4.2.	Vrednotenje zmesi za tabletiranje .....	28
4.2.1.	Pretočne lastnosti zmesi za tabletiranje.....	28
4.2.2.	Prava gostota .....	29
4.3.	Vrednotenje tablet .....	30
4.3.1.	Heckelova analiza .....	30
4.3.2.	Walkerjeva analiza .....	34
4.3.3.	Indeks elastične relaksacije .....	39
4.3.4.	Vrednotenje kompaktilnosti .....	42
4.4.	Primerjava serij .....	48
5.	Sklep.....	51
6.	Literatura .....	53

## **Povzetek**

Hidroksipropilmetilceluloza (HPMC) je polsintezni derivat celuloze in ena najpogosteje uporabljenih pomožnih snovi v ogrodnih tabletah s podaljšanim sproščanjem zdravilnih učinkovin. Za uspešno tabletiranje je potrebno poznavanje dveh ključnih lastnosti snovi: pretočnosti in stisljivosti. Dobra pretočnost zagotavlja enakomerno polnjenje matrične vdolbine in posledično enakomerno vsebnost učinkovine, nižje nihanje mase tablet in boljšo ponovljivost tabletiranja. Ustrezna stisljivost pa omogoča tvorbo dovolj mehansko odpornih tablet za nadaljnje stopnje obdelave in pakiranje.

Namen magistrske naloge je bila proučitev pretočnih in stisljivostnih lastnosti osmih različnih vrst HPMC. Hkrati smo primerjali novejšje vrste za direktno stiskanje (DC2 tip) z vrstami, ki v osnovi niso namenjene stiskanju brez predhodne obdelave prahov (CR tip). Poleg določanja pretočnih lastnosti je namen magistrske naloge obsegal tudi primerjavo kompresibilnosti in kompaktilnosti teh osmih vrst HPMC.

Za preverjanje ustreznosti materialov smo snovem določali vsebnost vlage in velikost delcev, oba parametra sta ustrezala specifikacijam proizvajalca. Pretočne lastnosti, ki smo jih opredelili s pretočnim časom in Carrovim indeksom, smo najprej določali čistim snovem, nato pa še zmesem za tabletiranje, ki so vsebovale poleg posameznega HPMC še 1% ut/ut magnezijevega stearata. Večina čistih snovi in zmesi z drsilom je imela zelo slabo pretočnost, le DC2 tipa HPMC sta izkazovala nekoliko boljše pretočne lastnosti. Pod elektronskim mikroskopom smo primerjali morfologijo delcev in opazili, da so imeli novejši DC2 materiali bolj gladke površine, manj ostrih robov in drobnih okruškov v primerjavi z delci CR vrste.

Zmes za tabletiranje smo stiskali, da smo dobili serijo tablet stisnjenih z naraščajočim tlakom. Naslednji dan - po povrnitvi elastične deformacije - smo jim izmerili debelino, premer, trdnost in jih stehtali. Nato smo analizirali kompresibilnost HPMC s Heckelovo in Walkerjevo analizo, vendar se je izkazalo, da nobena v celoti ustrezno ne opiše procesa deformacije preiskovanih materialov. Zlasti rezultati Walkerjeve analize so močno odstopali od ostalih parametrov stisljivosti. Primerjava je pokazala nekoliko slabšo kompresibilnost DC2 vrst HPMC napram CR vrstam. Opazili smo tudi, da večina plastične deformacije HPMC poteče do vrednosti tlaka stiskanja 120 MPa, zato uporaba višjih tlakov pri tabletiranju te pomožne snovi ni smiselna. Indeks elastične relaksacije je kot merilo elastičnosti pokazal višje vrednosti elastičnosti za DC2 materiale, kar se je odražalo tudi v nižji natezni trdnosti, ki smo jo uporabili kot merilo kompaktilnosti. So pa tablete iz DC2 HPMC imele enakomernejše vrednosti natezne trdnosti, pri CR vrstah HPMC je namreč trdnost tablet stisnjenih pri tlakih nad 120 MPa začela močno nihati.

**Ključne besede:** Hidroksipropilmetilceluloza, pretočnost, kompresibilnost, kompaktilnost, tabletiranje.

## **Abstract**

Hydroxypropyl methylcellulose(HPMC) is a semi-synthetic polymer and one of the most often used excipients for matrix systems for sustained-release tablets. The knowledge of flow and compaction properties of the material is basic for successful tablet production. Good flowability ensures steady filling of the die, which subsequently leads to content uniformity, less weight variation and better reproducibility of the tablet compaction process.

The aim of this master's thesis was to study flow and compaction properties of eight different types of HPMC. We also wanted to compare newer types intended for direct compression (DC2 grades) and older types, which normally need to be granulated before tableting (CR grades). Besides powder flow, our intention was also to compare these eight grades of HPMC regarding their compressibility and compatibility.

First, we measured moisture content and particle's size for quality control. Both parameters were within specification limits. Flow properties were characterized as flow time and Carr's index. At first, both were determined for pure materials and later also on tablet mixture, which contained HPMC and 1% w/w of magnesium stearate. Most of HPMC grades had very, very poor flow properties, only DC2 types showed slightly higher values and better flow properties. Using scanning electron microscope we examined the particle's morphology. The DC2 particles had smoother surfaces with more bevelled edges and fine particles.

The tablet mixtures were compacted in series of tablets with increasing compaction pressure. We measured the tablets' diameter, thickness and hardness and weighed each tablet next day after elastic relaxation took place. The Heckel and Walker model were used to analyse the compressibility of HPMC, but the results showed that neither model adequately described the deformation of the studied material. The results of the Walker analysis especially deviated from other parameters of compaction. We also noticed that the deformation of HPMC was mostly finished when the pressure reached 120 MPa, which indicated meaningless use of very high compaction pressures. The elastic relaxation index had higher values of elasticity for DC2 materials, which also showed lower tensile strength of tablets produced from these HPMC grades compared to tablets made of CR grades. However, tablets made of DC2 HPMC had better uniformity of tensile strength compared to tablets from CR grade mixture, whose tensile strength became highly variable at pressures higher than 120 MPa.

**Keywords:** Hydroxypropyl methylcellulose, flow properties, compressibility, compatibility, tablet compaction.

## Seznam okrajšav

CI - Carrov indeks

$C_p$  - naklon kompaktilnostnega profila

CR (angl. *controlled release*) - nadzorovano sproščanje

CV - koeficient variacije

DC2 (angl. *direct compression*) - namenjeno za direktno stiskanje

$d_{50}$  - srednji premer delcev

ER - indeks elastične relaksacije

HPMC - hidroksipropilmetilceluloza

HR - Hausnerjevo razmerje

$K$  - Heckelov koeficient

LV (angl. *low viscosity*) - oznaka nizko molekularnih vrst HPMC

$P$  - tlak

$P_y$  - mejni tlak plastične deformacije

$R^2$  - koeficient determinacije

SR (angl. *sustained release*) - zadržano sproščanje

$w'$  - Walkerjev koeficient

$\sigma$  - natezna trdnost



# 1. Uvod

## 1.1. Tablete

Tablete so najpogostejše trdne farmacevtske oblike z enkratnim odmerkom ene ali več zdravilnih učinkovin. Najpogosteje jih izdelamo s stiskanjem delcev, bodisi direktno iz prahov, bodisi le te predhodno obdelamo z granulacijo, s katero izboljšamo lastnosti snovi za tabletiranje (1, 2). Običajno so valjaste oblike z ravno ali izbočeno površino, lahko imajo razdelilno zarezo, simbole ali druge oznake.

Zmes za tabletiranje sestavlja običajno zdravilna učinkovina in ena ali več pomožnih snovi iz naslednjih skupin: polnila; veziva; drsila, maziva, antiadhezivi; razgrajevala; snovi, ki spremenijo obnašanje tablete v gastrointestinalnem traktu; barvila; arome; korigensi okusa (1, 2).

Tablete najpogosteje uporabljamo peroralno, vendar poznamo tudi tablete za rektalno in vaginalno aplikacijo. Med peroralnimi tabletami ločimo sledeče skupine (1, 2):

- neobložene tablete
- obložene tablete
- šumeče tablete
- disperzibilne tablete in tablete za peroralne raztopine
- orodisperzibilne tablete
- tablete za uporabo v ustih
- peroralni liofilizati
- gastrozistentne tablete
- tablete s prirejenim sproščanjem

### 1.1.1. Tablete s prirejenim sproščanjem

Med tablete s prirejenim sproščanjem spadajo tablete z zadržanim, pulzirajočim in podaljšanim sproščanjem (1). S prirejenim sproščanjem podaljšamo intervale odmerjanja, zmanjšamo neželene učinke, izboljšamo complianco. Uporabljamo ga tudi pri tarčnem zdravljenju in kronoterapiji. Med oblikami z zadržanim sproščanjem so najpogostejše gastrozistentne, ki sprostijo učinkovino šele v tankem črevesu. Oblike s podaljšanim sproščanjem, ki jih pogosto imenujemo tudi oblike z nadzorovanim oz. kontroliranim sproščanjem, pa sproščajo učinkovino skozi daljši čas. Komercialno dostopne pomožne snovi, ki se uporabljajo za podaljšano sproščanje, so pogosto označene s kraticami CR (angl. *controlled release*), SR (angl. *sustained release*) ali ER (angl. *extended release*) (3). Podaljšano sproščanje dosežemo s hidrofilnimi ogrodnimi sistemi, netopnimi polimernimi ogrodnimi sistemi, membransko kontroliranimi sistemi, osmotskimi sistemi ali z zadrževanjem v želodcu (4).

## 1.2. Tabletiranje

Poleg stiskanja delcev, lahko izdelamo tablete tudi z liofilizacijo ali ulivanjem, vendar so ti procesi redkeje uporabljeni. Tabletiranje je proces stiskanja delcev, pri čemer se le ti močno približajo in vzpostavijo medsebojne povezave, ki ostanejo tudi po prenehanju delovanja sile in tvorijo trden kompaktno definiranih oblik - tableto. Proces poteka v matrici ob delovanju zgornjega in spodnjega pečata, ki ustvarita silo stiskanja (5).

Proces stiskanja tablete poteka v treh korakih (slika 1) (6, 7):

### 1) polnjenje matrične vdolbine

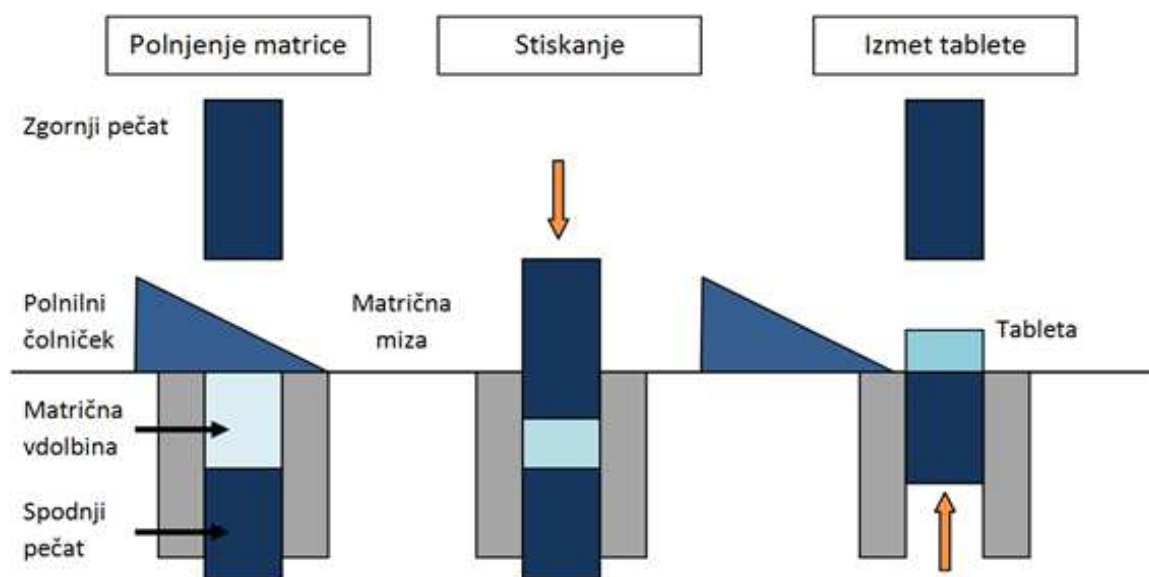
V prvi stopnji se matrična vdolbina napolni z zmesjo iz polnilnega čolnička zaradi gravitacijske sile ali s pomočjo prisilnega polnjenja. Spodnji pečat s spodnje strani zapira matrično vdolbino in določa volumen, ki je na voljo za nasipanje, posledično pa maso tablete. Ker je polnjenje matrične vdolbine volumetrično, za enakomerno maso tablet potrebujemo zmes dobrih pretočnih lastnosti. Zgornji pečat je v najvišjem položaju (6).

### 2) tvorba tablete ali stiskanje

Ko se polnilni čolniček odmakne, se začne zgornji pečat spuščati, dokler ne doseže svoje najnižje lege. Pri tem stiska praškaste delce in zaradi povezav med prahovi nastane tableta. Med stiskanjem spodnji pečat miruje ali se približuje zgornjemu (6).

### 3) izmet tablete

Po doseženi največji sili, se zgornji pečat prične umikati in začne se faza dekompresije. Sočasno se začne dvigovati tudi spodnji pečat, da doseže nivo matrične mize in potisne tableto iz matrične vdolbine. Tableto odrine oziroma posname z matrične mize polnilni čolniček, ko ponovno napolni matrično vdolbino, ali roka, ki odrine tableto z matrične mize (6).



Slika 1 : Shematičen prikaz procesa stiskanja tablete.

### **1.2.1. Tabletirke in instrumentacija**

Pri izdelavi tablet uporabljamo dve vrsti tabletirk. Tabletirka na udarec ima en par pečatov in eno matrico. Polnilni čolniček se giblje preko mirujoče matrične vdolbine ter pri tem napolni vanjo zmes za tabletiranje. Ko se odmakne, se spusti zgornji pečat in stisne zmes, pri čemer se zaradi zmanjševanja volumna in približevanja delcev tvorijo privlačne sile med delci in nastane tableta. Spodnji pečat miruje, zato je največji tlak stiskanja odvisen le od odmika zgornjega pečata. Po izmetu tableto odstrani polnilni čolniček, ko ponovno napolni matrico. S tabletirko na udarec lahko naredimo do 200 tablet na minuto, običajne hitrosti so sicer okrog 30 tablet na minuto, torej 1800 tablet na uro, kar je dokaj nizka kapaciteta (6). Primerne so za izdelavo manjših serij za raziskovalne namene v laboratoriju, pri razvoju novih zdravil ali za izdelavo tablet za klinično preizkušanje ter za proizvodnjo večjih kompakto in veterinarskih tablet (6, 7).

Druga vrsta tabletirk so rotacijske tabletirke ali rotirke, ki imajo do 60 ali več parov pečatov in matričnih vdolbin razvrščenih v krogu. Z njimi lahko izdelamo preko 5000 tablet na minuto, odvisno sicer od lastnosti zmesi za stiskanje, ki se napolni s pomočjo polnilnega čolnička v matrične vdolbine (6). Običajno v proizvodnji z rotirkami izdelajo med 100.000 in 200.000 tablet na uro. Pri polnjenju polnilni čolniček miruje, medtem ko se matrice in pečati gibljejo po krožnici. Proces stiskanja poteka bolj enakomerno, ker zgornji in spodnji pečat hkrati stiskata tabletno zmes. Pečati so povezani z valji, ki postopno približujejo oba pečata, pri čemer pa se izrine tudi ujeti zrak, kar zmanjša možnost za laminacijo. Spodnji pečat se nato dvigne do nivoja matrične mize in tableto odrine polnilni okvir pri ponovnem polnjenju (6, 8).

Ker na trdnost tablet poleg sestave zmesi bistveno vplivajo tudi sile stiskanja, je pri študiju lastnosti tablet, pa tudi v proizvodnji, nujno, da je tabletirka opremljena z ustreznimi senzorji, ki omogočajo merjenje sil na posameznem pečatu. Poleg tega pa instrumentacija omogoča tudi pregled procesa med stiskanjem. Če se pojavijo nenavadna odstopanja v vrednosti sil, to nakazuje na težave pri tabletiranju (npr. lepljenje na pečate). Instrumentacija je vodila tudi do avtomatiziranih procesov izločanja neustreznih tablet pri rotirkah, kjer sistem merjenja sile omogoča stalno spremljanje mase in trdnosti ter sprotno izločanje neustreznih tablet (8).

### **1.2.2. Metode izdelave tablet**

Proces stiskanja tablet je pri obeh izvedbah tabletirk enak. Glede na predhodne procese priprave zmesi ločimo dve metodi tabletiranja. Stiskamo lahko direktno zmes prahov ali pa le te predhodno obdelamo z granuliranjem, da dosežemo želene lastnosti zmesi, kot sta dobra pretočnost in stisljivost, ki omogočata izdelavo tablet ustrezne trdnosti, enakomerne mase in vsebnosti učinkovine (9).

Direktno stiskanje je metoda izbora, ker vsebuje manj stopenj priprave, je stroškovno učinkovita in potrebuje manj opreme. Potrebni sta le dve stopnji: mešanje prahov (učinkovina in pomožne snovi)

in stiskanje. Za razliko od granuliranja ne vsebuje stopnje vlaženja in sušenja, zato je primerna za snovi občutljive na vlago in povišano temperaturo, vendar potrebujemo posebne pomožne snovi z dobro pretočnostjo in stisljivostjo (6). Večina učinkovin je slabo stisljivih, zato direktno stiskanje ni primerno za oblike z velikim deležem učinkovine. Hkrati pa se pojavi težava enakomerne vsebnosti pri oblikah z majhnim deležem učinkovine, ker se pri direktnem tabletiranju pogosto pojavi razslojevanje komponent zlasti pri široki porazdelitvi velikosti delcev (9).

Tabletiranje zrcn zahteva več korakov pred stiskanjem tablet, primerjava obeh metod je podana v Preglednici I. Ločimo več vrst granuliranja, najpogostejši sta vlažno, pri katerem prahovom dodamo raztopino veziva in nato aglomerate sušimo; ter suho granuliranje, pri katerem tvorimo večje kompakte z mehanskim stiskanjem in jih nato po potrebi drobimo (6). Granuliranje omogoča boljšo pretočnost, zmanjša prašenje in razslojevanje, izboljša homogenost in stisljivost zmesi. Slabosti granuliranja so predvsem večja poraba časa in višji stroški zaradi večjega števila tehnoloških korakov (9). Granuliranje je kljub kompleksnosti in neekonomičnosti neizogibno pri slabo pretočnih in stisljivih snoveh.

Preglednica I: Tehnološki koraki pri tabletiranju z granuliranjem in direktnem stiskanju.

Tabletiranje z granuliranjem	Direktno stiskanje
Mešanje (učinkovina, pomožne snovi)	Mešanje (učinkovina, pomožne snovi)
Aglomeracija z vlaženjem (vlažna granulacija) ali stiskanjem (suha granulacija)	/
Sušenje in/ali mletje	/
Sejanje	/
Mešanje (granulat, drsilo)	Mešanje (zmes, drsilo)
Stiskanje	Stiskanje

### 1.3. Vrednotenje pretočnih lastnosti

Za tvorbo mehansko dovolj trdnih tablet enakomerne vsebnosti sta ključni dve lastnosti snovi: dobra pretočnost in dobra stisljivost. Evropska farmakopeja predpisuje naslednje metode za določanje pretočnih lastnosti prahov:

- **Pretočni čas:** Ena najenostavnejši metod za opredelitev pretočnih lastnosti, je merjenje časa potrebnega za pretok določene količine snovi skozi lij. Pretočni čas določamo s steklenim lijem predpisanih dimenzij, v katerega nasujemo prah pod kontroliranimi pogoji. Izmerimo čas, ki je potreben, da celotna količina vzorca steče iz lija in rezultat izrazimo v sekundah in desetinkah sekunde na 100g vzorca (10). Krajši čas pomeni boljše pretočne lastnosti snovi.

- **Nasipni kot:** Ločimo različne vrste nasipnih kotov. Statični nasipni predstavlja kot med podlago in robom stožca, ki nastane po vsipanju praška skozi lij postavljen na določeni višini. Farmakopeja predpisuje tudi vrednosti kotov za določene stopnji pretočnosti (11). Slabost metode nasipnega kota je, da ne gre za lastnost prahov in je lahko odvisna od načina nasipanja, lahko se poruši vrh stožca, itd. Manjši kot kaže na boljšo pretočnost (11).
- **Carrov indeks (CI)** in **Hausnerjevo razmerje (HR)**: sta metodi, pri katerih pretočne lastnosti določamo iz razmerja gostot ali volumnov. Farmakopeja določa vrednosti za določene stopnje pretočnosti, pri obeh parametrih velja, da nižje vrednosti pomenijo boljše pretočne lastnosti (11). Določanje CI in HR poteka tako, da stehano količino snovi vsujemo v valj in odčitamo nasipni volumen. Nato valj stresamo dokler ne dosežemo končnega zbitega volumna (11). Parametra lahko izračunamo direktno iz vrednosti volumnov ali pa le te predhodno preračunamo v gostote in šele nato uporabimo enačbi za določanje Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja.

Poleg naštetih poznamo še druge, manj pogosto uporabljane metode za določanje pretočnih lastnosti kot sta npr. pretok skozi odprtino določenih dimenzij in metoda s strižno celico (11). Na pretočnost vplivajo številni dejavniki: velikost delcev in njena porazdelitev, oblika delcev, površina in površinska energija, kemijska sestava, vsebnost vlage in številni drugi (12).

## **1.4. Vrednotenje stisljivosti**

Medtem ko za vrednotenje pretočnosti v farmakopeji najdemo številne zgoraj opisane, standardizirane metode, pa za opredelitev stisljivosti ni splošno veljavne metode. Težavna je tudi primerjava rezultatov dobljenih z različnimi metodami. Stisljivost lahko razdelimo na dva pojma: kompresibilnost in kompaktilnost. Kompresibilnost je sposobnost deformacije snovi oziroma zmanjševanje prostornine prahov zaradi delovanja sile (13). Kompaktilnost pa je sposobnost tvorbe trdnih kompaktoev med stiskanjem kot posledica tvorbe vezi med delci (13, 14).

### **1.4.1. Kompresibilnost**

Med procesom stiskanja gre zmes v matrični vdolbini skozi več stopenj. V prvi pride do prerazporejanja prašnih delcev, pri katerem se delci zaradi delovanja sile obračajo in preuredijo, manjši delci zasedejo prazne prostore med večjim, kar vodi v povečanje gostote. Prerazporejanje poteka pri nizkem tlaku stiskanja, na obseg prerazporeditve pa vplivajo oblika in površinske lastnosti delcev ter velikost delcev in njena porazdelitev. Pri delcih nepravilnih oblik je obseg prerazporeditve večji kot pri okroglih delcih, saj slednji že pri nasutju zavzamejo manjši volumen (14). Ko pa nadaljnje prerazporejanje kljub višjemu tlaku ni več možno, se prične druga stopnja - deformacija delcev. Ločimo dva osnovna tipa deformacije: elastično in plastično. Elastična ali prožna deformacija je reverzibilna sprememba in deformirano telo se po prenehanju delovanja sile

povrne v prvotno stanje (14). Ko se snov ni več zmožna upirati delovanju sile z elastično deformacijo, pride do plastične ali ireverzibilne spremembe, pri kateri se delci trajno deformirajo zaradi preurejanja molekul znotraj trdne snovi (14). Tlak, pri katerem se to zgodi, imenujemo mejni tlak plastične deformacije (13). Pri nadaljnjem naraščanju sile pride do fragmentacije ali loma delcev na manjše delce, ki vstopijo v nov krog preurejanja, deformacije, fragmentacije. Na nivoju delca procesi potekajo zaporedno, medtem ko so v zmesi lahko vzporedni ali se prekrivajo (13, 14). Snovi, pri katerih že pri nizkem tlaku stiskanja nastopi fragmentacija na manjše delce, imenujemo krhke snovi. Lomljenje krhke snovi povzroči nastanek drobnih delcev, ki zapolnijo prostore med večjimi in povečajo gostoto snovi (14).

Ker elastična deformacija teži k povrnitvi v prvotno stanje, je pri tabletiranju neželena. Ob koncu stiskanja, ko pride do vrnitve energije elastične deformacije, zaradi oddaljevanja delcev pride do prekinitve vezi, kar lahko vodi do laminacije tablet, nastajanja kopic in nižje trdnosti tablet. Po drugi strani se pri plastični deformaciji povečajo stične površine med delci, zaradi česar je možno večje število povezav med njimi. Tudi fragmentacija je zaželena, ker ustvari nove, čiste površine, ki so na voljo za povezave, ter tako zagotavljajo tablete ustrezne trdnosti (14).

Deformacija večine farmacevtskih snovi ni odvisna le od uporabljenega tlaka, ampak tudi od časa stiskanja, kar imenujemo viskoelastična deformacija. Pri elastičnih materialih se zgodi deformacija takoj, ko nanje delujemo s silo in se po koncu njenega delovanja takoj tudi vrnejo v prvotno stanje. Viskoelastični materiali pa se deformirajo postopoma in tudi relaksacija poteka daljši čas (13).

Za izbiro ustreznih procesnih parametrov tabletiranja, kot sta primeren tlak in čas stiskanja, je pomembno poznavanje stisljivosti snovi, njenega mehanizma transformacije in obnašanja med stiskanjem. Pri snoveh z viskoelastičnimi lastnostmi je lahko trdnost tablet odvisna ne le od tlaka stiskanja, ampak tudi od hitrosti tabletiranja, pri višji hitrosti je namreč snov krajši čas izpostavljen tlaku stiskanja.

#### **1.4.1.1. Heckelova analiza**

Hecklova analiza predpostavlja, da se poroznost tablete zmanjšuje v odvisnosti od tlaka stiskanja po kinetiki prvega reda (15). Heckelova enačba (enačba 1) opisuje linearno premico z naklonom  $K$ , ki ga imenujemo Heckelov koeficient.

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

*kjer je  $\varepsilon$  poroznost (1-D);  $D$  relativna gostota tablete;  $K$  Heckelov koeficient ( $\text{MPa}^{-1}$ ; naklon premice);  $P$  tlak stiskanja ( $\text{MPa}$ ) in  $A$  konstanta, ki predstavlja presečišče ekstrapolirane premice z ordinatno osjo.*

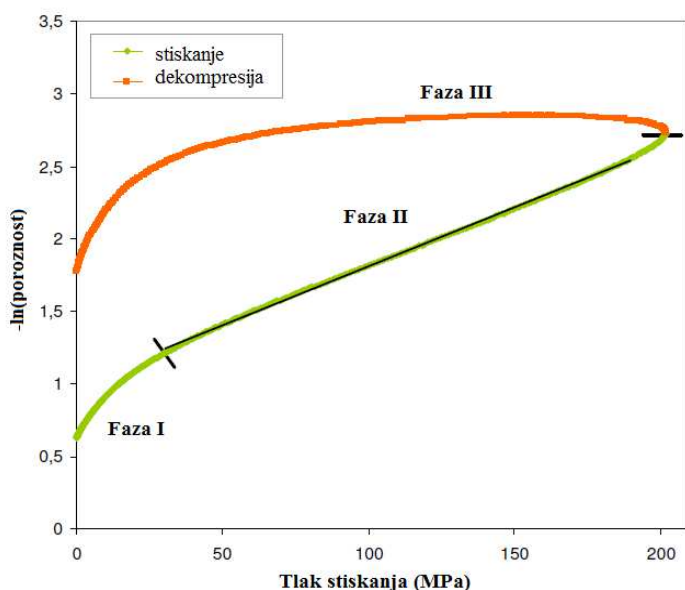
Koeficient  $K$  predstavlja sposobnost snovi za plastično deformacijo. Večja vrednost kaže na večjo plastičnost preiskovane zmesi in obratno. Obratno vrednost (enačba 2) imenujemo mejni tlak plastične deformacije ( $P_y$ ) (14).

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

kjer je  $P_y$  najmanjši tlak, pri katerem se pojavi plastična deformacija med stiskanjem.

Snovi z nizkimi vrednostmi  $P_y$  oz. visokimi vrednostmi  $K$  se plastično deformirajo že pri nižjih tlakih, medtem ko so snovi z visokim  $P_y$ , manj dovzetne za plastično deformacijo in se večkrat deformirajo s fragmentacijo (14).

Slika 2 predstavlja Heckelov profil, ki ga lahko razdelimo na tri območja (13).



Slika 2: Primer Heckelovega profila in faze stiskanja tablete (13).

Začetna ukrivljena faza I predstavlja preurejanje delcev in zmanjševanje poroznosti zaradi fragmentacije aglomeratov. Faza II je linearna za plastično deformabilne snovi. Ob povečanju tlaka se poroznost zmanjšuje predvsem zaradi plastične deformacije. Pri snoveh s fragmentirajočim mehanizmom zmanjševanja volumna je faza II ukrivljena. Po končanem stiskanju sledi dekompresija ali faza III, v kateri preneha delovanje sile na snov, zato pride do elastične relaksacije in s tem povečanja poroznosti (13, 14).

#### 1.4.1.2. Walkerjeva analiza

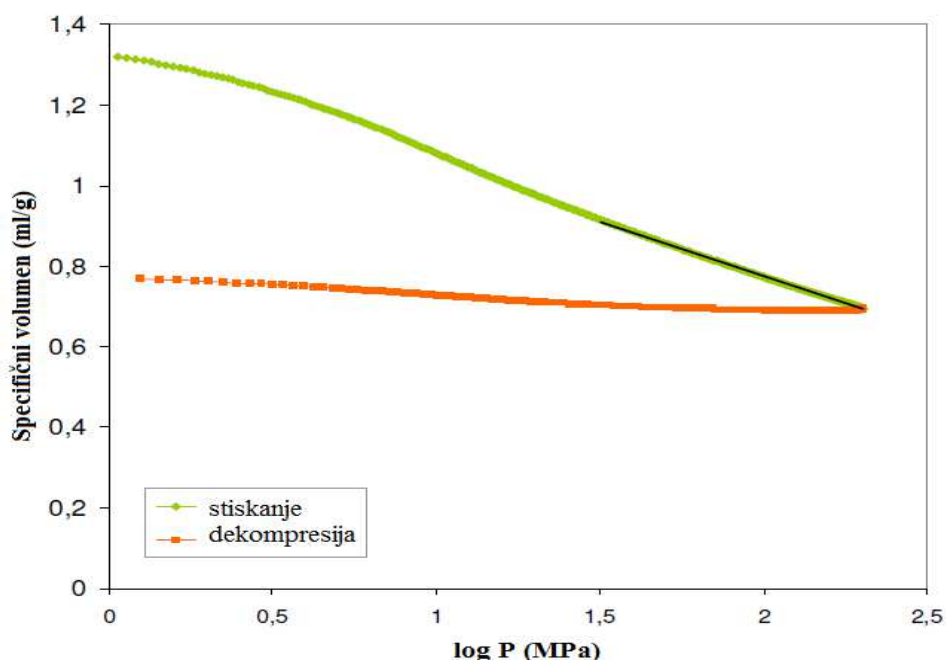
Walkerjeva analiza temelji na temelji na logaritmskem odnosu med tlakom stiskanja in specifičnim volumnom tablete. Prvi je enačbo predlagal Walker (1923) (16), kasneje je doživela nekaj preurejanj (npr. Balshin, 1938 (17)) do modificirane Walkerjeve enačbe (enačba 3).

Walkerjev koeficient oz.  $w'$  v odstotkih poda zmanjšanje volumna snovi pri povečanju tlaka za faktor 10 (13, 18).

$$V' = w' \cdot \log P + V_{sp}' \quad \text{/enačba 3/}$$

kjer je  $V'$  specifični volumen tablete ( $\text{cm}^3/\text{g}$ ),  $w'$  Walkerjev koeficient,  $P$  tlak stiskanja (MPa) in  $V_{sp}'$  specifični volumen pri tlaku 1 MPa.

$w'$  predstavlja naklon linearnega dela Walkerjevega profila (slika 3) in se podobno kot  $K$  uporablja za merilo plastične deformacije snovi. Tudi pri Walkerjevem koeficientu njegova večja absolutna vrednost predstavlja bolj plastično snov in obratno, snovi z manjšim deležem plastične deformacije imajo nižjo vrednost  $w'$ .



Slika 3: Primer Walkerjevega profila, črna premica označuje linearni del (13).

Pri obeh modelih lahko analizo stisljivosti izvedemo z dvema postopkoma: znotraj-matrična (angl. *in-die*) ali zunaj-matrična (angl. *out-die*) metoda. Pri znotraj-matrični metodi dobimo podatke o dimenziji tablete iz odmika pečatov med tabletiranjem. Potrebujemo tabletirko z ustrezno instrumentacijo. Na obeh pečatih morajo biti nameščeni senzorji za odčitavanje sil in položaja, pri računanju pa moramo upoštevati tudi deformacijo pečatov in tabletirke pri stiskanju. Za celoten Heckelov ali Walkerjev profil je dovolj, da stisnemo eno tableto, zato je znotraj matrična metoda cenovno ugodnejša in hitrejša. Njena glavna slabost pa je, da ne upošteva elastične relaksacije, ki nastopi po prenehanju stiskanja in lahko povzroči tvorbo kapic in laminacijo. Ker s tabletami v nadaljnjih procesih (oblaganje, pakiranje, itd.) ravnamo v njihovem relaksiranem stanju, je za določanje kompresibilnosti bolj primerna zunaj-matrična metoda, pri kateri dimenzije tablete izmerimo po izmetu iz matrične vdolbine oziroma po povrnitvi elastične deformacije. Vendar na ta



način dobimo s stiskanjem ene tablete le eno točko na stisljivostnem profilu. Za izdelavo Heckelovega ali Walkerjevega profila moramo torej stisniti večje število tablet pri različnih tlakih, zato je metoda dolgotrajnejša, bolj potratna in daje manj zanesljive podatke o obliki krivulje (19).

### 1.4.1.3. Indeks elastične relaksacije

Indeks elastične relaksacije služi za oceno elastičnosti materiala. Za izračun lahko uporabimo razliko v poroznosti, ki je najbolj občutljiva na morebitna pretrganja vezi zaradi elastične relaksacije (20). Za manj natančno oceno elastičnosti se pogosto uporablja tudi aksialni indeks elastične relaksacije (enačba 4), ki sta ga razvila Armstrong in Haines-Nutt (21) in upošteva le povečanje debeline tablete zaradi elastičnosti. Zanemarimo pa elastično relaksacijo radialni smeri, saj je bistveno manjša od tiste v aksialni (19, 20).

$$ER = \frac{h-h_0}{h} \cdot 100 \quad \text{/enačba 4/}$$

*kjer je ER indeks elastične relaksacije (%), h debelina tablete po določenem času (24 ur) po izmetu, h<sub>0</sub> debelina tablete pri najnižji legi zgornjega pečata oziroma največji tlačni obremenitvi.*

### 1.4.2. Kompaktibilnost

Med procesom stiskanja delujejo na delce praškov različne sile, tako privlačne kot odbojne. Za tvorbo trdnih kompakto so najpomembnejše medmolekulske privlačne sile, snovni mostički in mehansko zagozdenje (20,22).

Medmolekulske sile delimo na vodikove, elektrostatske in van der Waalove sile. So šibke sile, a delujejo na večjih razdaljah kot intramolekularne sile (12). Najpogostejše medmolekulske interakcije so van der Waalove sile med dvema kratkotrajno induciranimi električnima dipoloma sicer nepolarnih molekul (20). Zaradi številnih stičnih površin van der Waalove vezi celokupno prispevajo velik delež medmolekulskih interakcij in so ključne za ohranjanje trdnosti tablete. Od kemijske sestave materialov je odvisen tip medmolekulskih vezi (12). Pri materialih s polarnimi skupinami so pomembne tudi vodikove vezi, pri katerih gre za vez med ionskim parom elektronegativnega atoma in vodikom vezanim na dušik, kisik ali fluor (23). Elektrostatske sile med stalno prisotnima dipoloma so šibkejše in manj pomembne za natezno trdnost tablet (22).

Snovni mostički so odvisni od kemijske narave material. Pojavijo se, ko se delci dovolj približajo, da se med njimi vzpostavijo intramolekularne povezave; kovalentne ali ionske vezi. Do vzpostavitve snovnih mostičkov pride, ko se pojavi visoka stopnja difuzije ali se začnejo praškasti delci taliti na površini in se med molekulami vzpostavijo nove povezave (20, 22).

Za mehansko zagozdenje sta ključni oblika in površina delca. Do te vrste vezi pride navadno med delci nepravilnih oblik in hrapavih površin. Mehansko zagozdenje tudi omogoča vzpostavitev medmolekulskih vezi, ker sta delca v neposrednem stiku, s čimer se poveča tudi trdnost tablete (20, 22).

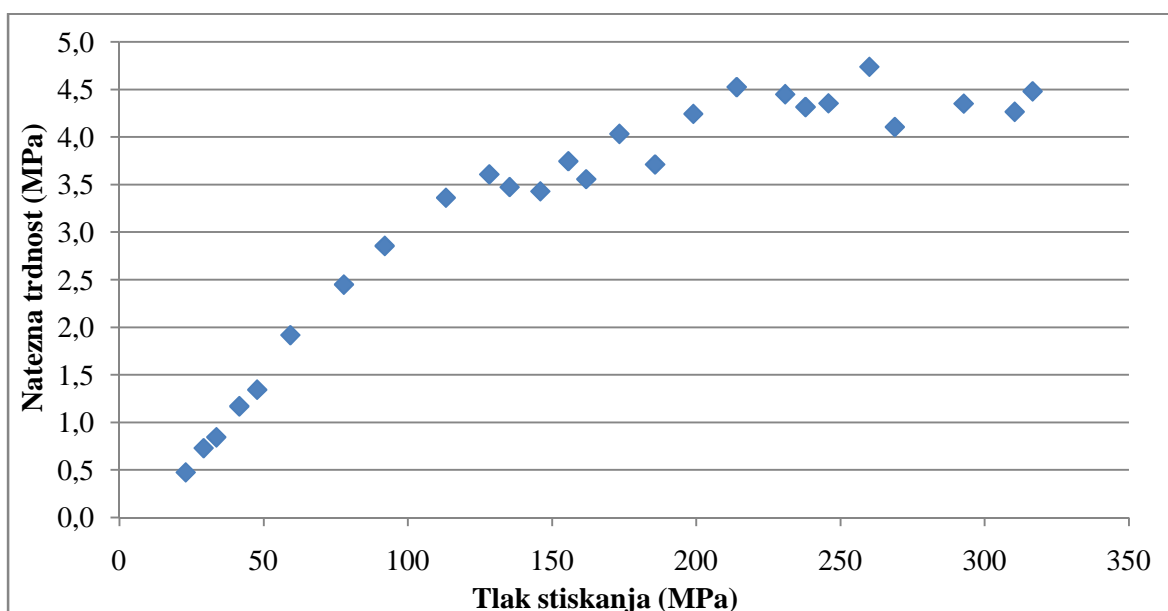
Za kompaktilnost je pomembna velikost delcev oz. njihova specifična površina. Manjši delci imajo večjo specifično površino in večje število možnih kontaktnih točk, ki prispevajo k trdnosti tablete. Za mehansko trdnost tablet sta zaželeni tudi plastičnost in lomljivost, saj obe vrsti deformacije povečujeta število kontaktnih točk. Poleg tega fragmentacija delcev obdanih z drsilom (npr. v zmesi za tabletiranje) omogoča nastanek novih površin brez drsila, ki so sposobne tvoriti močnejše povezave med seboj. Drsila namreč delujejo odbojno med delci, zmanjšujejo število povezav in trdnost tablet (12).

Najenostavneje kompaktilnost ocenimo iz trdnosti tablet (12). Ustrezna trdnost je pomembna pri nadaljnjih procesih, zlasti pakiranju. Vpliva pa tudi na krušljivost, razpadnost in posledično in-vivo lastnosti tablete. Trdnost tablete je definirana kot sila, ki je potrebna, da tableta počí v premeru. Postopek poznamo pod imenom Brazilian test in ga najdemo tudi v Evropski farmakopeji (13, 24). Ker je mehanska trdnost odvisna od geometrije tablete, jo normaliziramo na njene dimenzije in jo imenujemo natezna trdnost. Za valjasto tableto ravnih ploskev jo izračunamo z enačbo 5 (24, 25).

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

kjer je  $\sigma$  natezna trdnost,  $H$  trdnost tablete,  $D$  premer in  $h$  debelina tablete.

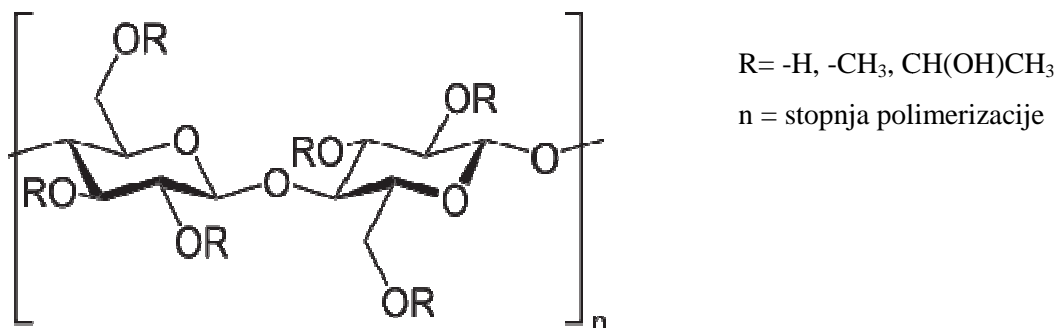
Grafično lahko s kompaktilnostnim profilom (slika 4) prikažemo odvisnost natezne trdnosti od tlaka stiskanja. Krivulja je v osnovi sigmoidne oblike. Zanima nas zlasti njen linearni del in naklon ( $C_p$ ), ki omogoča primerjavo kompaktilnosti različnih materialov. Snov z večjo vrednostjo  $C_p$  ima večjo natezno trdnost in večjo kompaktilnost. Materiale lahko primerjamo tudi na osnovi enotočkovne ocene natezne trdnosti, pri kateri primerjamo tlake potrebne za nastanek tablet določene trdnosti ali pa natezno trdnost pri določenem tlaku (13).



Slika 4: Kompaktilnostni profil prikazuje odvisnost natezne trdnosti od tlaka stiskanja.

## 1.5. Hidroksipropilmetilceluloza

Hidroksipropilmetilceluloza (HPMC) je polysintezni derivat celuloze z osnovno verigo iz glukoznih enot povezanih z 1,4- $\beta$  glikozidno vezjo in pripetimi metilnimi in hidroksipropilnimi skupinami kot prikazuje slika 5 (26).



Slika 5: Strukturna formula HPMC.

Krajše hidroksipropilmetilcelulozo označujemo s kratico HPMC ali tudi imenom hipromeloza. Komercialna imena pa so Methocel, Metolose, Tylopur, Pharmacoat in Benecel. HPMC ima v živilski industriji oznako E464 (26).

HPMC je zrnast ali vlaknast bel do umazano bel prah brez vonja in okusa, ki z vodo tvori koloidno raztopino. V vroči vodi je netopen, v hladni pa nabreka in se počasi raztaplja. Netopen je tudi v etanolu (95%), etru in kloroformu. Deluje kot površinsko aktivna snov, zato se ga uporablja za stabilizacijo suspenzij in emulzij. Snov je stabilna in metabolno inertna, tudi prebavni trakt prehaja v nespremenjeni obliki (27, 29). Ima precej izražene higroskopske lastnosti in lahko absorbira vlago iz zraka, delež je sicer odvisen od začetne vsebnosti vode in relativne zračne vlažnosti (28).

HPMC se pogosto uporablja kot emulgator in zgoščevalo tako v farmacevtski kot tudi v prehranski industriji. Najdemo jo lahko farmacevtskih oblikah za oko in dermalnih pripravkih kot sredstvo za preprečevanje agregacije, zgoščevalo in stabilizator. V trdnih farmacevtskih oblikah pa se uporablja kot vezivo, za tvorbo tabletnega ogrodja s prirejenim sproščanjem in pri filmskem oblaganju (26). Pri oblikah z zadržanim sproščanjem se uporabljajo formulacije s sestavo 10-40 % ut/ut HPMC, vendar je ponovljivost sproščanja iz oblik z manj kot 20 % ut/ut HPMC slaba, v začetni stopnji se lahko namesto nabrekanja pojavita erozija in raztapljanje. Za tvorbo filma in oblaganje se uporabljajo raztopine s koncentracijo 2-20 % ut/ut, odvisno od stopnje viskoznosti določenega tipa HPMC (28).

Poleg tega se HPMC uporablja tudi pri adhezivih v usnjarstvu in tapetništvu, kot dispegirajoče sredstvo pri pesticidih in gnojilih, v keramični industriji in pri gradbenih materialih. Najdemo jo lahko v čistilih in detergentih, barvah in odstranjevalcih barv, v šamponih in kremah ter pri proizvodnji papirja. V prehranski industriji izboljšuje teksturo pekovskih izdelkov, preprečuje razmočenje testa pri sladica z nadevom, daje gladkejšo teksturo pri zamrzovanju in izboljšuje obstojnost oljno-vodnih emulzij, kot so solatni prelivi (29).

## 2. Namen

Farmacevtska industrija skuša z izborom ustreznih pomožnih snovi poenostaviti in poceniti proizvodnjo zdravil. Hidroksipropilmetilceluloza (HPMC) je ena od najbolj uporabljenih snovi pri izdelavi ogrodnih tablet s prirejenim sproščanjem, vendar običajno zahteva dodatno obdelavo pred stiskanjem. Pred kratkim se je na trgu pojavila nova vrsta, ki naj bi bila bolj primerna za direktno stiskanje. V tej magistrski nalogi želimo narediti pregled pretočnih in stisljivostnih lastnosti različnih vrst HPMC ter preveriti, ali so nove vrste namenjene direktnemu stiskanju res boljše od starih.

Osmim vrstam HPMC bomo določili pretočne lastnosti in sicer pretočni čas, Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje. Opravili bomo sejnalno analizo za določitev velikosti in porazdelitve velikosti delcev, izmerili pravo gostoto in spremljali izgubo mase pri sušenju, s katero bomo določili vsebnost vlage. Pod elektronskim mikroskopom bomo pregledali tudi morfologijo delcev za direktno stiskanje in jo primerjali z delci istega tipa HPMC, ki v osnovi niso namenjeni direktnemu stiskanju. Proizvajalec namreč navaja, da so delci novih materialov bolj okrogli in imajo zato boljše pretočne lastnosti, kar vodi v boljše lastnosti za direktno stiskanje.

Najprej bomo zgoraj našete pretočne lastnosti določili čisti snovi, nato pa še na zmesih za tabletiranje. Ker nas zanimajo lastnosti samih HPMC, bomo pripravili zmesi za tabletiranje tako, da jim bomo dodali le minimalen delež drsila (1% ut/ut).

Kompresibilnost zmesi bomo določali z izvenmatričnim Heckelovim in Walkerjevim modelom, kompaktibilnost z uporabo kompaktibilnostnega profila, elastičnost pa bomo ocenili s pomočjo indeksa elastične relaksacije.

Poleg primerjave lastnosti HPMC z različno molsko maso, bomo primerjali tudi rezultate med dvema materialoma iste molske mase, od katerih je eden novejše vrste in je primernejši za direktno stiskanje, drug pa spada med starejše vrste. Pri dveh vrstah HPMC smo pridobili dve različni seriji enakega tipa, s čimer bomo primerjali ponovljivost med serijami glede na pretočne lastnosti in stisljivost.

### 3. Materiali in metode

#### 3.1. Materiali

##### Hidroksipropilmetil celuloza

Pri raziskovalnem delu magistrske naloge smo uporabili osem vrst HPMC, s komercialnim imenom Methocel proizvajalca Dow Chemical Company (ZDA). Proizvajajo več tipov Methocelov: z A označujejo metilcelulozne produkte; z E, F, J in K pa HPMC izdelke z različno stopnjo hidroksipropilne in metoksilne substitucije (29). Methocel K, ki smo ga uporabili, ima stopnjo metoksilne substitucije 1.4 in vrednost 0.21 za hidroksipropilno substitucijo. Metoksilne skupine tako predstavljajo 22%, hidroksipropilne pa 8,1% celotne molekulske mase (29, 30). Oznaka Methocela vključuje tudi številko, ki pomeni viskoznost (enota cP ali mPa·s) 2% vodne raztopine pri 20°C, za poenostavitev se uporabljata črki C, ki pomeni faktor 100, in M za faktor 1000 (29). Končnica imena pa daje informacije o posebnih lastnostih. Tako oznaka LV predstavlja produkte z nizko viskoznostjo (angl. *low viscosity*), CR pomeni nadzorovano sproščanje (angl. *controlled release*), DC2 označuje nove produkte z izboljšanimi lastnostmi za direktno stiskanje (angl. *direct compression*). Poleg teh poznamo tudi oznake P - premium, G - zrnati produkti (angl. *granular*), S - površinsko obdelani produkti (angl. *surface-treated*) in FG - produkti za živilsko industrijo (angl. *food grade*) (29).

V preglednici II so prikazane vrste uporabljenih HPMC in oznake uporabljene pri delu.

Preglednica II: Uporabljene vrste HPMC in njihove delovne oznake.

Vrsta HPMC	Serijska številka	Oznaka pri delu
Methocel K100 Premium LV	DT378812	K100LV
Methocel K4M Premium	DT398607	K4M A
Methocel K4M Premium CR	DT369970	K4M B
Methocel K4M Premium DC2	1L1150ND6A	K4M DC2
Methocel K15M Premium	DT383847	K15M
Methocel K100M Premium	DT390524	K100M A
Methocel K100M Premium CR	DT371281	K100M B
Methocel K100M Premium DC2	1L0450ND6A	K100M DC2

Že omenjena viskoznost raztopin je povezana zlasti s stopnjo polimerizacije in z njo povezano molsko maso. Več kot ima polimer vključenih monomernih enot, večja je njegova molekulska masa in večjo viskoznost imajo njegove 2% raztopine, vendar odnos med viskoznostjo in molsko maso ni linearen. Tako ima denimo polimer z viskoznostjo 100 mPa·s stopnjo polimerizacije 140,

polimer s 40-krat večjo viskoznostjo 4000 mPa·s pa ima stopnjo polimerizacije le 460 oz. le 4-krat večjo povprečno molekulsko maso (29).

Preglednica III prikazuje specifikacijske meje z glavnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi proučevanih HPMC.

Preglednica III: Specifikacijske meje proučevanih vrst HPMC (26, 30, 31, 32, 33).

Vrsta HPMC	Izguba vlage pri sušenju (%)	Srednja velikost delcev (µm)	Nasipna gostota (g/cm <sup>3</sup> )	Zbita gostota (g/cm <sup>3</sup> )	Carrov indeks (%)
K100LV	≤ 5	50-100	0,32	0,50	35
K4M CR	≤ 5	50-100	0,32	0,50	35
K4M DC2	≤ 5	75-125	0,30	0,43	30
K15M	≤ 5	50-100	0,31-0,35	0,49-0,53	33-36
K100M CR	≤ 5	50-100	0,29	0,47	38
K100M DC2	≤ 5	75-125	0,31	0,46	31

HPMC tipa DC2 naj bi po navedbah proizvajalca imeli manj vlaknaste in bolj okrogle delce, vendar enako kemijsko strukturo kot ostale vrste CR. Zaradi izboljšane pretočnosti so bolj primerni za direktno tabletiranje, kar poveča stabilnost produktov zlasti pri učinkovinah občutljivih na vodo, zmanjša stroške in čas ter v celoti močno racionalizira proces izdelave ogrodnih tablet za podaljšano sproščanje osnovanih na HPMC polimerih. Uporaba DC2 naj bi omogočala izdelavo tablet z manjšo variabilnostjo mase in vsebnosti in enakomernejšo trdnostjo v primerjavi s CR tipom HPMC. Obe vrsti pa imata po navedbah proizvajalca primerljive profile sproščanja aktivne snovi (34).

### **Magnezijev stearat**

Magnezijev stearat je eno najpogosteje uporabljenih drsil pri pripravi zmesi za tabletiranje. Drsil uporabljamo za zmanjšanje trenja med tabletno zmesjo in steno tabletirke, za preprečevanje lepljenja na pečata in tudi za izboljšanje pretočnih lastnosti mase. Pri raziskovalnem delu magistrske naloge smo uporabili magnezijev stearat proizvajalca FACI (Genova, Italija).

### 3.2. Naprave

Pri laboratorijskem delu smo uporabili naslednje naprave:

- Tehnica, Sartorius AX224 (220 g, 0,1 mg), Nemčija;
- Tehnica, Sartorius CPA4202S (4200 g, 0,01 g), Nemčija
- Vibracijski sejalnik, Retsch AS 200 basic, Nemčija
- Naprava za določanje zbitega volumna, VanKel model 50-1100, North Carolina, ZDA
- Helijev piknometar, AccuPyc 1330, Micromeritics, Norcross, ZDA
- Termo-gravimetrična tehnica, Büchi moisture analyser B-302, Švica
- Laboratorijski mešalnik, Bioengineering Inversina z 1,5 L posodo iz nerjavnega jekla, Švica
- Instrumentirana tabletirka na udarec, Killian SP300, IMA, Nemčija
- Mikrometar, serija 103-137, Mitutoyo, Japonska (0-25 mm, 0,01 mm)
- Naprava za merjenje trdnosti, VK 200, tablet hardness tester, Vanderkamp, New Jersey, ZDA
- Visokoločljivi vrstični elektronski mikroskop SUPRA 35 VP (Carl Zeiss) opremljen z energijsko disperzijskim spektrometrom Inca 400 (Oxford Instruments), Nemčija

### 3.3. Metode dela

#### 3.3.1. Vrednotenje čistih polimerov

Najprej smo vsem proučevanim čistim HPMC polimerom določili izbrane fizikalno-kemijske lastnosti. Pred vrednotenjem čistih HPMC polimerov smo snovi za analizo vsaj 1 dan hranili v eksikatorju na sobni temperaturi in pri 43% zračni vlagi, ki smo jo dosegli z nasičeno raztopino kalijevega karbonata. Na ta način smo zagotovili enake predhodne pogoje za vse materiale.

##### Velikost delcev

S sejalnikom Retsch (Nemčija) smo sejali 10 g natehtane snovi 15 min pri amplitudi 50. Uporabili smo mala sita velikosti 50, 63, 80, 100, 125, 160, 200, 250, 315, 400 in 500  $\mu\text{m}$ . Iz razlike v masi med praznimi in polnimi siti smo določili deleže posameznih frakcij in srednji premer delcev ( $d_{50}$ ). Določili smo tudi porazdelitev delcev glede na odvisnost med masnim deležem in velikostjo ter izračunali koeficient variacije (CV), ki je merilo širine distribucije in ga izračunamo po enačbi 6. Nižja vrednost CV kaže na ožjo porazdelitev velikosti okoli srednjega premera delcev.

$$CV = 100 \cdot \frac{d_{84} - d_{16}}{2 \cdot d_{50}} \quad \text{/enačba 6/}$$

kjer je CV koeficient variacije (%);  $d_{84}$  premer, od katerega manjših je 84% ut/ut delcev ( $\mu\text{m}$ );  $d_{16}$  premer, od katerega manjših je 16% ut/ut delcev ( $\mu\text{m}$ ) in  $d_{50}$  srednji premer delcev ( $\mu\text{m}$ ).

##### Pretočni čas

Pokončnemu steklenemu liju smo zaprli spodnjo odprtino, nato smo vanj vsuli vsaj 50 g snovi. Merili smo čas, v katerem ves vzorec steče iz lija. Postopek smo ponovili 5-6-krat, najbolj odstopajoče rezultate zanemarili in iz 3 meritev, ki so bile najbližje skupaj, določili povprečen pretočni čas (na desetinko sekunde natančno). Rezultat smo podali v s/100 g.

##### Nasipna in zbita gostota

V plastičen merilni valj z volumnom 100 ml smo previdno stresli toliko snovi, da je bil nasipni volumen približno 80 ml. Volumen smo odčitali na desetinko ml natančno. Iz mase in nasipnega volumna smo izračunali nasipno gostoto (enačba 7).

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

kjer je  $\rho_{na}$  nasipna gostota (g/ml),  $m$  masa (g) in  $V_{na}$  nasipni volumen (ml).

Nato smo valj pokrili in ga postavili na napravo za določanje zbitega volumna, VanKel (ZDA). Po 1250 udarcih smo odčitali zbiti volumen in izračunali zbito gostoto (enačba 8).

$$\rho_{zb} = \frac{m}{V_{zb}} \quad \text{/enačba 8/}$$

kjer je  $\rho_{zb}$  zbita gostota (g/ml),  $m$  masa (g) in  $V_{zb}$  zbiti volumen (ml).



Vsaki snovi smo nasipno in zbito gostoto določili 3-krat zaporedoma in rezultat podali kot povprečje vseh ponovitev.

Iz nasipne in zbite gostote smo izračunali Carrov indeks (enačba 9) in Hausnerjevo razmerje (enačba 10), ki opredeljujeta pretočne lastnosti.

$$CI = \frac{\rho_{zb} - \rho_{na}}{\rho_{zb}} \cdot 100 \quad \text{/enačba 9/}$$

kjer je CI Carrov indeks (%).

$$HR = \frac{\rho_{zb}}{\rho_{na}} \quad \text{/enačba 10/}$$

kjer je HR Hausnerjevo razmerje.

### Vsebnost vlage

Vsebnost vlage smo določali kot izgubo vlage pri sušenju s termo-gravimetrično tehtnico Büchi moisture analyser B-302 (Švica). Natehtali smo približno 2 g vzorca in ga nato sušili pri 85°C do konstantne mase, ki smo jo dosegli povprečno v 10 minutah. Naprava je podala rezultat v odstotkih izgubljene mase.

### **3.3.2. Priprava zmesi za tabletiranje**

Zmesi za direktno stiskanje smo pripravili tako, da smo na precizni tehtnici natehtali ustrezno količino HPMC in dodali drsilo, magnezijev stearat, ki je predstavljal 1% celokupne mase zmesi za tabletiranje. Prahove smo združili v 1,5 L posodo iz nerjavnega jekla in jo vstavili v mešalnik s Paul Schatzovim gibanjem. Zmes smo mešali 2 minuti na stopnji 4,5/10 (hitrost vrtenja 60 obratov na minuto). Nato smo za zagotavljanje enaki pogojev smo pripravljeno zmes hranili v eksikatorju pri sobni temperaturi in 43% zračni vlagi do naslednjega dne, ko smo vrednotili zmes za tabletiranje in stiskali tablete.

### **3.3.3. Vrednotenje zmesi za tabletiranje**

Po 24 urah shranjevanja v kontroliranih pogoji smo ponovno vrednotili pretočni čas, zbito in nasipno gostoto ter vsebnost vlage zmesi za tabletiranje. Slednje smo za zagotavljanje kontrole določali pred tabletiranjem in po njem. Postopki so opisani v poglavju 3.3.1 *Vrednotenje čistih snovi*. Zmesem smo določili tudi pravo gostoto, ki smo jo potrebovali za izračune Heckelove analize.

### Prava gostota

Pravo gostoto smo določali s helijevim piknometrom AccuPyc 1330, Micrometrics (ZDA), ki je vsakemu vzorcu trikrat izmeril prostornino in izračunal gostoto snovi ter podal tudi povprečje vrednosti gostote. Rezultati so podani v g/cm<sup>3</sup>.

### 3.3.4. Tabletiranje

Po vrednotenju zmesi smo s tabletirko Killian SP300 (Nemčija) stisnili serijo približno 25 tablet vsake vrste HPMC tako, da smo dosegli maksimalen tlak stiskanja med 220 in 250 MPa. Pri prvih dveh materialih (K100LV in K100M A) smo stisnili nekoliko več tablet, do maksimalnega tlaka 300 MPa, a smo pri pregledu rezultatov ugotovili, da je tako visok tlak stiskanja nepotreben, ker kompresibilnost in kompaktilnost že dosežeta zgornjo vrednost in se delci ne deformirajo več, narašča edino elastična deformacija.

Tabletiranje je potekalo tako, da smo najprej nastavili hitrost tabletiranja in položaj spodnjega pečata, da smo dosegli maso tablet približno 500 mg. Nato smo s premikanjem zgornjega pečata določili najnižji tlak (običajno 10-15 MPa), ki je omogočal izdelavo tablet z zadostno mehansko trdnostjo za nadaljnje vrednotenje. Naslednjo tableto smo v povprečju stisnili pri 9 MPa večjem tlaku in tako nadaljevali do maksimalnega tlaka. Tablete, stisnjene zaporedno z naraščajočim tlakom, smo oštevilčili z grafitnim svinčnikom in si za vsako zapisali sili na zgornjem in spodnjem pečatu (kN), silo izmeta (N) ter položaj obeh pečatov (mm). Neustrezne tablete smo sproti izločali. Uporabili smo ravne Euro B pečate premera 12 mm, brez zaobljenega roba.

### 3.3.5. Vrednotenje tablet

Tablete smo shranili v eksikator s kontroliranimi pogoji (sobna temperatura, 43% zračna vlaga) in jih vrednotili naslednji dan. Izmerili smo naslednje parametre tablet: masa, debelin in premer ter trdnost.

#### Masa tablet

Tablete smo stehali na analitski tehtnici Sartorius AX224 (Nemčija) na 0,1 mg natančno.

#### Debelina in premer tablet

Debelino in premer tablet smo izmerili z mikrometrom Mitutoyo (Japonska) na 0,005 mm natančno.

#### Trdnost tablet

Trdnost tablet smo določili z napravo za merjenje trdnosti VK 200, Vanderkamp (ZDA). Naprava je podala silo potrebno za prelom tablete v N.

#### Vrednotenje stisljivosti

Na podlagi izmerjenih vrednosti smo prek izračunov predstavljenih v Preglednici IV določili parametre izven-matričnega Heckelovega in Walkerjevega modela (enačbe 1-3, 11-16). Prek enačb 4, 5 in 17 smo opredelili tudi indeks elastične relaksacije in natezno trdnost.

Preglednica IV: Enačbe za izračun in oceno kompresibilnosti in kompaktilnosti.

<b>Heckelov model (15)</b>		
Površina pečata /enačba 11/	$S = \frac{r_{\text{pečat}}^2 \pi}{(1000^{-3})^2}$	$S$ ... površina pečata ( $m^2$ ) $r_{\text{pečat}}$ ... polmer pečata (mm)
Tlak stiskanja /enačba 12/	$P = \frac{F}{S \cdot 1000}$	$P$ ... maksimalni tlak stiskanja (MPa) $F$ ... maksimalna sila na zgornjem pečatu (kN)
Volumen tablete /enačba 13/	$V_{\text{tab}} = \left(\frac{D}{2}\right)^2 \cdot \pi \cdot h \cdot 0,001$	$V_{\text{tab}}$ ... volumen tablete $D$ ... premer tablete (mm) $h$ ... debelina tablete (mm)
Gostota tablete /enačba 14/	$\rho_{\text{tab}} = \frac{m}{1000 \cdot V(\text{tab})}$	$\rho_{\text{tab}}$ ... gostota tablete ( $g/cm^3$ ) $m$ ... masa tablete (mg)
Poroznost tablete /enačba 15/	$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{\text{tab}}}{\rho_{\text{prava}}}$	$\varepsilon$ ... poroznost (/) $\rho_{\text{prava}}$ ... prava gostota zmesi ( $g/cm^3$ )
Heckelova enačba /enačba 1/	$-\ln \varepsilon = \ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = k \cdot P + A$	$k$ ... Heckelova konstanta (naklon linearnega dela krivulje) ( $MPa^{-1}$ ) $A$ ... konstanta, ki predstavlja presečišče ekstrapolirane premice z ordinatno osjo
Mejni tlak plastične deformacije /enačba 2/	$P_y = \frac{1}{k}$	$P_y$ ... mejni tlak plastične deformacije (MPa)
<b>Walkerjev model (16, 35)</b>		
Specifični volumen tablete /enačba 16/	$V' = \frac{V_{\text{tab}}}{m}$	$V'$ ... specifični volumen tablete ( $cm^3/g$ )
Walkerjeva enačba /enačba 3/	$V' = w' \cdot \log P + V_{sp}'$	$w'$ ... Walkerjev koeficient $V_{sp}'$ ... specifični volumen pri tlaku 1 MPa
<b>Indeks elastične relaksacije (20)</b>		
Debelina tablete pri največji tlačni obremenitvi /enačba 17/	$h_0 = x_{sp} + F_{sp} \cdot def_{sp} - x_{zg} - F_{zg} \cdot def_{zg}$	$h_0$ ... debelina tablete pri največji tlačni obremenitvi (mm) $x_{sp}$ ... odmik spodnjega pečata (mm) $F_{sp}$ ... največja sila na spodnjem pečatu (kN) $def_{sp}$ ... deformacija spodnjega pečata (mm/kN) $x_{zg}$ ... odmik zgornjega pečata (mm) $F_{zg}$ ... največja sila na zgornjem pečatu (kN) $def_{zg}$ ... deformacija zgornjega pečata (mm/kN)
Indeks elastične relaksacije /enačba 4/	$ER = \frac{h - h_0}{h} \cdot 100$	$ER$ ... indeks elastične relaksacije (%)
<b>Mehanske lastnosti (25)</b>		
Natezna trdnost /enačba 5/	$\sigma = \frac{2 \cdot H}{\pi \cdot D \cdot h}$	$\sigma$ ... natezna trdnost (MPa) $H$ ... trdnost tablete ali sila potrebna za pok (N)

Iz grafov kompresibilnosti (Heckelov in Walkerjev profil) smo z linearno regresijo določili ustrezne koeficiente. Glede na profile smo za območje linearne regresije izbrali tlake stiskanja 30-80 MPa, kjer je plastična deformacija HPMC najintenzivnejša, profili pa linearno naraščajo. Za enotočkovne ocene vrednosti poroznosti, specifičnega volumna, indeksa elastične relaksacije in natezne trdnosti pa smo izbrali vrednosti pri tlaku 50 MPa, kjer je proces deformacije glede na profile kompresibilnosti približno na polovici največje deformacije.

### 3.3.6. Ocena morfologije delcev

Z visokoločljivostnim vrstičnim elektronskim mikroskopom SUPRA 35 VP (Nemčija) (slika 6) smo delcem HPMC posneli slike, iz katerih smo ocenili njihovo velikost in morfologijo (obliko in hrapavost delcev). Prašne delce smo pritrdili na dvostranski ogljikov lepilni trak in jih nato obstreljevali s snopom elektronov. Z detektorjem SE2 (angl. *secondary electron detector*) smo preko računalniškega vmesnika dobili vizualizirano podobo delcev.



Slika 6: Vrstični elektronski mikroskop Supra 35 VP s Kemijskega inštituta.

## 4. Rezultati in razprava

### 4.1. Vrednotenje čistih polimerov

Vrednotenje lastnosti čistih snovi je omogočilo določitev nekaterih osnovnih fizikalno-kemijskih lastnosti snovi, kot so velikost delcev in vsebnost vlage, po hranjenju pri enakih predhodnih pogojih: 43% zračna vlaga in sobna temperatura. Hkrati pa smo določali tudi lastnosti, ki smo jih kasneje primerjali z lastnostmi zmesi za tabletiranje, to so: pretočni čas, nasipna in zbita gostota; ter Carrov indeks (CI) in Hausnerjevo razmerje (HR).

#### 4.1.1. Vsebnost vlage in velikost delcev

Vsi materiali so ustrezali specifikacijskim zahtevam glede vsebnosti vlage, ki mora znašati  $\leq 5\%$ . Najnižjo vlago je imela snov K100LV (2,72%), medtem ko je bila vlaga pri vseh ostalih HPMC v zelo ozkem območju med 3,34 in 3,74%. K100LV je tako nekoliko manj higroskopen, medtem ko so ostali HPMC adsorbirali zelo podobno količino vode. Med že uveljavljenimi CR (angl. *controlled release*) in novim DC2 (angl. *direct compression*) tipom, namenjenim direktnemu stiskanju, ni bilo opaziti večjih razlik v vsebnosti vlage.

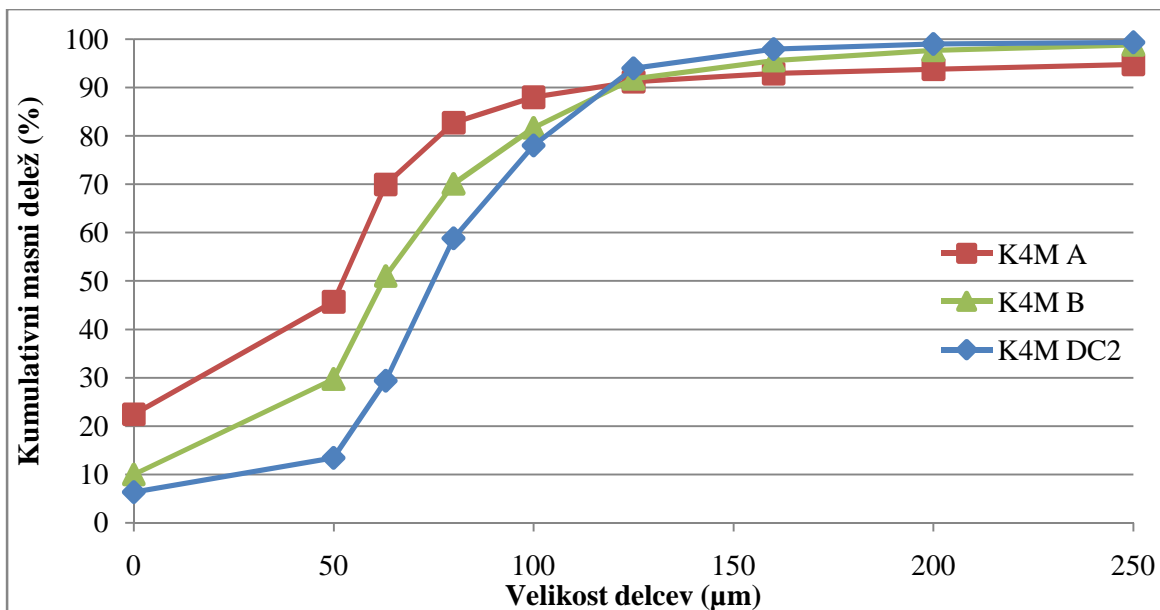
Prav tako je velikost delcev ustrezala zahtevam, da mora biti srednja velikost delcev med 50 in 100  $\mu\text{m}$  za vse materiale razen za HPMC za direktno stiskanje, pri katerih pa mora znašati med 75 in 125  $\mu\text{m}$ . Rezultati vsebnosti vlage in sejalne analize so predstavljeni v Preglednici V.

Preglednica V: Rezultati izgube pri sušenju in sejalne analize.

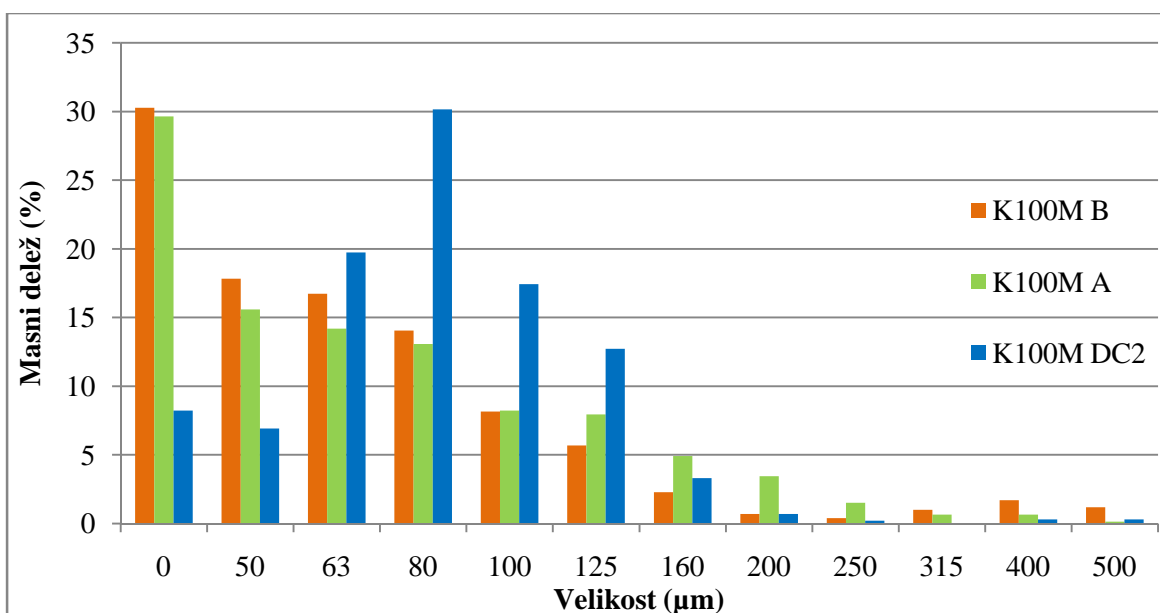
Snov	Vsebnost vlage (%)	Srednja velikost delcev - $d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	Koeficient variacije - CV (%)
K100LV	2,72	56	55,0
K4M A	3,69	51	55,1
K4M B	3,34	64	39,7
K4M DC2	3,56	75	29,8
K15M	3,41	51	60,8
K100M A	3,29	54	69,5
K100M B	3,40	51	66,1
K100M DC2	3,74	71	28,6

Delci materialov so imeli večinoma srednjo velikost delcev okoli 50  $\mu\text{m}$ , kar je bilo na spodnji meji specifikacij, razen K4M B, ki je imel velikost delcev 64  $\mu\text{m}$ . Delci obeh DC2 tipov pa so bili večji, mediani premera sta znašali 71 in 75  $\mu\text{m}$ , kar je razvidno tudi iz slike 7, ki prikazuje graf porazdelitvene funkcije velikosti za vse tipe K4M in ima krivuljo K4M DC2 pomaknjeno proti višjim vrednostim (v desno). Pri K4M DC2 je bila krivulja odvisnosti kumulativnega deleža od velikosti tudi bolj izrazito sigmoidne oblike, kar nakazuje na manjši delež zelo majhnih in zelo

velikih delcev. Pri vseh snoveh predstavljenih na sliki 7 je vidna ozka porazdelitev velikosti delcev, saj krivulja v osrednjem delu strmo narašča. Bistvena razlika med tipoma CR in DC2 je manjši delež delcev manjših od 50  $\mu\text{m}$ , kar se je kazalo v bistveno nižjih vrednosti koeficienta variacije (CV), ki je merilo širine distribucije in je znašal za oba DC2 polimera okrog 29%, medtem ko je CV za večino ostalih snovi med 55 in 70%. Iz slike 8 je razvidno, da je imel K100M DC2 manj zelo drobnih delcev in je bila porazdelitev bolj podobna normalni. K100M B in K100M A pa sta imela po drugi strani skoraj tretjino delcev manjših od 50  $\mu\text{m}$ . Tip DC2 je imel poleg manj drobnih delcev tudi manj zelo velikih delcev (>200  $\mu\text{m}$ ).



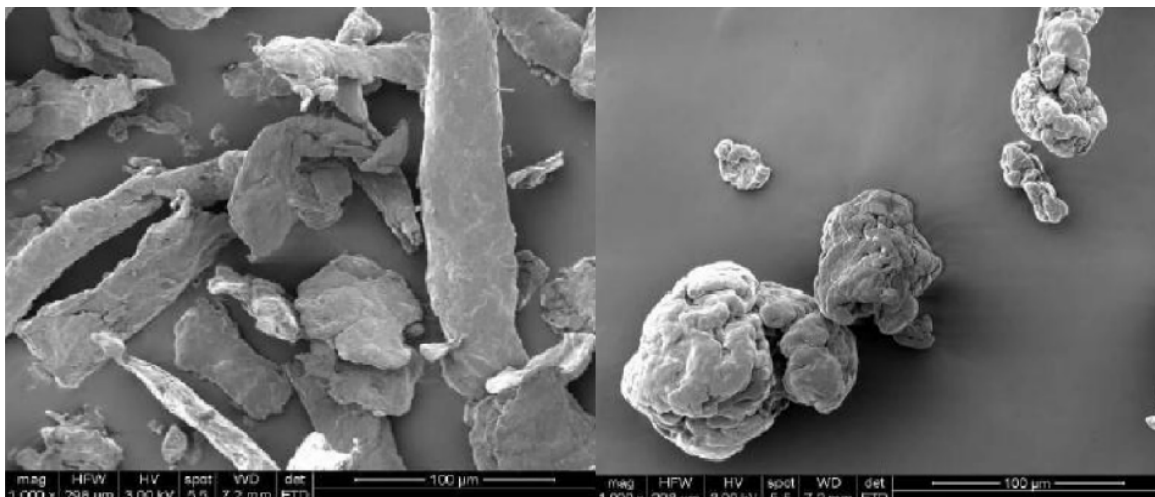
Slika 7: Kumulativna porazdelitev velikost delcev za vse vrste K4M.



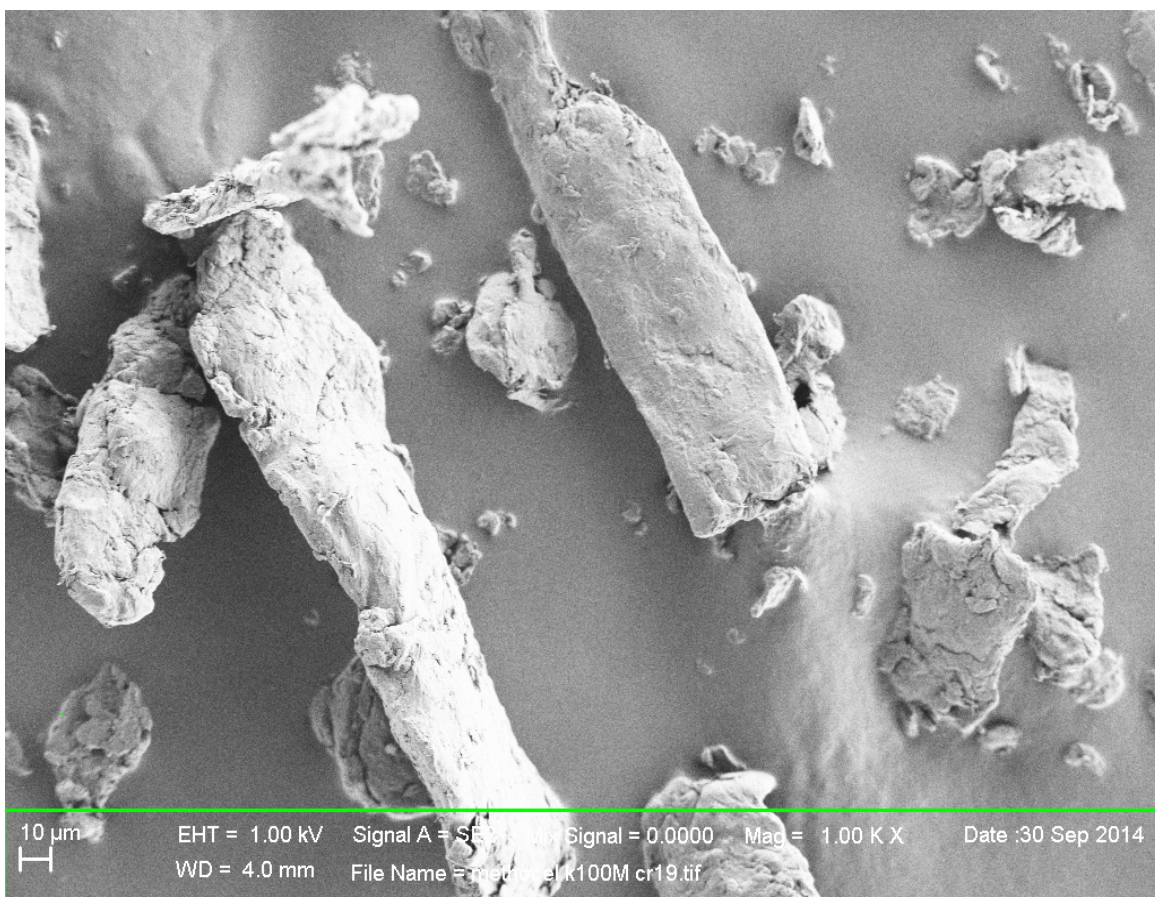
Slika 8: Porazdelitev velikosti delcev vseh tipov K100M.

#### 4.1.2. Ocena morfologije delcev

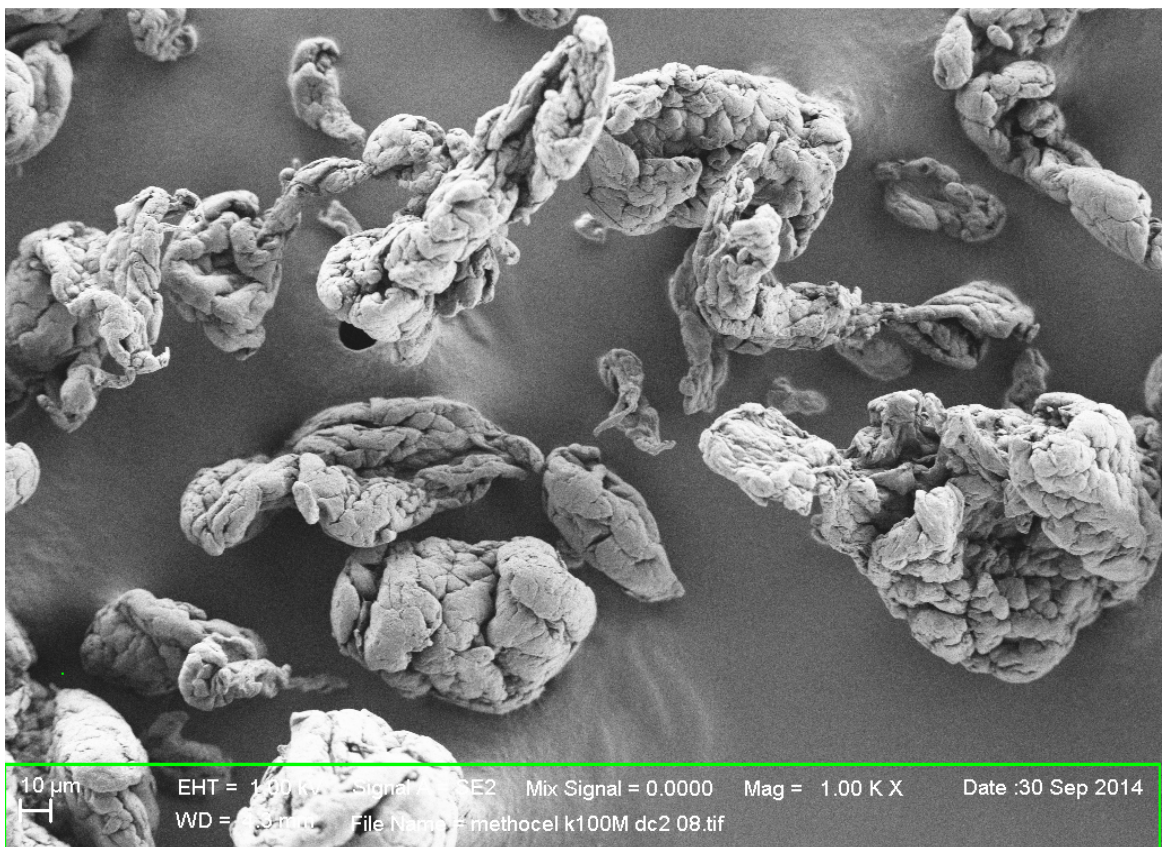
S pregledom delcev pod elektronskim mikroskopom smo preverili trditve proizvajalca o podolgovatih CR delcih in bolj okroglih delcih materialov DC2 (slika 9). Hkrati smo lahko preverili velikost določeno s sejalno analizo.



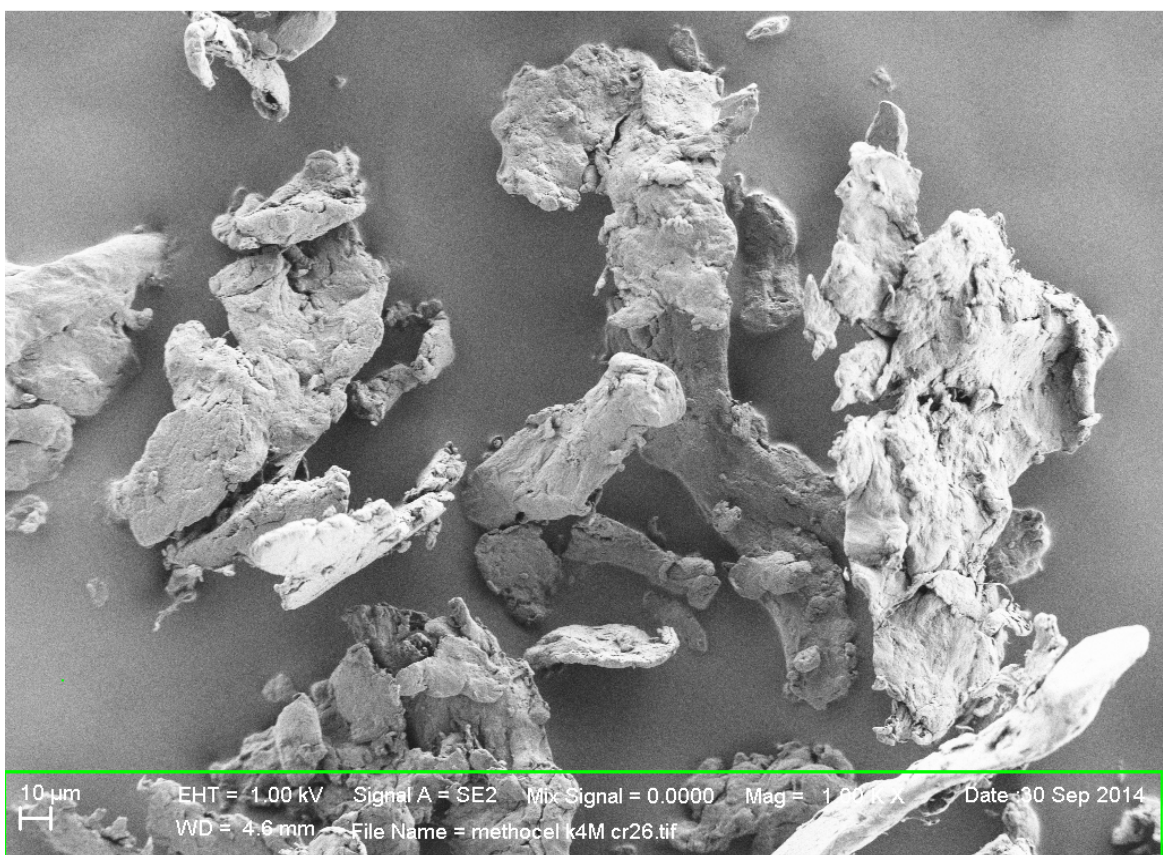
Slika 9: Proizvajalčeve slike CR (levo) in DC2 (desno) vrste Methocela K100M pri 1000-kratni povečavi (34).



Slika 10: K100M B (CR tip) pod 1000-kratno povečavo.

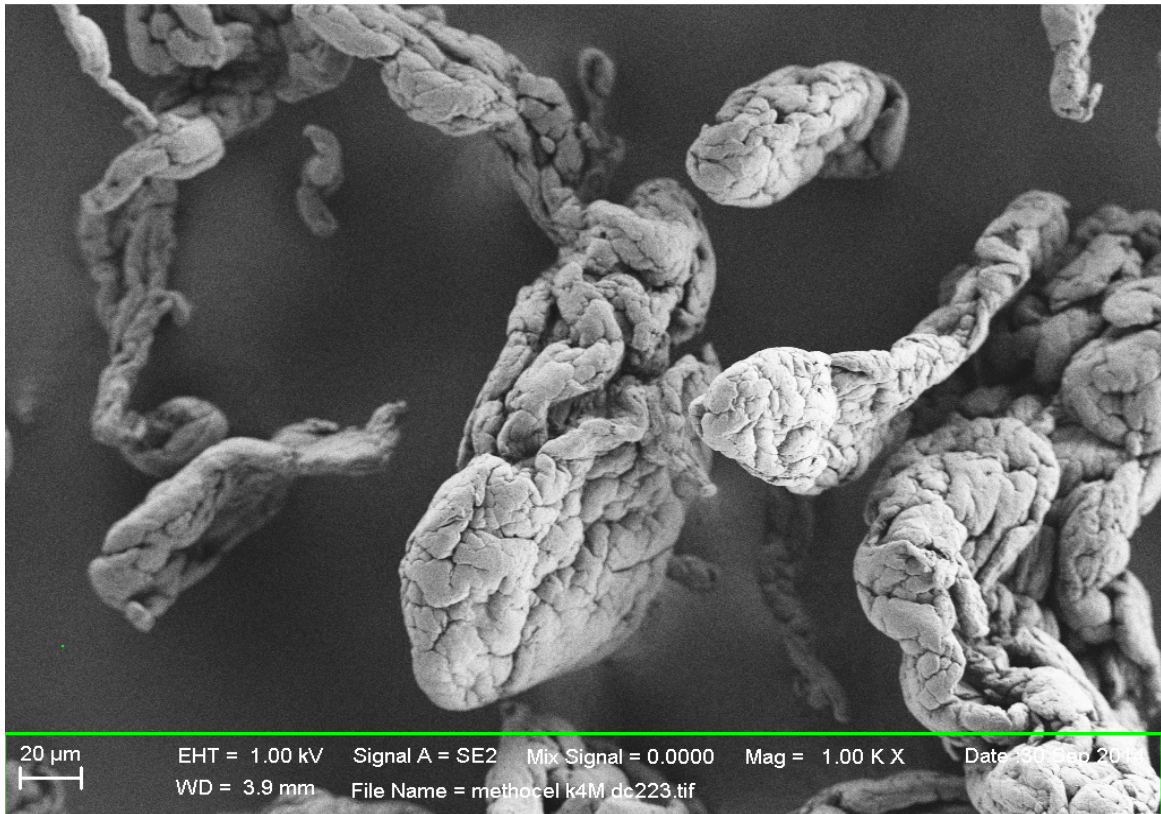


Slika 11: K100M DC2 pod 1000-kratno povečavo.



Slika 12: K4M B (CR tip) pod 1000-kratno povečavo.





Slika 13: K4M DC2 pod 1000-kratno povečavo.

Sejalna analiza je pokazala, da so delci DC2 večji od CR vrst. Slike elektronskega mikroskopa velike razlike niso pokazale. DC2 delci so bili bolj okrogli, medtem ko so bili delci CR bolj ploščati. Videli smo lahko tudi, da sta imeli DC2 vrsti manj zelo majhnih okrušenih delcev, kar je bil eden od vzrokov za večjo velikost delcev določeno pri sejalni analizi. Vidimo tudi, da so dimenzije delcev zelo odvisne od smeri, v kateri gledamo. Na sliki 10 je opazno, da so imeli nekateri delci tudi 5-10-krat večje dimenzije v eni smeri kot v drugi. Tak delec bo lahko pri sejalni analizi dal različne rezultate, odvisno od kota, pod katerim bo padel na sito. Običajno bolj igličasti delci prej ali slej padejo skozi sito po ozki stranici, zato za takšne delce s sejalno analizo običajno določimo manjšo velikost delcev, kar je bilo skladno tudi z našimi rezultati.

Iz slik 10-13 lahko vidimo, da so bili delci CR materialov bolj ploščati, nepravilnih oblik in so imeli grobo površino. Delci DC2 pa so imeli nagubane površine, ki so bile videti nekako zglajene v primerjavi s CR vrstami. Niso imeli več ostrih robov. Primerjava s slikami proizvajalca je sicer potrdila, da so DC delci bolj gladki, vendar so še vedno večinoma bolj podolgovati kot okrogli. Čeprav proizvajalec ne navaja, kako je dosegel gladkejšo teksturo DC2 delcev, lahko iz slik elektronskega mikroskopa sklepamo, da gre za vrsto mehanične obdelave, zelo verjetno termoplastične narave. Proizvajalec namreč zagotavlja, da se kemijsko DC2 vrste ne razlikujejo od CR vrst in so vse razlike zgolj posledice fizikalne obdelave. DC2 vrste HPMC so imele tudi manj majhnih delcev, kar je predhodno potrdila tudi sejalna analiza predstavljena na slikah 7 in 8.

### 4.1.3. Gostote in pretočne lastnosti

Določanje pretočnega časa čistih snovi nam ni dalo zadovoljivih podatkov niti za grobo oceno pretočnosti, saj so bili vsi HPMC nepretočni. Vse snovi so ostale v liju in so stekle šele ob zunanjih tresljajih, udarjanju s stekleno palčko ali pa sploh niso stekle. Večina snovi je stekla le iz ozkega dela lija, nato pa se ustvarila praznina zaradi toka le ob strani (angl. *ratholing*) ali pa so se je snov »luščila« po plasteh in nato zamašila spodnjo odprtino (slika 14). Ker nobena snov ni samostojno tekla, smo vsem pripisali neskončni pretočni čas.



Slika 14: Pojavi pri določanju pretočnega časa: »luščenje« po plasteh (levo) in odtekanje le ob strani (desno).

Iz določene zbite in nasipne gostote, smo izračunali CI in HR, nato pa s pomočjo tabele v Evropski farmakopeji opredelili pretočne lastnosti preiskovanih snovi. Ker oba indeksa kažeta isti rezultat, smo za prikaz izbrali le CI, ki je boljše razlikoval med snovmi. Rezultati so zbrani v Preglednici VI.

Preglednica VI: Čiste snovi - nasipna in zbita gostota, Carrov indeks, opredelitev pretočnosti po Evropski farmakopeji.

<b>Snov</b>	<b>Nasipna gostota (g/ml)</b>	<b>Zbita gostota (g/ml)</b>	<b>Carrov indeks (%)</b>	<b>Pretočnost po Eu. Ph. 8.0 (11)</b>
K100LV	0,324	0,519	37,6	Zelo, zelo slaba
K4M A	0,291	0,486	40,1	Zelo, zelo slaba
K4M B	0,311	0,502	38,0	Zelo, zelo slaba
K4M DC2	0,312	0,442	29,4	Slaba
K15M	0,298	0,493	39,6	Zelo, zelo slaba
K100M A	0,279	0,468	40,4	Zelo, zelo slaba
K100M B	0,297	0,481	38,3	Zelo, zelo slaba
K100M DC2	0,269	0,406	33,7	Zelo slaba

Največjo nasipno in zbito gostoto je imela snov K100LV z vrednostmi 0,324 in 0,519 g/ml, najmanjšo pa K100M DC2 z vrednostmi 0,269 in 0,406 g/ml. Vendar je pomembno predvsem razmerje med obema gostotama, čim manjša je razlika med njima, boljše pretočne lastnosti bo imel material. Majhna razlika namreč pomeni, da delci že pri nasutju zavzamejo volumen, ki je blizu zbitemu in se med delom ne bodo več prerazporejali zaradi zunanjih tresljajev. Gostote preiskovanih snovi so se večinoma dobro ujemale s specifikacijskimi vrednostmi predstavljenimi v Preglednici III, razen pri K100M DC2, ki je imel vrednosti nasipne in zbite gostote 0,269 in 0,406 g/ml, kar je bilo 0,05 g/ml manj od vrednosti navedenih v specifikacijah, kjer sta znašali vrednosti 0,31 in 0,46 g/ml (33).

Višje vrednosti Carrovega indeksa (CI) nakazujejo slabšo pretočnost. Vse CR preiskovane vrste HPMC so imele zelo, zelo slabe pretočne lastnosti, vrednosti CI so znašale med 37,6 in 40,4%. Primerjava DC2 tipov z ustreznim polimerom CR vrste, je pokazala izboljšane pretočne lastnosti DC2 polimerov. K4M B in K100M B imata namreč CI 38,0 in 38,3 %, medtem ko je vrednost CI za njuna DC2 para znašala 29,4 in 33,7%. Torej sta imela oba DC2 materiala tudi najboljšo pretočnost. Boljšo pretočnost DC2 vrst v primerjavi z ostalimi HPMC smo potrdili tudi pri merjenju pretočnega časa, pri katerem je bilo za tok prahov potrebnih manj zunanjih vplivov kot pri ostalih preiskovanih materialih. Vrednost CI je pri skoraj vseh materialih malo višja od vrednosti navedenih v specifikacijah, kjer znaša za DC2 vrste HPMC 30-31%, za ostale pa med 33 in 38%.

Pri pregledu delcev DC2 materialov z elektronskim mikroskopom, predstavljenim v poglavju 4.1.2 *Ocena morfologije delcev*, smo opazili manjši delež zelo drobnih delcev, ki je skupaj z bolj gladko površino vzrok boljše pretočnosti, ker taki delci lepše tečejo en ob drugem. Na slikah 10 in 12 smo lahko za obe CR vrsti videli, da sta močno nagnjeni k mehanskemu zagozdenju delcev, ki so bili že sami po sebi nepravilnih oblik, poleg tega pa so imeli še nazobčane površine, ki so še povečale zatikanje delcev med seboj, zaradi česar je material tudi slabše tekkel.

## 4.2. Vrednotenje zmesi za tabletiranje

Čistim HPMC smo dodali 1% ut/ut magnezijevega stearata, da smo dobili zmesi za tabletiranje. Pred stiskanjem smo jih hranili enako kot čiste snovi en dan v kontroliranih pogojih (43% zračna vlaga in sobna temperatura). Pred tabletiranjem smo jim ponovno določili parametre pretočnih lastnosti (pretočni čas, zbita in nasipna gostota, CI), ki smo jih primerjali z lastnostmi čistih snovi. Določili smo tudi pravo gostoto zmesi, ki smo jo potrebovali za Heckelovo analizo.

### 4.2.1. Pretočne lastnosti zmesi za tabletiranje

Rezultati nasipnih in zbitih gostot, CI in opredelitev pretočnosti ter vrednosti pretočnih časov določenih na zmesih za tabletiranje so zbrani v Preglednici VII. Glede na CI smo dodali tudi opredelitev pretočnosti po Evropski farmakopeji.

Preglednica VII: Nasipna in zbita gostota, Carrov indeks, opredelitev pretočnosti po Evropski farmakopeji zmesi za tabletiranje.

Zmes	Nasipna gostota (g/ml)	Zbita gostota (g/ml)	Carrov indeks (%)	Pretočnost po Eu. Ph. 8.0 (11)	Pretočni čas (s/100g)
K100LV	0,333	0,522	36,3	Zelo slaba	∞
K4M A	0,306	0,487	37,2	Zelo, zelo slaba	∞
K4M B	0,312	0,500	37,6	Zelo, zelo slaba	∞
K4M DC2	0,323	0,463	30,3	Slaba	11,0
K15M	0,302	0,492	38,5	Zelo, zelo slaba	∞
K100M A	0,300	0,474	36,6	Zelo slaba	∞
K100M B	0,300	0,489	38,7	Zelo, zelo slaba	∞
K100M DC2	0,274	0,417	34,3	Zelo slaba	12,0

Z dodatkom magnezijevega stearata smo pri meritvah pretočnega časa dobili konkretne vrednosti za DC2 materiala, ki sta edina tekla iz lija brez zunanjih vplivov - trkanja s stekleno palčko. Zmes K100M DC2 je imela vrednost pretočnega časa 12,0 s/100g, zmes K4M DC2 pa 11,0 s/100g. Časa sta se ujemala tudi z ostalimi parametri pretočnosti, ki so kazali, da ima K4M DC2 boljšo pretočnost od K100M DC2. Ostale zmesi so se podobno kot čiste snovi le delno posipale, stekle iz ozkega dela lija ali se luščile po plasteh, neenakomerno so stekle le ob zunanjih udarcih in tresljajih - iz česar jim lahko pripišemo le neskončni pretočni čas.

Tudi pri zmesih je imel največjo nasipno in zbito gostoto K100LV z vrednostmi 0,333 in 0,522 g/ml, najmanjšo pa K100M DC2 z vrednostmi 0,274 in 0,417 g/ml. Nasipne gostote zmesi so bile v povprečju za 0,009 g/ml večje od nasipnih gostot čistih snovi, saj prašni delci ob dodatku drsila zasedejo manjši volumen. Pri primerjavi vrednosti zbitih gostot v Preglednicah VI in VII pa smo

opazili, da so se le te pri nekaterih zmesih zvišale v primerjavi s čistimi snovmi, medtem ko so pri drugih ostale enake ali se celo zmanjšale. Pri K100M DC2 je vrednost zbite gostote zmesi za 0,011 g/ml večja od vrednosti čistega polimera, K4M B pa ima za 0,002 g/ml manjšo vrednost zbite gostote zmesi v primerjavi s čisto snovjo. Vpliv drsila na vrednosti zbitih gostot je torej majhen in nekonsistenten.

CI je imel tudi nekoliko nižje vrednosti pri večini zmesi, razlika med vrednostjo CI pred dodatkom drsila in po njem je med 0,4 in 2,9%, slednje je bilo izboljšanje pri K4M A. Pri zmesih K100M B, K100M DC2 in K4M DC2 pa so bile vrednosti CI za 0,4-0,9% višje kot pri čistih snoveh. Na splošno so razlike majhne in je mogoče predvsem povišanje CI in posledično nelogično poslabšanje pretočnih lastnosti pripisati predvsem nezanesljivosti določanja obeh gostot. Razkriva pa se tudi pomanjkljivost CI kot metode za določanje pretočnosti, saj smo ravno pri DC2 zmesih uspeli določiti pretočni čas, kar zagotovo kaže na izboljšanje pretočnosti po dodatku drsila, čeprav CI tega ni potrdil oz. je z 0,6 in 0,9% višjo vrednostjo za K100M DC2 in K4M DC2 celo kazal na slabše pretočne lastnosti. Če bi torej upoštevali le CI, bi prišli do zavajajočega zaključka o poslabšanju pretočnosti kljub jasno vidnemu izboljšanju pri eksperimentalnem delu, ključno je torej kritično vrednotenje rezultatov in upoštevanje vseh parametrov.

Dodatek magnezijevega stearata ni bistveno spremenil pretočnih lastnosti proučevanih HPMC, ki so ohranile enako pretočnost ali pa se je le-ta minimalno izboljšala. Pretočni čas je potrdil, da imata DC2 tipa boljše pretočne lastnosti od ostalih HPMC.

#### 4.2.2. Prava gostota

Podatek o pravi gostoti zmesi za tabletiranje smo potrebovali v nadaljevanju pri Heckelovi analizi, hkrati pa sta rezultat in njegova primerjava s specifikacijami podala informacijo, da so naša testiranja ustrezna. Prave gostote vseh snovi so bile med seboj zelo podobne in so znašale od 1,321 do 1,339 g/ml. Vrednosti so si tako blizu, da lahko rečemo, da so prave gostote vseh HPMC enake in primerljive. Čeprav so bili naši rezultati pridobljeni na zmesih HPMC in magnezijevega stearata, so omogočali zadovoljivo primerjavo s pravo gostoto čiste HPMC, ki znaša 1,326 g/ml (26).

Preglednica VIII: Rezultati merjenja prave gostote.

Zmes	Prava gostota (g/ml)	Zmes	Prava gostota (g/ml)
K100LV	1,329	K100M DC2	1,330
K15M	1,321	K4M A	1,332
K100M A	1,327	K4M B	1,339
K100M B	1,331	K4M DC2	1,330

### 4.3. Vrednotenje tablet

#### 4.3.1. Heckelova analiza

Vrednotenje stisljivosti delimo na vrednotenje kompresibilnosti in vrednotenje kompaktilnosti. Farmakopeja ne predpisuje metode za določanje stisljivostnih lastnosti. Za oceno kompresibilnih značilnosti HPMC smo izbrali dva modela: Heckelovega in Walkerjevega. Študijo kompresibilnosti smo izvedli z izven-matrično metodo, torej smo izdelanim tabletam določali parametre za izračun podatkov 24 ur po tabletiranju. Pri Heckelovi analizi smo iz dimenzij tablet, njihove mase in prave gostote izračunali poroznost tablet in narisali graf odvisnosti negativnega logaritma poroznosti od tlaka stiskanja. Nato smo iz naraščajočega dela grafa z linearno regresijo določili Heckelov koeficient ( $K$ ), potem pa še mejni tlak plastične deformacije ( $P_y$ ), ki je njegova obratno sorazmerna vrednost. Tako dobljeni  $K$  in  $P_y$  sta merili plastičnosti zmesi za tabletiranje. Zelo plastične snovi imajo visok  $K$  in nizek  $P_y$ , nizko plastične pa nizek  $K$  in visok  $P_y$ .

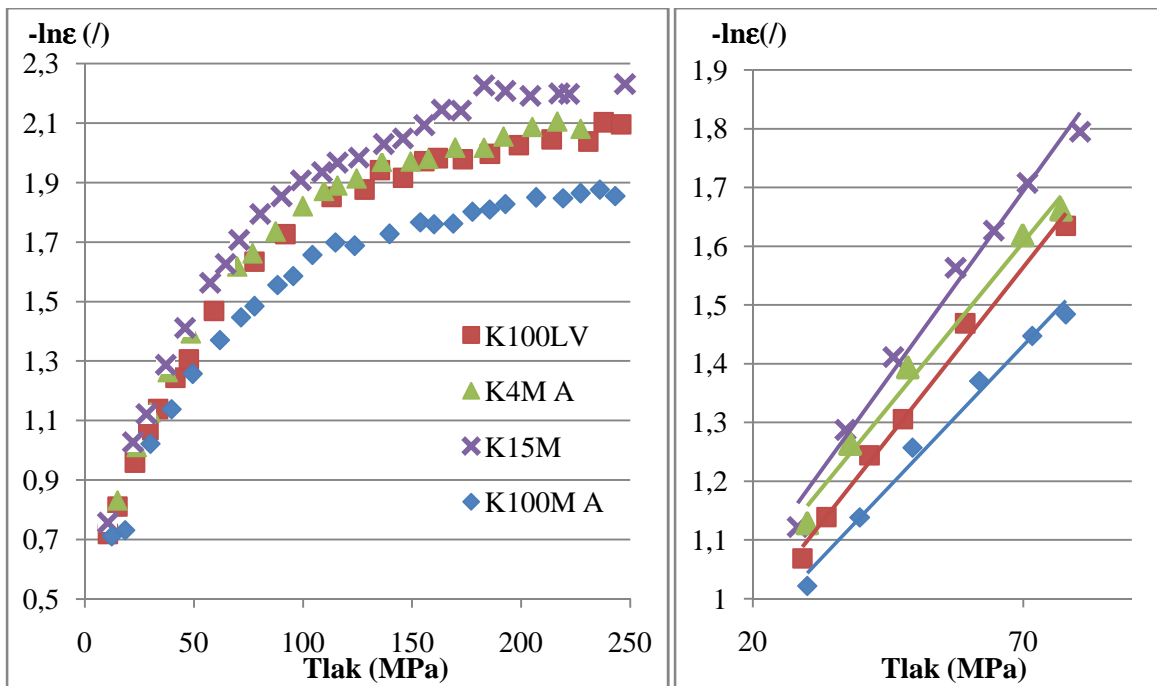
Preglednica IX: Heckelov koeficient in mejni tlak plastične deformacije proučevanih HPMC snovi.

Snov	Heckelov koeficient - $K \times 10^3 (\text{MPa}^{-1})$	* $R^2$	**N	Mejni tlak plastične deformacije - $P_y$ (MPa)
K100LV	11,67	0,992	6	85,7
K4M A	11,25	0,988	5	88,9
K4M B	11,12	0,998	5	89,9
K4M DC2	10,56	0,995	5	94,7
K15M	12,73	0,987	7	78,6
K100M A	9,71	0,988	6	103,0
K100M B	10,59	0,991	6	94,4
K100M DC2	10,31	0,995	6	97,0

\* Koeficient determinacije

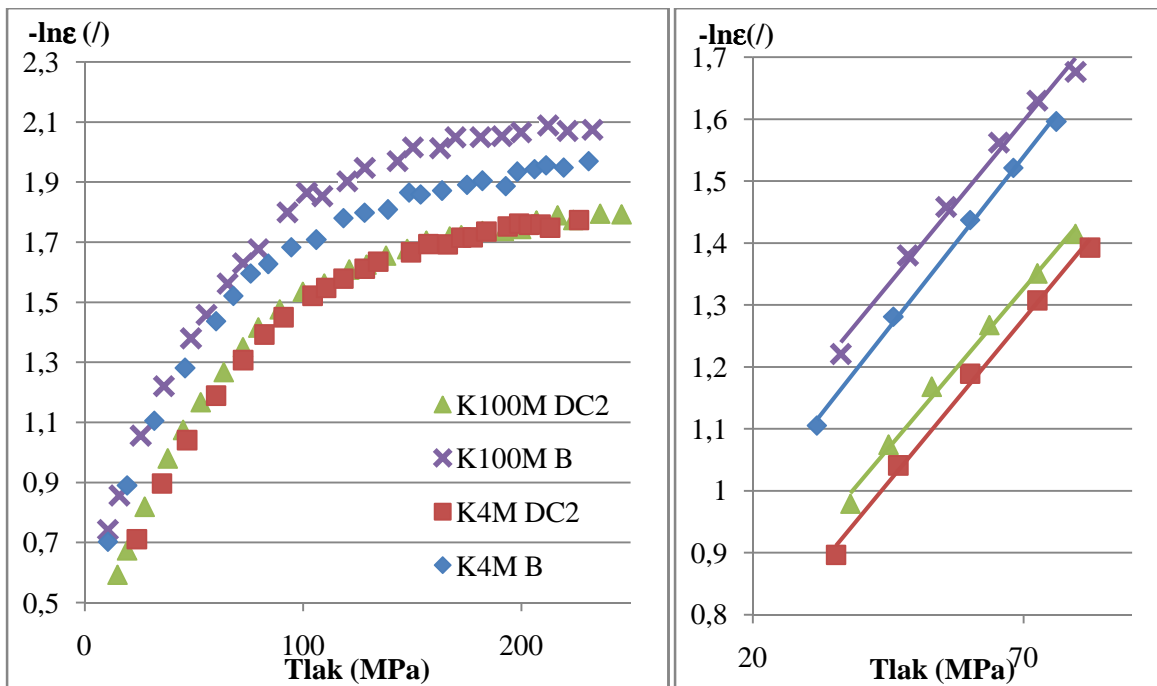
\*\*Število točk linearne regresije

Višji kot je Heckelov koeficient, nižji je mejni tlak plastične deformacije, kar pomeni, da se snov že pri nižji obremenitvi plastično deformira. Glede na Heckelov koeficient je bil vrstni red naraščajoče plastičnosti za preiskovane HPMC sledeč: K100M A < K100M DC2  $\approx$  K4M DC2  $\approx$  K100M B < K4M B  $\approx$  K4M A < K100LV < K15M. Razlike so bile sicer majhne, najnižja vrednost  $K$  je znašala za K100M A 9,71, najvišja pa je bila 12,73  $\times 10^3 \text{ MPa}^{-1}$  za K15M. Tudi razlika med najvišjim in najnižjim  $P_y$  je bila le okrog 25 MPa. Visoka vrednost koeficienta determinacije ( $>0,987$ ) je kazala na dobro ujemanje linearne premice z eksperimentalnimi podatki.



Slika 15: Levo: Heckelov profil za štiri različne molske mase; desno: povečan strmi del profila, na katerem smo z linearno regresijo določali Heckelov koeficient (tlačno območje 28-80 MPa).

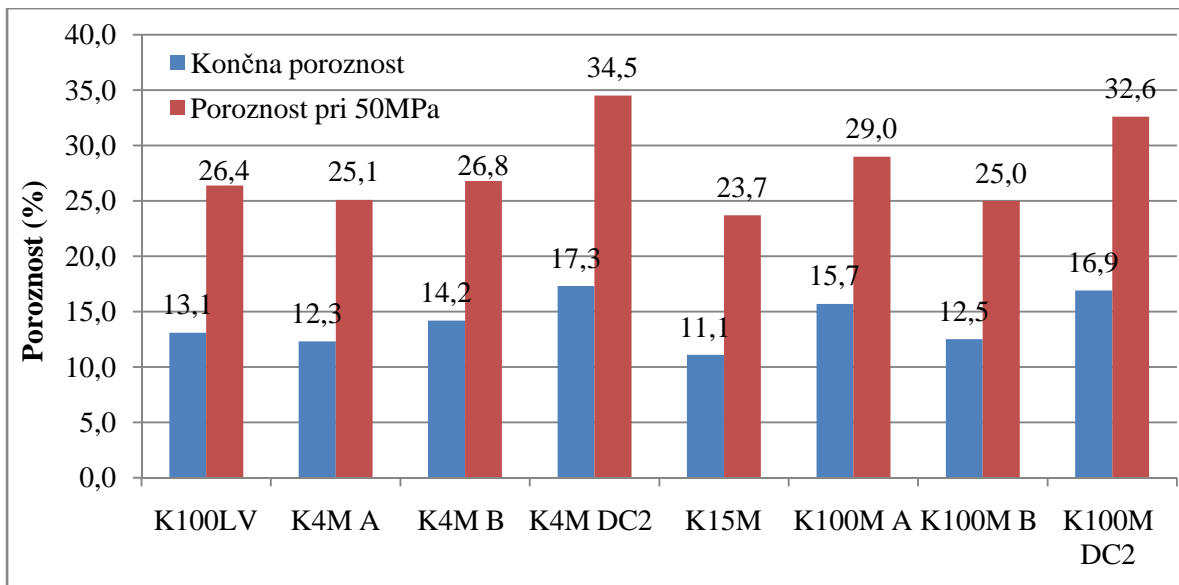
Heckelove profile na sliki 15 levo lahko razdelimo na dva dela, sprva je krivulja strmo in linearno naraščala, nato pa se je pri tlaku 80-90 MPa začela ukrivljati in izravnala v še en linearen, a bistveno bolj položen odsek. V prvem strmem delu je potekala obsežna plastična deformacija, zato se je poroznost hitro zmanjševala. Pri tlaku preloma in višjih tlakih pa se je poroznost začela približevati zelo nizkim vrednostim, zato se je material deformiral počasneje, kar je razvidno iz položnega dela profila. Iz slike 15 je razvidno tudi, da so nakloni premic precej vzporedni, kar se je odražalo tudi v majhnih razlikah v Heckelovih koeficientih. Nato so se grafi razdelili v območju ukrivljanja, to je od tlaka 80 do 120 MPa, proti različno visokim končnim vrednostim poroznosti. Vidimo tudi, da se je krivulja K100LV v celotnem tlačnem območju zelo prekrivala s K4M krivuljo. Slika 15 desno prikazuje povečave Heckelovih profilov v tlačnem območju 28-80 MPa. Potrjuje podobnost naklonov, kljub temu se profili med seboj niso prekrivali popolnoma. Nekateri HPMC so imeli profil premaknjen k višjim vrednostim negativnega logaritma poroznosti (npr. K15M), drugi k nižjim (npr. K100M). Višja končna vrednost negativnega logaritma poroznosti K15M je pomenila nižjo končno poroznost.



Slika 16: Levo: Heckelov profil za DC2 materiala in ustrezna para CR polimerov; desno: povečan strmi del profila, na katerem smo z linearno regresijo določali Heckelov koeficient (tlačno območje 31-82 MPa).

Pri primerjavi Heckelovega profila za DC2 materiale z ustreznim parom predstavljenim na sliki 16 smo opazili, da sta imela CR materiala nižjo poroznost skozi celoten tlak stiskanja in tudi nižjo končno poroznost. Vidno je, da sta bili krivulji obeh materialov za direktno tabletiranje pomaknjeni navzdol k vrednostim višje poroznosti. Nakloni premic v strmih delu grafa (slika 16 desno) so zelo vzporedni, vendar smo pri primerjavi krivulj CR in DC2 tipov opazili večji razmak med premicami kot pri primerjavi Heckelovih profilov različnih molskih mas na sliki 15. Zanimivo je tudi, da sta se krivulji obeh DC2 tipov v celotnem območju stiskanja tudi skoraj popolnoma prekrivali, medtem ko sta se profila CR tipov v območju ukrivljanja med 80 in 120 MPa razdelila proti različnim vrednostim končne poroznosti.





Slika 17: Končna poroznost tablet (pri 200-220 MPa) in poroznost pri 50 MPa.

Poroznost tablet smo določevali tabletam po povrnitvi elastične deformacije. Med stiskanjem pri visokih tlakih naj bi poroznost dosegla vrednosti blizu nič, vendar se po elastični relaksaciji ponovno zviša. Določanje poroznosti pri 50 MPa smo izbrali, ker je bil takrat proces deformacije približno na polovici in je pri tem tlaku potekala intenzivna deformacija. Za končno poroznost pa smo vzeli povprečno vrednost 2 ali 3 točk, ki so se nahajale znotraj tlačnega intervala stiskanja 200-220 MPa. Končne vrednosti poroznosti vseh HPMC so bile za polovico nižje od vrednosti pri tlaku 50 MPa, kjer smo poroznost določali iz enačbe premice. Najvišjo končno poroznost sta imela oba materiala za direktno stiskanje K4M DC2 in K100M DC 2 z vrednostmi 34,5 in 32,6%. Sledi K100M A z vrednostjo 29,0%, nato pa še K4M B, K100LV, K4M A in K100M B z vrednostmi med 25,0 in 26,8%. Najnižjo vrednost poroznosti, tako končne kot tiste določene pri 50 MPa, pa je imel K15M, kar je pokazala že Heckelova krivulja na sliki 15 z najvišjimi vrednostmi v območju visokih tlakov (>150 MPa). Višje vrednosti poroznosti DC2 materialov skupaj z višjimi vrednostmi Heckelovih koeficientov kažejo na nekoliko slabšo kompresibilnost in višji delež nezaželene elastične deformacije pri teh polimerih.

### 4.3.2. Walkerjeva analiza

Kompresibilnost smo opredelili tudi prek zmanjševanja specifičnega volumna ali Walkerjeve analize. Najprej smo iz dimenzij tablet in njihovih mas določili specifični volumen ( $V_{sp}$ ) in narisali graf odvisnosti tega od logaritma tlaka stiskanja. Iz začetnega padajočega dela smo določili naklon premice, ki je predstavljal Walkerjev koeficient ( $w'$ ). Če  $w'$  pomnožimo s faktorjem 100, dobimo vrednost zmanjšanja specifičnega volumna v odstotkih pri 10-kratnem povečanju tlaka. Podobno kot Heckelov je tudi Walkerjev koeficient merilo za plastičnost preiskovane zmesi za tabletiranje. Visok  $w'$  je značilen za visoko plastične zmesi, nizek pa za zmesi, ki se težko plastično deformirajo. Za primerljivost rezultatov smo izbrali območje, v katerem smo določali Heckelov koeficient - uporabili smo tlačni interval 30-80 MPa. Visok koeficient determinacije ( $>0,985$ ) je kazal na dobro ujemanje regresijske premice s točkami, iz katerih je bila določena.

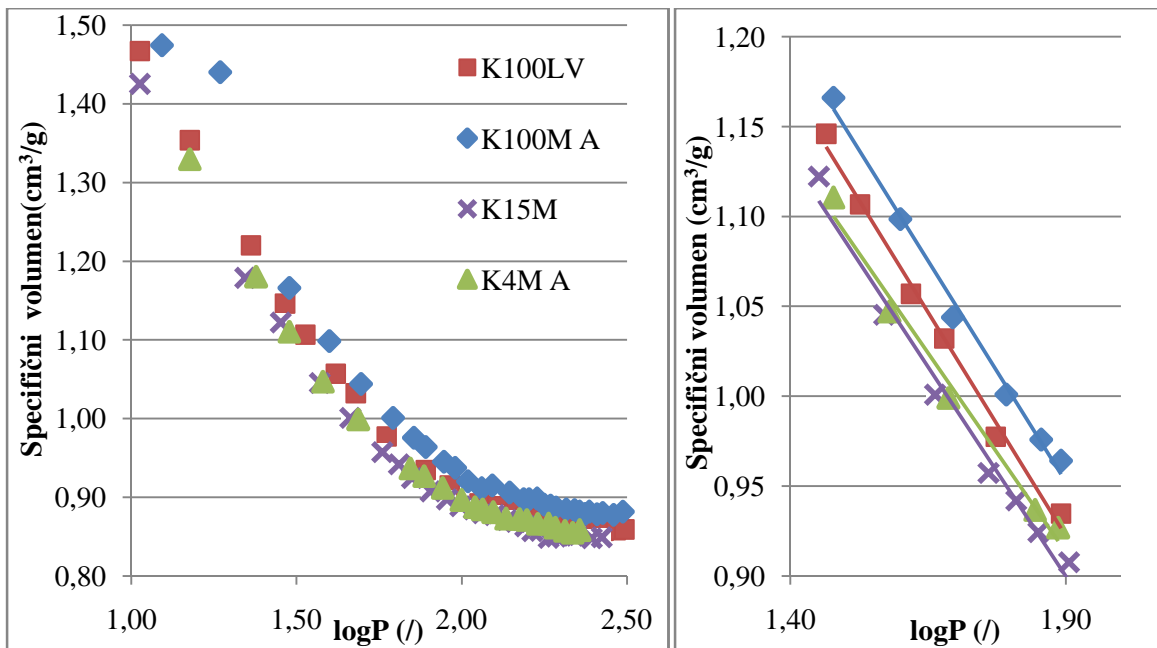
Preglednica X: Rezultati Walkerjeve analize proučevanih HPMC snovi.

Material	Walkerjev koeficient - $w'$ (%)	* $R^2$	**N
K100LV	49,8	0,993	6
K4M A	44,3	0,987	5
K4M B	47,8	0,998	5
K4M DC2	73,6	0,993	5
K15M	46,6	0,985	7
K100M A	49,2	0,993	6
K100M B	41,8	0,993	6
K100M DC2	64,7	0,992	6

\* Koeficient determinacije

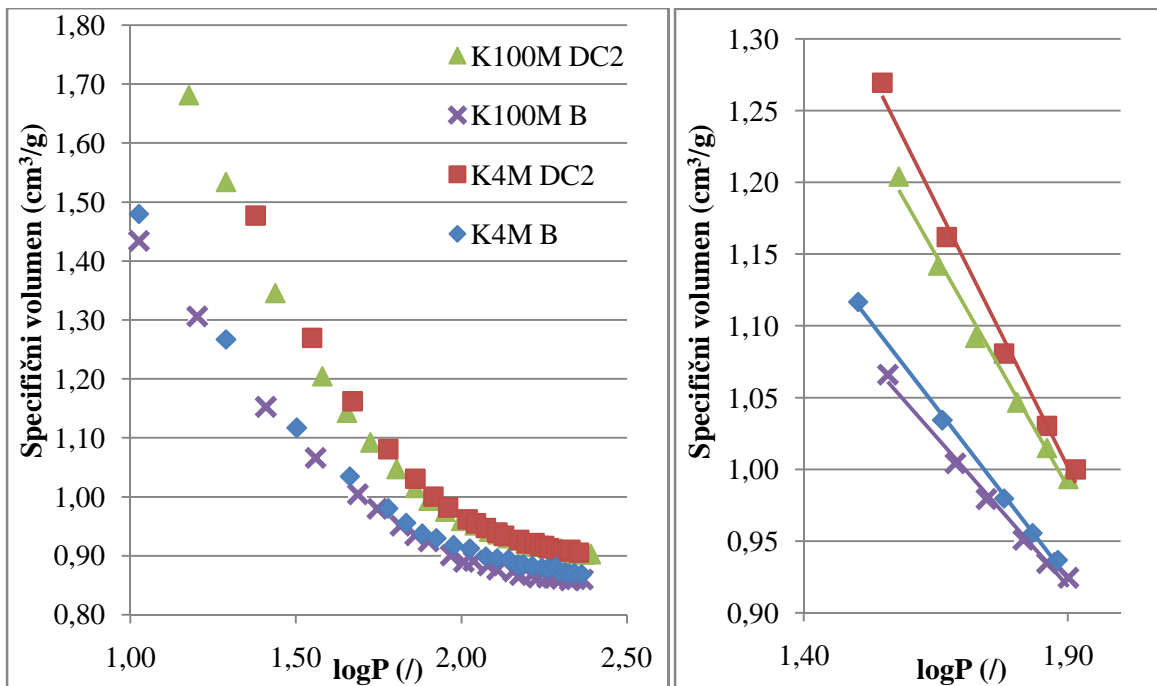
\*\*Število točk linearne regresije

Glede na  $w'$  sta največjo plastičnost izkazovala oba DC2 materiala z vrednostmi 73,6% pri K4M DC2 in 64,7% pri K100M DC2. Plastičnost je nato padala, DC2 tipoma so sledili K100LV, K100M A, K4M B in K15M, pri katerih se je specifični volumen tablete ob 10-kratnem povečanju tlaka zmanjšal za 46,6 do 49,8 %. Najslabšo plastičnost sta glede na Walkerjevo analizo izkazovala K4M A in K100M B z vrednostjo 44,3 in 41,8%.



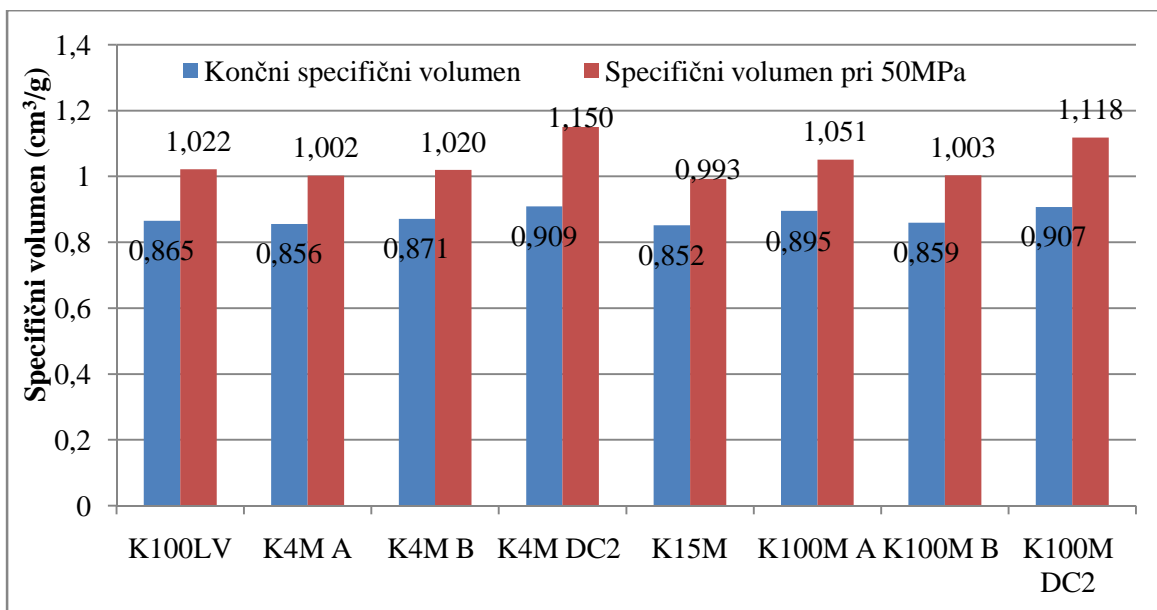
Slika 18: Levo: Walkerjev profil za štiri različne molske mase; desno: povečan strmi del profila, na katerem smo z linearno regresijo določali Walkerjev koeficient (tlačno območje 28-80 MPa).

Razlika med Walkerjevimi koeficienti je bila sicer večja kot med Heckelovimi, vendar so se krivulje pri grafičnem prikazu bolj prekrivale, zgolj vizualna ocena torej ne zadošča za oceno kompresibilnosti. Slika 18 levo prikazuje Walkerjeve profile za različne molske mase proučevanih HPMC polimerov. Vse štiri krivulje imajo zelo podobno obliko. Specifični volumen je do tlaka stiskanja okrog 80-90 MPa ( $\log P$  1,90-1,95) padal linearno, hitro in strmo, potem se je profil »prelomil« in nadaljeval v drugi bistveno bolj položen linearni del. Razlog temu je enak kot pri Heckelovem modelu, kjer smo prav tako opazili prelom pri tlakih nad 80-90 MPa, saj je približevanje ničelni poroznosti onemogočalo učinkovito plastično deformacijo. Večina plastične deformacije je torej potekla v območju od 30 do 80 MPa, zato smo tudi tu izbrali enak tlačni interval za interpretacijo Walkerjeve analize. Slika 18 desno kaže, da so bili tudi nakloni premic podobni, kar smo opazili že pri vrednostih  $w'$ , ki so bile znotraj območja od 44,3 do 49,8% za vse štiri HPMC predstavljene na sliki 18. Za krivuljo K100M A je bilo značilno tudi, da ima nekoliko višji končni specifični volumen, kar se je ujemalo z opažanjem na Heckelovem profilu o višji končni poroznosti tega materiala.



Slika 19: Levo: Walkerjev profil za DC2 materiala in ustrezna para CR polimerov; desno: povečan strmi del profila, na katerem smo z linearno regresijo določali Walkerjev koeficient (tlačno območje 31-82 MPa).

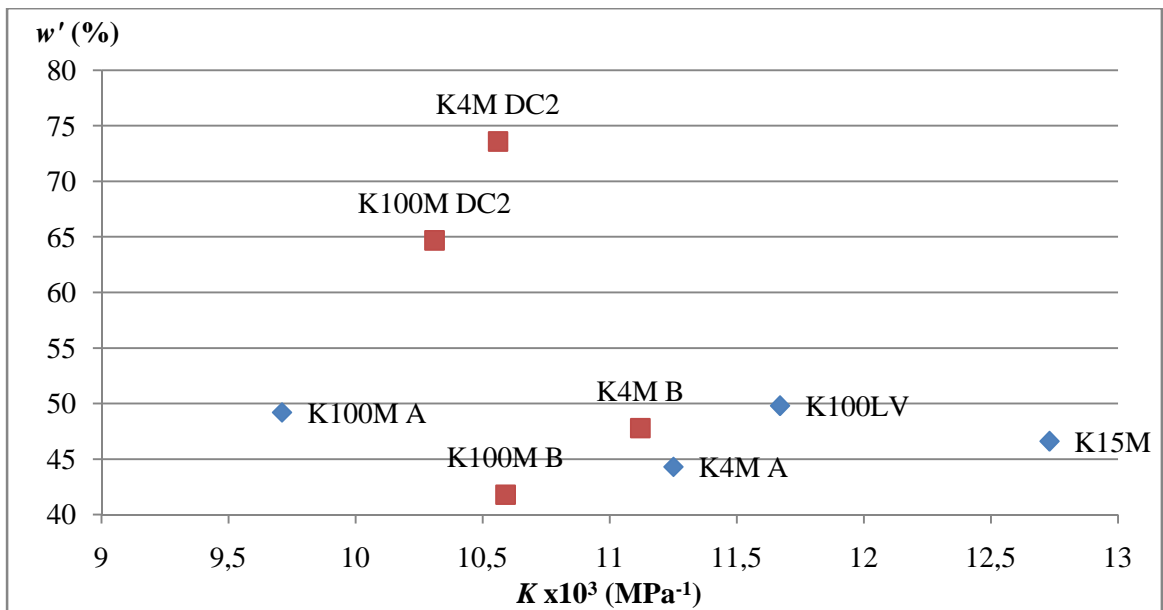
Na sliki 19 levo je prikazana primerjava med CR in DC2 tipoma. Vidno je dobro prekrivanje Walkerjevih profilov obeh CR tipov med seboj in obeh DC2 tipov med seboj. Hkrati je opazna tudi velika razlika med CR in DC2 profiloma. Naklon obeh DC2 materialov je bil strmejši, krivulji sta imeli skozi celoten profil višje vrednosti specifičnega volumna in tudi višje vrednosti končnega specifičnega volumna (slika 20), kar je kazalo hkrati na boljšo in slabšo kompresibilnost v primerjavi s CR krivuljama. Višja vrednost Walkerjevega koeficienta DC2 tipov naj bi bila posledica večje plastične deformacije, vendar je po drugi strani višja vrednost končnega specifičnega volumna pomenila, da se je snov stisnila v manjši meri kot CR vrste HPMC.



Slika 20: Končni specifični volumen tablet (200-220 MPa) in pri specifični volumen pri 50 MPa.

Tudi pri Walkerjevi analizi smo določili  $V_{sp}$  pri tlaku 50 MPa in končni  $V_{sp}$  (pri tlaku 200-220 MPa). Podobno kot končno poroznost pri Heckelovem modelu smo ta parameter uporabili kot merilo stisljivosti zmesi za tabletiranje. Končni specifični volumen je bil z vrednostmi 1,118 in 1,150 cm<sup>3</sup>/g največji za K100M DC2 in K4M DC2. Sledili so K100M A, K100LV, K4M B s končnim  $V_{sp}$  med 1,020 in 1,051 cm<sup>3</sup>/g, še manjši volumen pa so imeli K100M B, K4M A in K15M, pri slednjem je končni specifični volumen tablete znašal le 0,993 cm<sup>3</sup>/g. Vrstni red snovi glede na končni specifični volumen se je popolnoma ujemal z vrstnim redom materialov glede na končno poroznost. Razlika med  $V_{sp}$  pri 50 MPa in končnim  $V_{sp}$  ni bila tako velika, kot je bila pri poroznosti. Vrednosti  $V_{sp}$  sta se razlikovali za približno 0,150 cm<sup>3</sup>/g pri večini snovi, razen za K4M DC2 in K100M DC2, kjer sta razliki znašali 0,241 in 0,211 cm<sup>3</sup>/g.

Pri določanju kompresibilnosti z Walkerjevim modelom je bil vrstni red plastičnosti drugačen kot pri Heckelovem modelu. Kot najbolj plastična sta se namreč izkazala K4M DC2 in K100M DC2, ki sta po Heckelu imela nizko plastičnost. Sledila sta K100LV in K100M A, slednji je bil najmanj kompresibilen glede na Heckelov koeficient. Ravno obratno pa je pri K15M, ki je imel najvišji Heckelov koeficient, po drugi strani pa je bil glede na Walkerjev koeficient med manj plastičnimi HPMC polimeri. Slika 21 prikazuje medsebojno odvisnost Walkerjevega in Heckelovega koeficienta, iz katere je vidna izrazita raztresenost rezultatov, ki je onemogočala iskanje jasnega odnosa med parametroma, ki oba sicer vrednotita kompresibilnost oz. plastičnost stiskane zmesi.

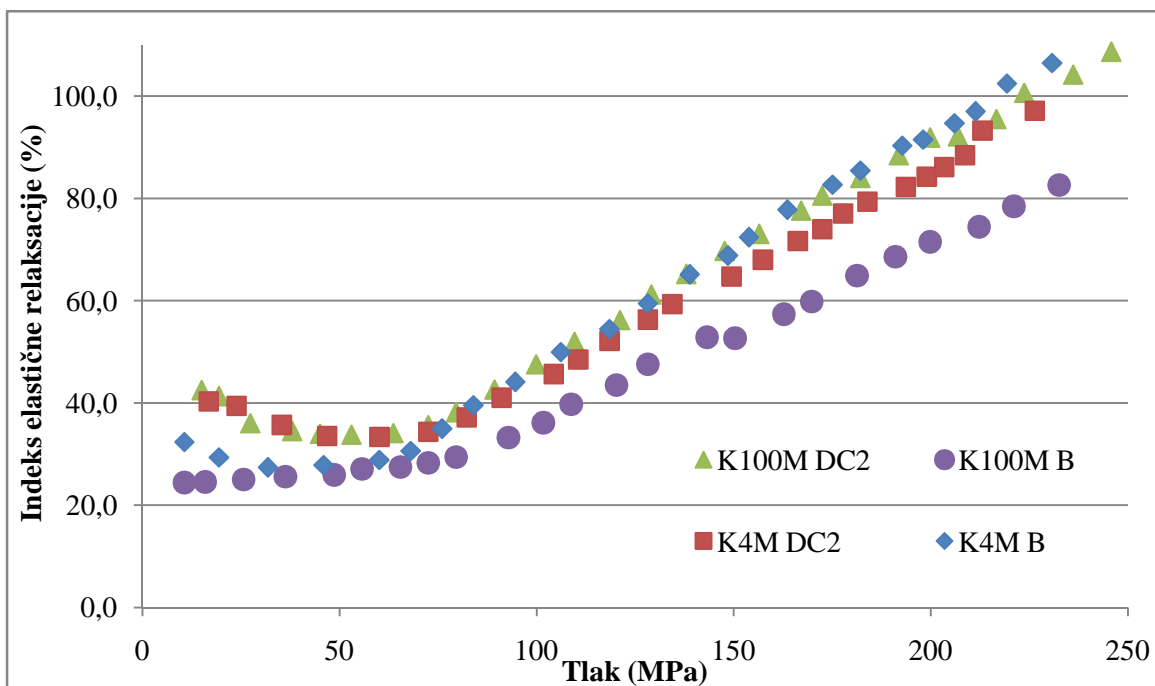


Slika 21: Medsebojna primerjava Heckelovega in Walkerjeva koeficienta analiziranih vzorcev HPMC.

Glede na nasprotujoče si rezultate Heckelovega in Walkerjevega koeficienta ter velike razpršenosti točk na sliki 21, lahko sklepamo, da imajo HPMC polimeri kompleksen mehanizem stiskanja. Oba modela sta imela podobne koeficiente determinacije, kar je kazalo na dobro ujemanje rezultatov z modelom. Walkerjev koeficient je nekoliko bolje razlikoval med posameznimi snovmi, vendar je dal nasprotujoče rezultate kot ostali parametri stiskanja. DC2 vrsti sta imeli namreč najvišjo plastičnost glede na  $w'$ , medtem ko je Heckelov koeficient kazal, da se ti materiali najslabše plastično deformirajo, kar kažejo tudi najvišje vrednosti končne poroznosti, specifičnega volumna in mejnega tlaka plastične deformacije.

### 4.3.3. Indeks elastične relaksacije

Za opredelitev elastičnih lastnosti snovi smo izbrali indeks elastične relaksacije (ER), ki iz višine oz. debeline tablete hitro poda osnovno informacijo o elastičnosti materiala. Pri vrednotenju smo upoštevali le elastično relaksacijo v aksialni smeri, zanemarili pa smo radialno relaksacijo, ki je mnogo manjša tudi zaradi načina tabletiranja, pri katerem sila na tableto deluje predvsem v navpični smeri, zato se v tej smeri tudi povrne večina elastične deformacije.



Slika 22: Indeks elastične relaksacije v odvisnosti od tlaka stiskanja.

Pri risanju grafa odvisnosti elastične relaksacije od tlaka (slika 22) smo opazili, da je bila krivulja v začetnem delu bolj ali manj vodoravna, nato pa se je pri tlaku okrog 80-90 MPa ukrivila in začela linearno naraščati. Ko smo primerjali graf s Heckelovim in Walkerjevim profilom, smo opazili, da se je ukrivitev zgodila pri istem tlaku, kot sta se oba profila značilno prelomila in se je plastična deformacija zaključila. Pri nadaljnjem večanju sile stiskanja se je energija torej prenašala le v obliki elastične deformacije pečatov in tabletirke, kar se je odraža na grafu indeksa elastične relaksacije kot linearno naraščanje krivulje. Za primerjavo elastičnosti materialov smo izračunali povprečno vrednost ER (preglednica XI) le iz začetnega konstantnega dela. Pri tem smo prvih nekaj začetnih točk, ki so bile običajno višje, zanemarili, saj je bilo natančno merjenje dimenzij teh tablet oteženo zaradi njihove krhkosti in majhne trdnosti. Pri materialih za direktno stiskanje se je zgodilo, da se je prva tableta zdrobila že pri merjenju premera. Pri določanju števila točk, iz katerih smo izračunali povprečne ER, smo pazili, da so bile točke v konstantnem delu grafa. Tlačno območje preden je krivulja začela naraščati je bilo med 20 in 85 MPa in se je ujemalo z območjem določanja Heckelovega in Walkerjevega koeficienta.

Preglednica XI: Indeks elastične relaksacije za proučevane HPMC zmesi.

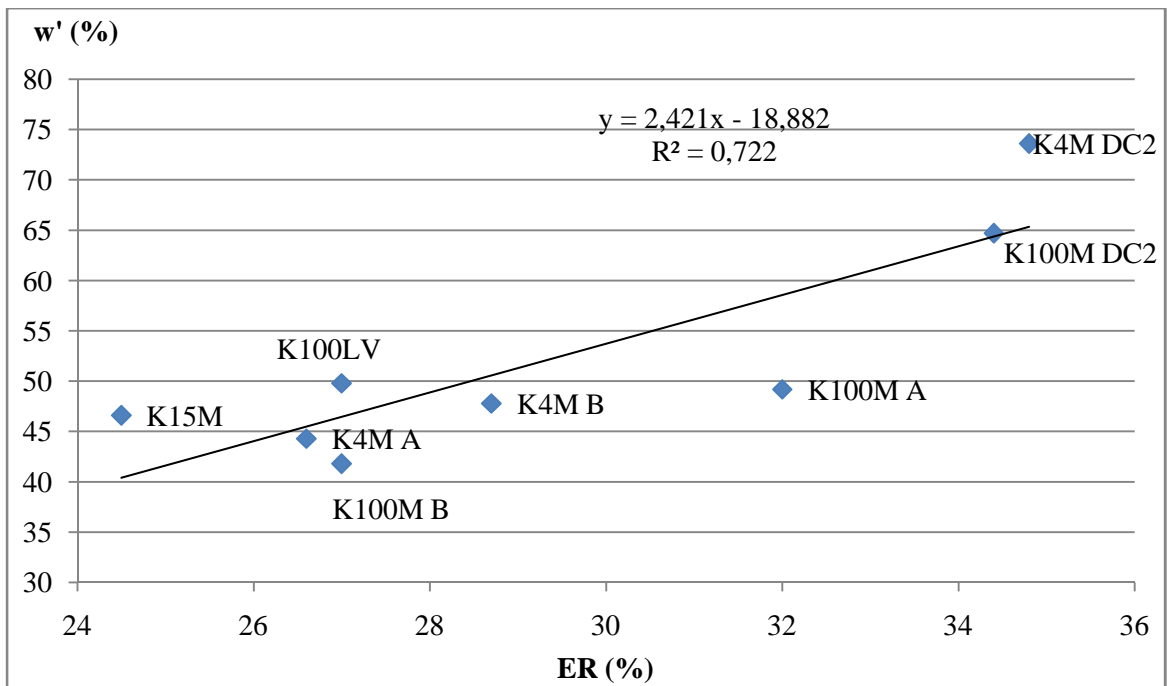
Material	Indeks elastične relaksacije - ER (%)	Tlačno območje (MPa)	*N
K100LV	27,0	22-77	7
K4M A	26,6	30-76	5
K4M B	28,7	31-68	4
K4M DC2	34,8	35-82	5
K15M	24,5	22-70	7
K100M A	32,0	30-77	6
K100M B	27,0	25-79	7
K100M DC2	34,4	38-72	5

\*N - število točk za določanje ER

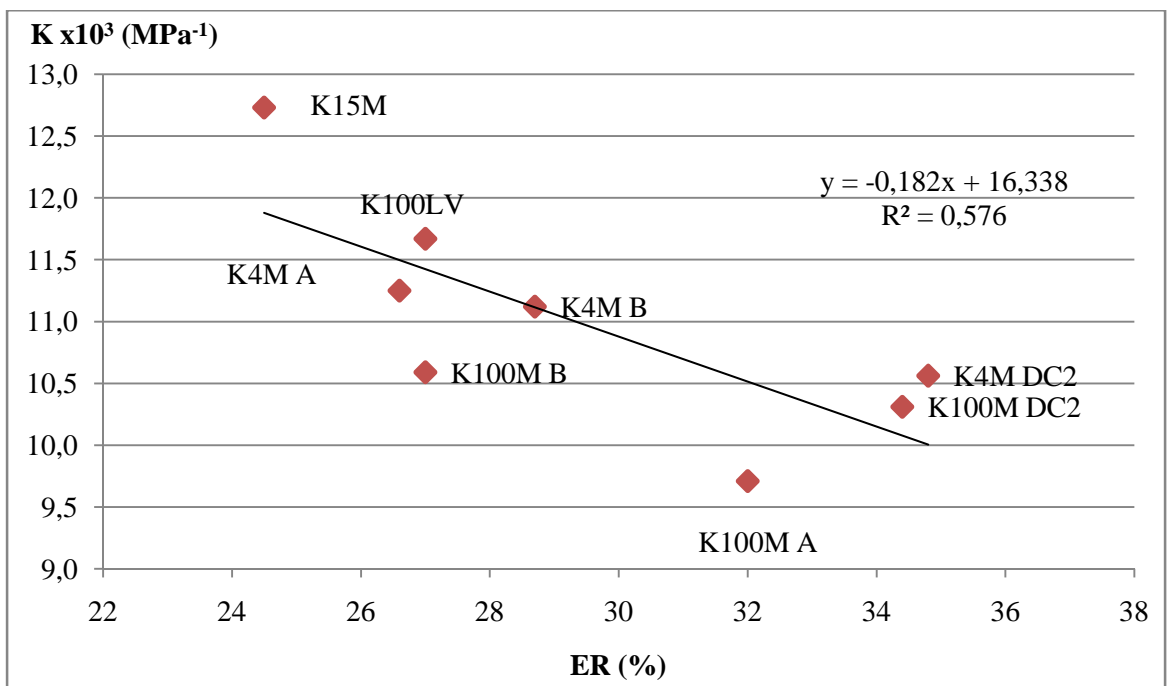
Najvišje povprečne vrednosti ER sta imela K4M DC2 (34,8%) in K100M DC2 (34,4%), kar pomeni, da sta bila ta dva polimera najbolj elastična. Le to se je ujemalo tudi z rezultati o največji končni poroznosti in specifičnem volumnu. Rezultati so pokazali, da sta imela DC2 materiali večji delež elastične deformacije kot ostale snovi. Precej visoke ER sta imela tudi K100M A in K4M B z vrednostmi 32,0 in 28,7%, sledili so K4M A, K100M B in K100LV, pri katerih je bil ER okrog 27%, najmanjši ER pa je znašal 24,5% in je pripadal K15M, ki je izkazoval tudi najnižje vrednosti poroznosti in specifičnega volumna.

Primerjali smo tudi odnos med obema koeficientoma kompresibilnosti in ER. Zanimalo nas je, ali obstaja povezava med elastičnostjo in kompresibilnimi lastnostmi. Slika 23 prikazuje odvisnost Walkerjevega koeficienta od indeksa elastične relaksacije, viden je naraščajoč trend - večji kot je ER, večji je Walkerjev koeficient, kar je pomenilo, da so imele bolj plastične snovi tudi večji delež elastične deformacije. Graf odvisnosti Heckelovega koeficienta od elastične relaksacije na sliki 24 pa prikazuje nasprotni trend, višji kot je ER, nižji je Heckelov koeficient, kar pomeni, da so imeli materiali z bolj elastičnimi lastnostmi slabšo sposobnost plastične deformacije. Nasprotujoča si korelacija indeksa ER z obema koeficientoma kompresibilnosti je skladna z nasprotujočimi rezultati Heckelove in Walkerjeve analize. Rezultati so bili tudi zelo razpršeni, koeficient determinacije je znašal 0,722 za odnos med  $w'$  in ER, medtem ko je bila njegova vrednost za odnos med  $K$  in ER še nižja, znašala je le 0,576, kar kaže na nizko stopnjo korelacije med parametroma.





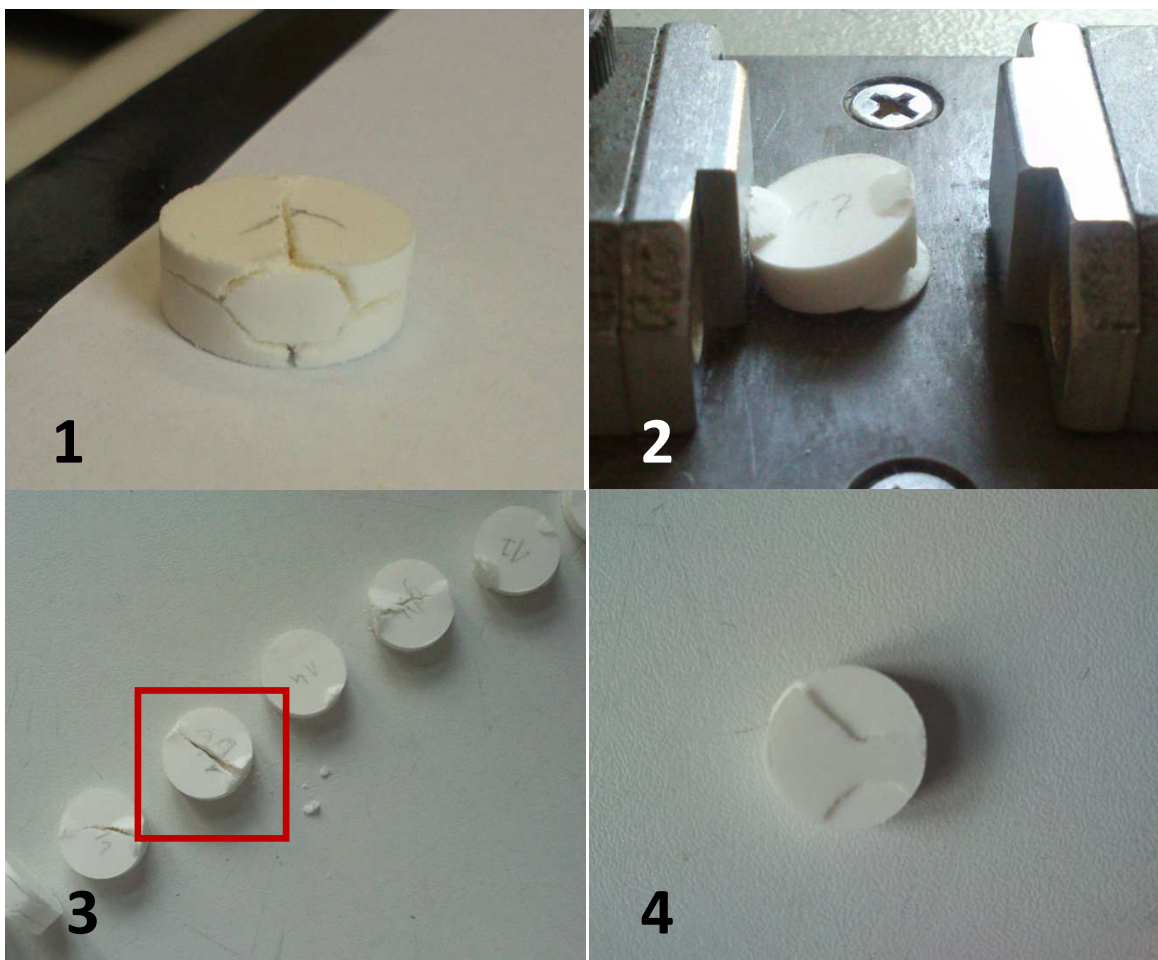
Slika 23: Odvisnost Walkerjevega koeficienta od indeksa elastične relaksacije.



Slika 24: Odvisnost Heckelovega koeficienta od indeksa elastične relaksacije.

#### 4.3.4. Vrednotenje kompaktilnosti

Sposobnost materialov, da tvorijo mehansko čvrste kompakte, smo določali prek merjenja trdnosti. Določali smo silo potrebno za lom tablete in nato opredelili natezno trdnost ( $\sigma$ ) tablet po enačbi 5. Graf odvisnosti  $\sigma$  od tlaka stiskanja imenujemo kompaktilnostni profil, kateremu smo določili naklon naraščajočega dela z linearno regresijo. Koeficient determinacije je bil za vse zmesi  $>0,982$ , kar kaže na dobro ujemanje premice z izbranimi točkami. Podatek o naklonu kompaktilnostnega profila sicer daje informacijo o stopnji naraščanja natezne trdnosti, vendar ni vedno dovolj za opredelitev kompaktilnosti, zato smo dodatno določili še vrednost  $\sigma$  pri 50MPa. Pri laboratorijskem delu smo opazili dva glavna načina loma tablet: »pravi« lom, pri katerem so tablete vidno počile v smeri delovanja sile in »laminacijski« lom, pri katerem se je odluščil le manjši del tablete, navadno na enem od robov, ki so bili izpostavljeni delovanju sile. Nekatere tablete pa so celo izkazovale oba pojava hkrati, tako da so počile tako po sredini osnovne ploskve kot tudi po sredini plašča, če tableto opišemo kot valj. Opazili smo tudi, da je bila sila potrebna za »laminacijski« lom nižja kot pri tabletah, ki so počile s pravim lomom. Slika 25 prikazuje nekatere zanimive primere laminacijskih lomov.



Slika 25: Različni načini laminacijskega loma tablet pri merjenju trdnosti.

Slika 25-1 prikazuje tableto, ki je popolnoma počila v vzdolžni smeri in hkrati tudi na polovici višine, na stičišču obeh lomov je ostal nezlomljen krog. »Trikotno laminacijo« na robovih lahko vidimo na slikah 25-2 in 25-4, slednja prikazuje tableto s spodnje strani. »Pravi« lom pa je bil opažen pri tableti na sliki 25-3, ki je počila le po osnovni ploskvi. Na sliki 25-3 lahko vidimo še več različnih lomov za isto serijo tablet, nekatere so »počile« le ob robovih, druge prek celotne osnovne ploskve, nekatere pa so ostale skoraj nepoškodovane. Podobni pojavi so bili prisotni pri vseh merjenjih trdnosti tablet ne glede na vrsto HPMC, ki jih je sestavljala.

Preglednica XII: Rezultati kompaktilnosti: naklon kompaktilnostnega profila, natezna trdnost pri 50 MPa.

Material	Naklon kompaktilnostnega profila - $C_p \times 10^2$ ( / )	* $R^2$	**N	Natezna trdnost - $\sigma$ (MPa) pri 50MPa
K100LV	3,67	0,994	7	1,47
K4M A	3,52	0,994	6	1,53
K4M B	3,25	0,999	6	1,29
K4M DC2	2,20	0,999	7	0,60
K15M	4,00	0,982	8	1,75
K100M A	2,81	0,997	7	1,12
K100M B	3,59	0,988	7	1,57
K100M DC2	2,91	0,999	7	0,98

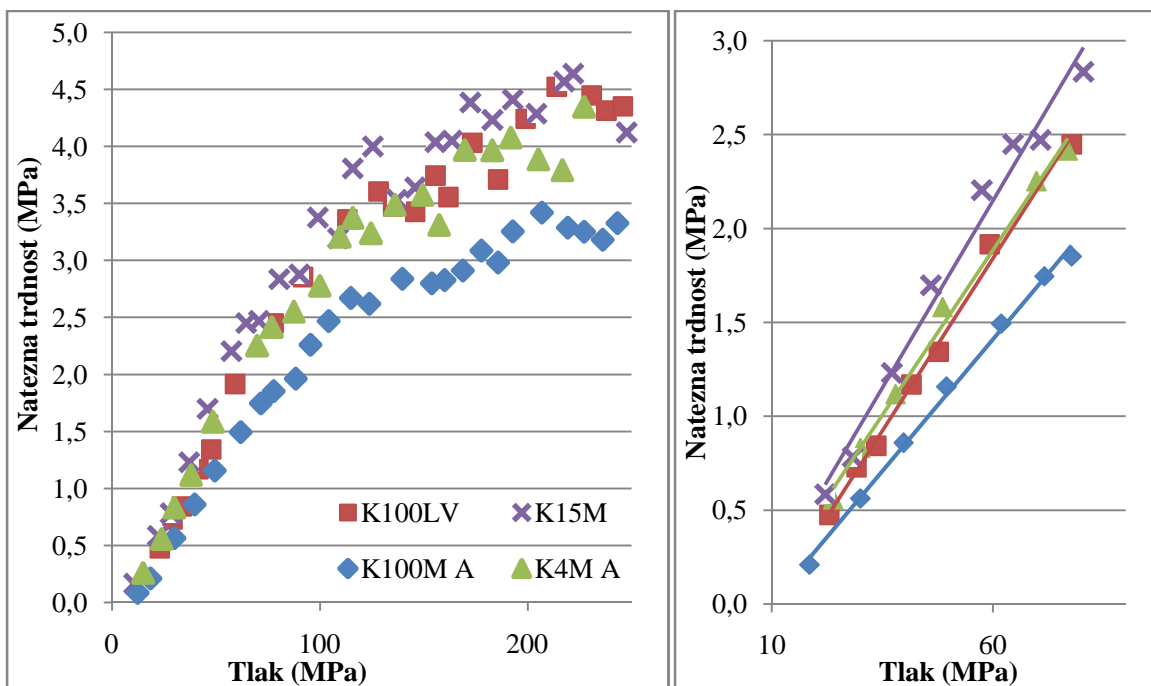
\* Koeficient determinacije

\*\*Število točk linearne regresije

Rezultati vrednosti  $C_p$  kažejo naslednji vrstni red naraščajoče kompaktilnosti: K4M DC2 < K100M A ≤ K100M DC2 < K4M B < K4M A ≤ K100M B ≤ K100LV < K15M. Večji kot je  $C_p$ , hitreje narašča natezna trdnost s povečevanjem tlaka stiskanja, kar je posredno merilo kompaktilnosti zmesi za tabletiranje. Podobno merilo je tudi natezna trdnost ( $\sigma$ ) pri 50MPa, katere rezultati so še jasneje pokazali razliko med slabše kompaktilnimi materiali, kot sta bili obe DC2 vrsti HPMC, in dobro kompaktilnimi snovmi. Vrednost  $\sigma$  pri 50 MPa je znašala 0,60 in 0,98 MPa za K4M DC2 in K100M DC2, medtem ko je znašala vrednost za K15M 1,75 MPa, kar je bilo dva- oz. trikrat več. Za ostale HPMC polimere je bila vrednost  $\sigma$  pri 50MPa med 1,12 in 1,53 MPa. Glede na natezno trdnost je bil vrstni red naraščajoče kompaktilnosti: K4M DC2 < K100M DC2 < K100M A < K4M B < K100LV < K4M A ≤ K100M B < K15M. Vrstni red glede na natezno trdnost se je dobro ujema z vrstnim redom določenim glede na  $C_p$ .

Eden od vzrokov za tvorbo mehansko trdnejših tablet pri materialih, ki niso novejša DC2 vrsta, je lahko njihova groba površina in podolgovata oblika delcev, ki smo ju opazili pri slikah elektronskega mikroskopiranja, predstavljenih v poglavju 4.1.2 Ocena morfologije delcev. Groba

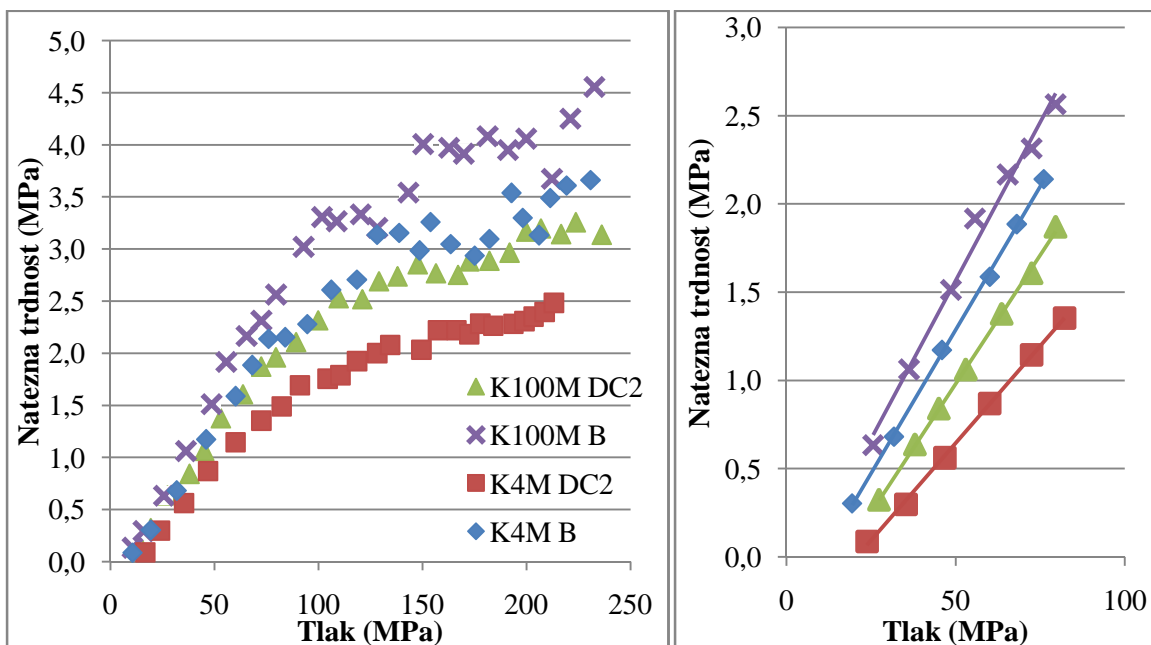
površina namreč omogoča mehansko zagodenje delcev, hkrati pa je med podolgovatim ploščatimi delci pri primerni ureditvi večja kontaktna površina, zaradi česar bo vzpostavljeno večje število vezi in bo natezna trdnost tablet večja. Hkrati je bila nezaželena in visoka elastičnost, ki sta jo izkazovala oba DC2 materiala, dodaten vzrok za njuno slabšo natezno trdnost. Pri elastični relaksaciji se namreč pretrgajo nekatere že vzpostavljene povezave med delci, kar vodi v slabšo mehansko odpornost in nižjo natezno trdnost tablet.



Slika26: Levo: kompaktilnostni profil HPMC štirih različnih molskih mas; desno: povečan naraščajoči del (tlačno območje 18-80 MPa).

Kompaktilnostni profili na sliki 26 levo so kazali v začetnem naraščajočem delu precejšnje prekrivanje krivulj HPMC različnih molskih mas. Strmo in linearno naraščanje natezne trdnosti je potekalo v tlačnem območju do 90 MPa in se je ujemalo s tlačnim območjem naraščanja kompresibilnostnih profilov, pri katerih je krivulja do tlaka 80-90 MPa strmo naraščala, nato pa se je ukrivila in izravnala v drugi linearni del. Tudi kompaktilnostni profili vseh zmesi so se po tlaku 100 MPa začeli ukrivljati proti najvišji vrednosti, ki pa jo zaradi velikega nihanja rezultatov v tem delu profilov ni mogoče določiti natančno. Številne tablete izdelane pri tlakih nad 100 MPa so imele namreč izmerjene trdnosti (in posledično natezne trdnosti) manjše od pričakovanih. Pri takšnih tabletah smo pri merjenju trdnosti skoraj vedno opazili že prej omenjeni »laminacijski« lom, za katerega je značilno, da daje manjšo vrednost trdnosti. Na prisotnost laminacije in povečano nihanje izmerjenih trdnosti pri višjih tlaki stiskanja bistveno vpliva delež elastične relaksacije, ki prekine vezi med delci in zmanjša mehansko odpornost tablet. Takšno obnašanje je značilno za snovi in zmesi za tabletiranje z visoko izraženo elastičnostjo, kamor spadajo številni polimeri in tudi proučevani HPMC. Na sliki 26 desno, ki prikazuje kompaktilnostne profile v

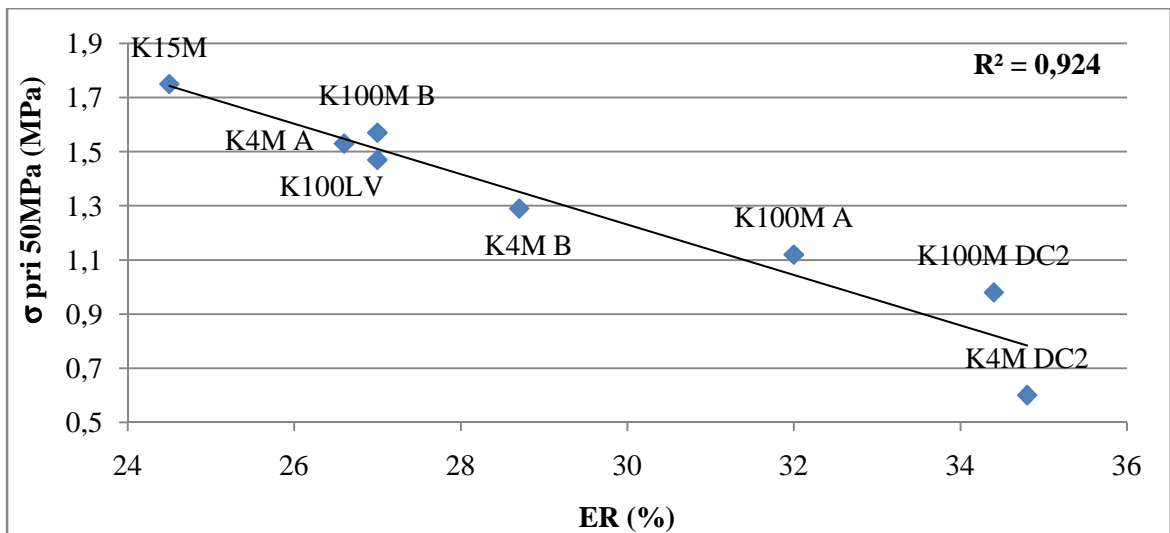
tlačnem območju 18-80 MPa smo opazili nekoliko nižje vrednosti naklona  $C_p$  za K100M A, ki ima tudi nižjo končno vrednost natezne trdnosti (razvidno iz slike 26 levo). Vsi profili na sliki 26 desno so bili izrazito linearni, kar je pokazal tudi visok koeficient determinacije, ki je znašal celo 0,999 pri K4M A.



Slika 27: Levo: kompaktilnostni profil DC2 in ustrezna para CR polimerov; desno: povečan linearni naraščajoči del (tlačno območje 19-82 MPa).

Pri kompaktilnostnem profilu DC2 materialov na sliki 27 levo smo opazili skozi celoten profil nižje vrednosti natezne trdnosti in tudi nižje končne vrednosti natezne trdnosti kot pri CR snoveh. Hkrati so bila tudi odstopanja posameznih točk in nihanje pri visokih tlakih manjša. Bolj enakomerna trdnost tablet je kljub nižji natezni trdnosti lahko prednost materialov za direktno stiskanje, saj omogoča boljše ponovljivost procesa in manj težav pri optimizaciji. Nižje vrednosti naklonov  $C_p$  za K100M DC2 in K4M DC2 (slika 27 desno) so se ujemale z nižjimi končnimi vrednostmi  $\sigma$ . Pri K4M B in K100M B opazimo v izravnanim delu grafa celo večja nihanja kot pri HPMC na sliki 26 levo.

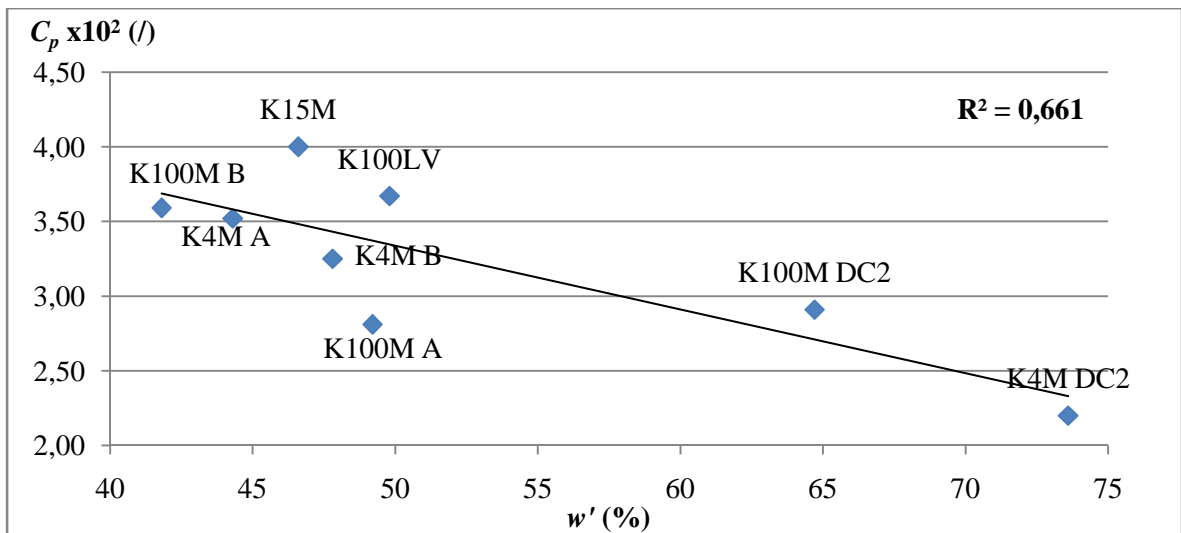
Kompaktilnost proučevanih zmesi smo primerjali z njihovimi elastičnimi lastnostmi in kompresibilnostjo. Narisali smo graf odvisnosti natezne trdnosti pri 50 MPa od povprečnega indeksa elastične relaksacije (slika 28) in iskali povezavo med  $C_p$  in Walkerjevim koeficientom (slika 29) ter med  $C_p$  in Heckelovim koeficientom (slika 30).



Slika 28: Odvisnost natezne trdnosti pri 50MPa od indeksa elastične relaksacije.

Na sliki 28 je prikazana izrazito obratno sorazmerna odvisnost natezne trdnosti od elastične relaksacije. Višji kot je bil indeks ER, nižja je bila natezna trdnost in obratno. Bolj elastično deformabilni materiali, kot sta oba DC2 HPMC, so imeli slabšo natezno trdnost, ker se je ob koncu stiskanja več energije povrnilo in so se pri tem prekinile vzpostavljene povezave med delci. Koeficient determinacije za premico je bil visok (0,924), kar je kazalo na močno linearno zvezo med parametroma. Nekaj odstopanja kaže predvsem točka K4M DC2, ki je imela zelo nizko mehansko trdnost. Tri vrste z zelo podobnim indeksom elastične relaksacije, K4M A, K100M B in K100LV, so imele tudi zelo podobno natezno trdnost. K15M pa je imel najvišje vrednosti natezne trdnosti in najnižji indeks ER ter predstavlja najmanj elastičen material med proučevanimi HPMC.

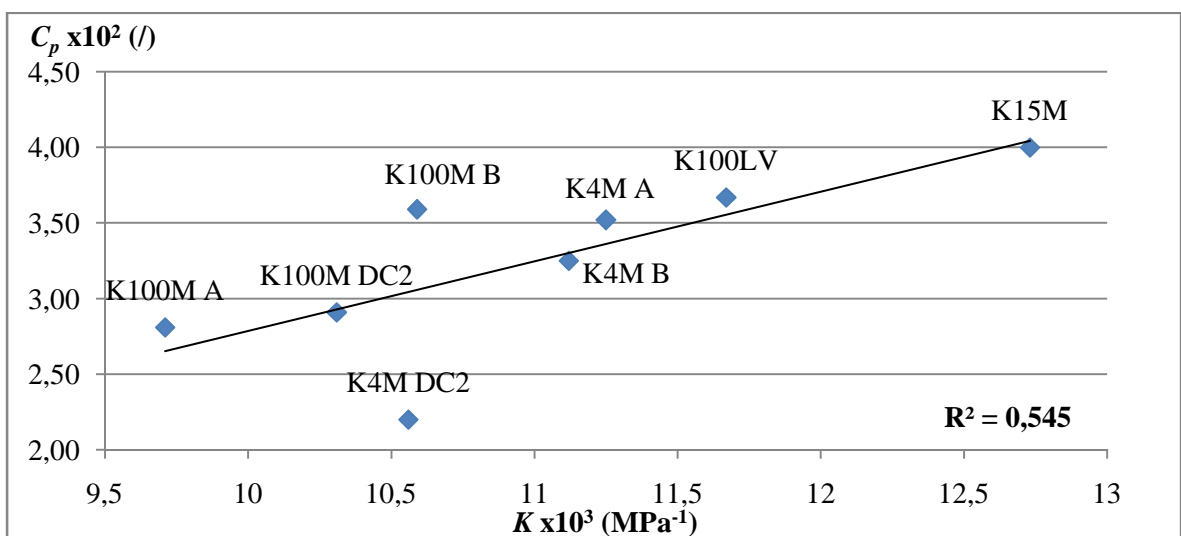
Sonnergaard (35) je v študiji o kompaktilnosti 11 različnih materialov opazil pozitiven naraščajoč odnos med  $C_p$  in Walkerjevim koeficientom. Vzrok naj bi bil, da se pri snoveh, ki se močno plastično deformirajo in imajo posledično visoko vrednost kompresibilnosti, torej visok Walkerjev koeficient, lažje tvorijo med stiskanjem nove stične točke med delci, ki so potem sposobne močnih vezi, zaradi katerih se poveča mehanska trdnost oz. kompaktilnost.



Slika 29: Primerjava kompresibilnosti in kompaktilnosti (parametra  $w'$  in  $C_p$ ).

Naša primerjava  $C_p$  in Walkerjevega koeficienta (slika 29) je pokazala ravno obraten trend, da je bila pri višji vrednosti kompresibilnosti kompaktilnost nižja. To je bilo najbolj izrazito pri obeh HPMC za direktno stiskanje, ki sta imela najvišje Walkerjeve koeficiente in hkrati najnižjo kompaktilnost. Vendar smo že pri vrednotenju kompresibilnosti opazili, da Walkerjev model slabo opisuje mehanizem stiskanja HPMC, zato je verjetno odnos med  $C_p$  in  $w'$  prikazan na sliki 29 zgolj naključen, kar potrjuje tudi nizek koeficient determinacije (0,662).

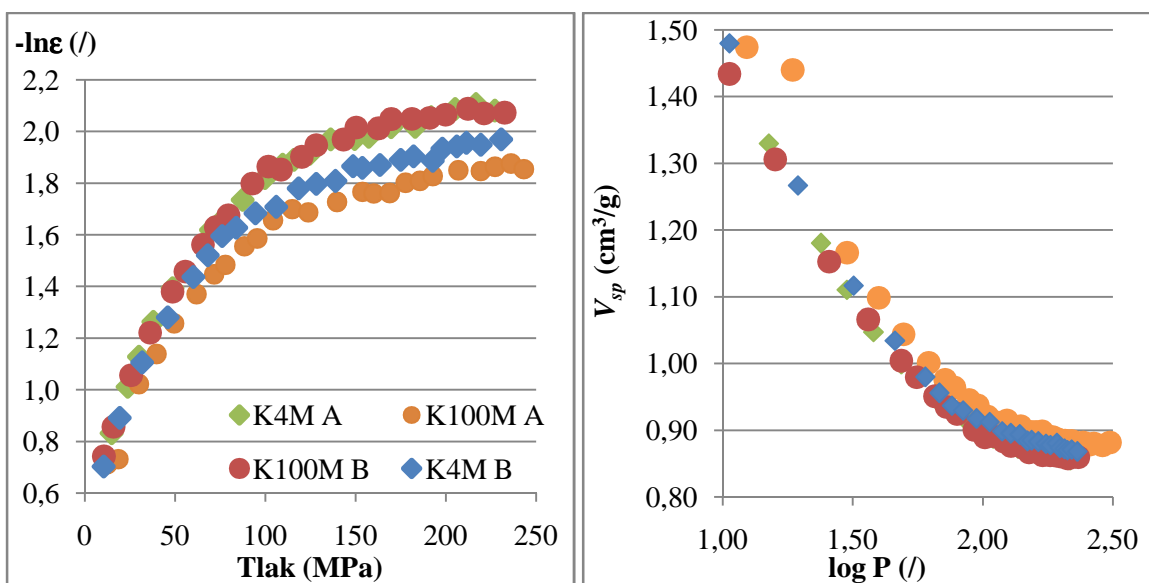
Pri primerjavi  $C_p$  s Heckelovim koeficientom (slika 30) smo opazili bolj logično premo-sorazmerno odvisnost med parametroma. Višja vrednost  $K$  pomeni večjo plastičnost materiala, ki je povezana tudi z večjo kompaktilnostjo snovi. Koeficient determinacije je znašal le 0,545, kar kaže na šibko stopnjo povezave. Tako nizka vrednost  $R^2$  je bila zlasti posledica močnega odstopanja točke K4M DC2, ostale točke so se dobro ujemale s trendno črto.



Slika 30: Primerjava kompresibilnosti in kompaktilnosti (parametra  $K$  in  $C_p$ ).

#### 4.4. Primerjava serij

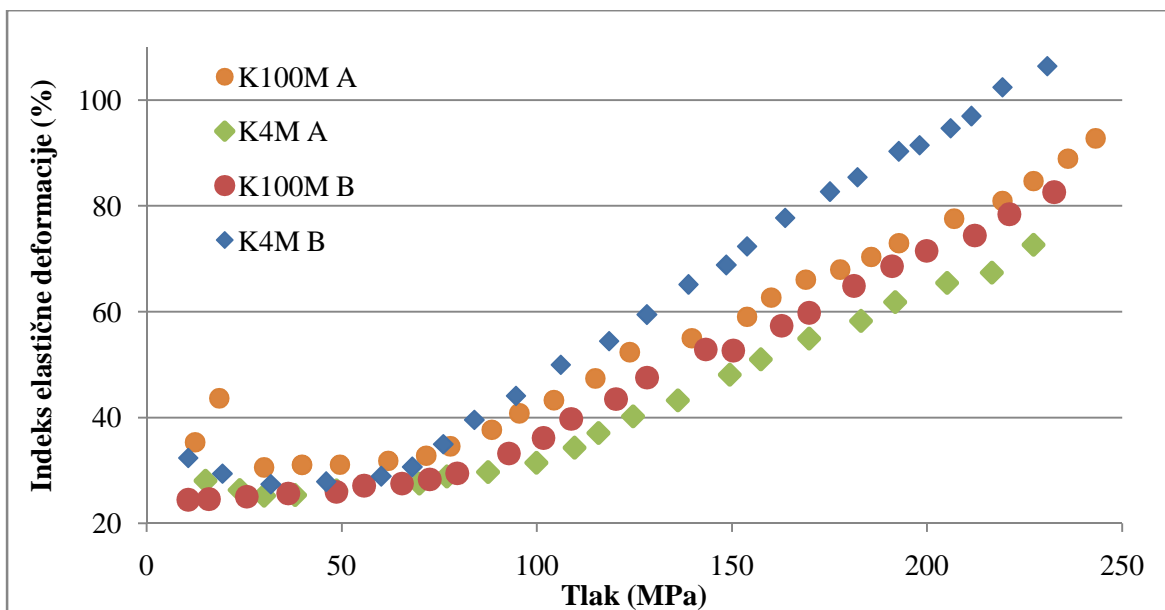
Med proučevanimi materiali smo imeli dve različni seriji K4M in K100M, ki smo ju ločili z oznakama A in B. Pri proučevanju pretočnih lastnosti čistih snovi smo opazili, da imata oba HPMC z oznako A bolj primerljive pretočne lastnosti med seboj kot pa z ustreznim parom z oznako B. Vrednosti CI so namreč znašale približno 40% za obe A snovi in 38% za obe B snovi. Pri določanju CI zmesi za tabletiranje pa sta oba K4M HPMC imela vrednost okrog 37%, medtem ko je bila med K100M zmesema večja razlika, K100M A je imel CI 36,6%, K100M B pa 38,7%. Glede na te rezultate lahko kvalitativno na splošno ocenimo, da je CI kot merilo pretočnih lastnosti med serijami nihalo za približno 2%.



Slika 31: Primerjava kompresibilnosti med serijami HPMC K100M in K4M. Levo: Heckelova, desno: Walkerjeva analiza.

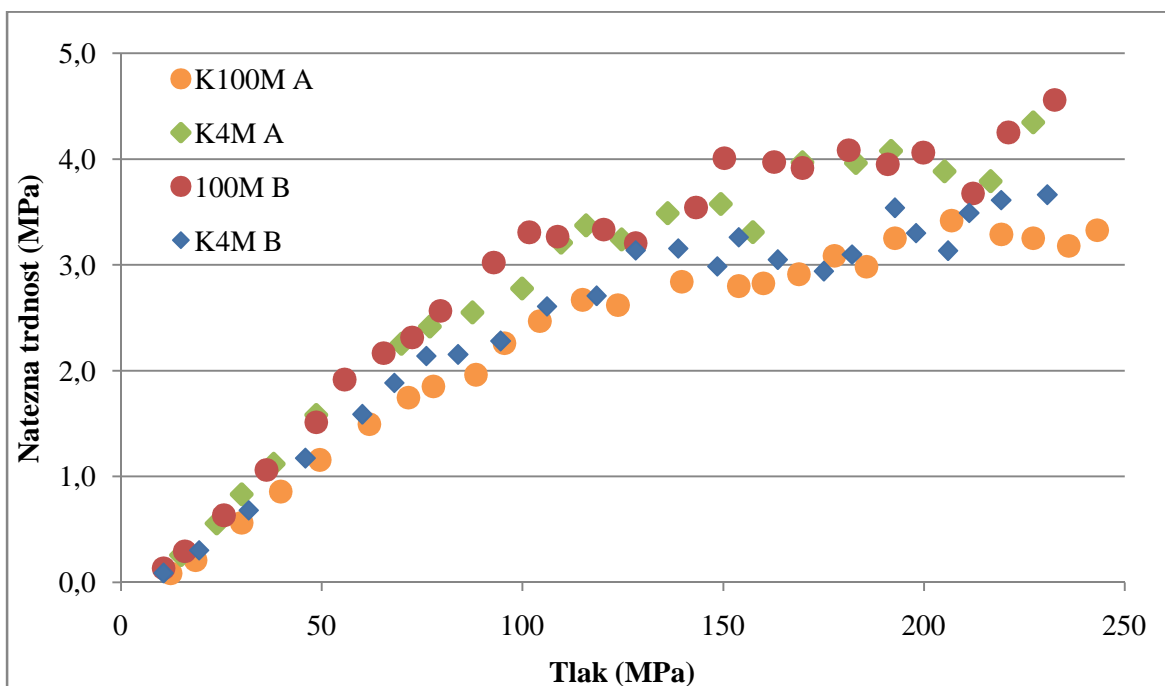
Slika 31 prikazuje kompresibilnostna profila za obe seriji K4M in K100M. Na Heckelovem diagramu (slika 31 levo) so bile opazne precejšnje razlike med serijami iste vrste HPMC. Zanimivo je bilo prekrivanje krivulj K4M A in K100M B, ki sta se v celotnem tlaku stiskanja skoraj popolnoma skladali. Med krivuljama K4M vrste je bila manjša razlika kot med krivuljama K100M vrste. Krivulja K100M A ima nekoliko nenavadne rezultate, z vrednostmi, ki so bile izrazito nižje od ostalih. Tudi pri Walkerjevem profilu na sliki 31 desno je imela krivulja K100M A nekoliko bolj odstopajoče vrednosti. Walkerjevi profili različnih serij iste vrst HPMC so se sicer med seboj bolj ujemali. Enako kot pri Heckelovi analizi so bile razlike v plastičnosti bolj izrazite med obema K100M materialoma kot med K4M serijami.





Slika 32: Odvisnost indeksa elastične relaksacije od tlaka - primerjava različnih serij HPMC K100M in K4M.

Pri primerjavi elastične deformacije med serijami (slika 32) smo opazili, da sta krivulji K100M bližje skupaj kot profila K4M HPMC. V začetnem linearnem delu je razlika v ER med obema K100M znašala 5%, med obema K4M pa le 2,1%, vendar sta po tlaku ukrivljanja (80-90 MPa) profila obeh K100M materialov naraščala s podobnim koeficientom, medtem ko je krivulja K4M B naraščala bistveno hitreje od K4M A. Večji poudarek dajemo začetnemu delu pred ukrivljanjem, saj smo že v prejšnjih poglavjih ugotovili, da je naraščajoči del pri višjih tlakih povezan z elastično deformacijo pečatov in tabletirke in ne odraža elastičnih lastnosti proučevane snovi.



Slika 33: Odvisnost natezne trdnosti od tlaka - primerjava različnih serij HPMC K100M in K4M.

Primerjava kompaktilnostnih profilov različnih serij (slika 33) je pokazala podobno kot Heckelova analiza, krivulji K100M B in K4M A sta bili bližje skupaj kot pa vsaka s svojim parom. Razlika med  $C_p$  je bila večja med obema K100M, znašala je 0,78; med obema K4M pa le 0,25. Tudi na sliki 33 je bil opazen nižji naklon v začetnem linearno naraščajočem delu krivulje K100M A. Naklona obeh K4M materialov pa sta bila podobna.

Na splošno se pri vseh parametrih primerjave med serijami kaže podobna slika. Polimer K100M A najbolj odstopa od vrednosti ostalih treh polimerov. Posledično so razlike med rezultati obeh K4M polimerov manjše kot v primeru K100M polimerov, kar kaže na boljšo ponovljivost in robustnost K4M tipa HPMC.

## 5. Sklep

Skladno z namenom magistrske naloge smo naredili pregled pretočnih, stisljivostnih in nekaterih drugih lastnosti osmih različnih vrst HPMC, pri čemer smo prišli do naslednjih ugotovitev:

- Delci obeh novejših materialov za direktno tabletiranje so nekoliko večji in imajo manj zelo drobnih delcev kot materiali, ki so že dlje časa na tržišču.
- Pregled delcev pod elektronskim mikroskopom je potrdil, da imajo delci vrste DC2 bolj gladke površine, so tudi bolj okrogle oblike v primerjavi z ostalimi proučevanimi vzorci HPMC.
- Pretočne lastnosti večine HPMC so glede na Carrov indeks zelo slabe. Tudi po dodatku drsila se pretočnost zmesi le minimalno izboljša. Ravno zaradi slabe pretočnosti je pogosto potrebna predhodna obdelava HPMC z granuliranjem, čemur naj bi se pri DC2 vrstah izognili. Oba DC2 materiala res kažeta močno izboljšano pretočnost v primerjavi z ostalimi vrstami, vendar je ta še vedno skromna. Izboljšana pretočnost se kaže tudi v bolj enakomerni masi tablet in njihovi trdnosti.
- Vrednotenje kompresibilnosti je pokazalo potrebo po upoštevanju več parametrov za njeno pravilno opredelitev, saj je Walkerjev koeficient kazal obratni vrstni red naraščajoče kompresibilnosti kot Heckelov koeficient in ostali rezultati. Kljub kompleksnejši transformaciji z uporabo prave gostote se je torej izkazalo, da je opis procesa deformacije HPMC bolje opisan s Heckelovim modelom kot z Walkerjevim, vendar nobena analiza ni v celoti opisala dejanskega mehanizma stiskanja HPMC.
- Materiali za direktno stiskanje so bili nekoliko slabše deformabilni in so izkazovali precej večji delež elastične deformacije. Večina deformacije HPMC poteče do tlaka 120 MPa, nadaljnje povečanje tlaka tabletiranja pa se prenaša v elastično deformacijo pečatov in tabletirke, zato uporaba višjih tlakov ni smiselna.
- Kompaktibilnost, ki je sposobnost materiala, da tvori mehansko obstojne kompakte, je pri obeh DC2 vrstah HPMC nižja, a pri višjih tlakih bolj enakomerna kot pri CR materialih. Nižja vrednost natezne trdnosti je skladna z višjim deležem elastične deformacije, ki zaradi povrnitve energije prekine vezi v tableti in zmanjša njeno trdnost.
- Primerjava različnih serij iste vrste HPMC je pokazala večje razlike v plastičnosti in kompaktibilnosti med obema K100M serijama kot med serijama K4M polimera.

Pri eksperimentalnem delu smo opazili še nekaj možnosti za nadaljnje raziskovanje in izboljšavo našega dela:

- Preverili bi lahko, zakaj so smo opazili pri istih tipih HPMC razlike med rezultati (predvsem oba K100M tipa). Vzrok je lahko napaka pri laboratorijskem delu in opravljanje analiz v različnih dnevih in posledično v različnih razmerah v laboratoriju, možno pa je, da gre za dejanske razlike med obnašanjem serij. Potrebna bi bila daljša in bolj obširna raziskava.
- Preučili bi lahko viskoelastične lastnosti HPMC in preverili, ali rezidualni čas stiskanja vpliva na izračunane koeficiente.
- Primerjali bi lahko tudi profile sproščanja tablet s HPMC, da bi preverili trditve, da imajo DC2 vrste primerljive lastnosti zadržanega sproščanja kot CR vrste. Takšna analiza bi lahko bila predmet nove magistrske naloge. Pri sproščanju bi lahko opazovali tudi, kako naraščajoč delež HPMC v tableti vpliva na sproščanje učinkovine.

Glede na vse rezultate in namen naše naloge lahko zaključimo, da imajo HPMC slabe pretočne lastnosti, vendar vrste za direktno tabletiranje izkazujejo izboljšanje le teh. Po drugi strani pa imajo CR vrste boljšo stisljivost ter so sposobne tvorbe bolj čvrstih kompakto zaradi močnejših vezi med delci, imajo pa tudi manjši delež elastične deformacije.

## 6. Literatura

- 1 Tablets (01/2014:0478) v European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014: 809-812.
- 2 Tablete v Formularium Slovenicum 3.0: slovenski dodatek k evropski farmakopeji, Zavod za farmacijo in preizkušanje zdravil, Ljubljana, 2011: 142-144.
- 3 Rajabi-Siahboomi AR, Rane MS, Felton LA: Oral Modified-Release Drug Delivery Systems v Felton LA: Remington Essentials of Pharmaceutics, Pharmaceutical Press, London, 2013: 624.
- 4 McConnell EL, Basit AW: Modified-release oral drug delivery v Aulton ME: Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 4<sup>th</sup>Ed., Churchill Livingstone Elsevier, London, 2013: 550-565.
- 5 Alderborn G: Tablets and compaction v Aulton ME: Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 4<sup>th</sup>Ed., Churchill Livingstone Elsevier, London, 2007: 504-513.
- 6 Alderborn G: Tablets and compaction v Aulton ME: Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 4<sup>th</sup>Ed., Churchill Livingstone Elsevier, London, 2013: 506-512.
- 7 Bauer KH, Frömring KH, Führer C: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 7. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2002: 322-336.
- 8 Sakr AA, Alanazi FK: Oral Solid Dosage Forms v Felton LA: Remington Essentials of Pharmaceutics, Pharmaceutical Press, London, 2013: 596-600.
- 9 Meesus L: Direct Compression versus Granulation. Pharmaceutical Technology Europe Digital, 2011; 23(3).
- 10 Flowability (01/2014:20916) v European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014: 307-308.
- 11 Powder flow (01/2014:20936) v European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe. Strasbourg, 2014: 346-349.
- 12 Li Q, Rudolph V, Weigl B, Earl A: Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility. Int J Pharm. 2004;280:77-93.
- 13 Ilić I: Študij kompresibilnosti in kompaktilnosti izbranih farmacevtskih ekscipientov. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2011:15-34.
- 14 Bunjevac M, Vrečer F, Ilić I, Baumgartner S: Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje. Farm vestn. 2009; 60: 327-335.
- 15 Heckel RW: Density-pressure relationships in powder compaction. Trans Metall Soc AIME. 1961; 221: 671-675.
- 16 Walker EE: The properties of powders. Part VI. The compressibility of powders. Trans Faraday Soc. 1923; 19: 73-82.
- 17 Balshin MU: The theory about metallochemical processes. Vestnik Metalloprom. 1938; 18: 124-137.

- 18 Sonnergaard JM: A critical evaluation of the Heckel equation. *Int J Pharm.* 1999; 193: 63-71.
- 19 Ilić I, Govedarica B, Šibanc R, Dreu R, Srčić S: Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method. *Int J Pharm.* 2013; 446: 6-15.
- 20 Adolfsson A, Nyström C: Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablet compressed at high loads. *Int J Pharm,* 1996;132:95-106.
- 21 Armstrong NA, Haines-Nutt RF: Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *J Pharm Pharmacol.,* 1972;24:135-136.
- 22 Adolfsson A, Olsson H, Nyström C: Effect of particle size and compaction load on interparticulate bonding structure for some pharmaceutical materials studied by compaction and strength characterisation in butanol. *Eur J Pharm Biopharm.* 1997; 44: 243-251.
- 23 Intermolecular force. Dostopano (junij 2015) na naslovu:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Intermolecular\\_force](http://en.wikipedia.org/wiki/Intermolecular_force)
- 24 Brazilian test. Dostopano (junij 2015) na naslovu:  
<http://www.geotechdata.info/geotest/brazilian-test.html>
- 25 Fell JT, Newton JM: Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *J Pharm Sci.* 1970; 59(5): 688-691.
- 26 Harwood RJ: Hypromellose v Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC: *Handbook of Pharmaceutical excipients*, 5<sup>th</sup> ed., Pharmaceutical Press, London, 2006: 346-349.
- 27 Obreza A, Bevc B, Baumgartner S, Sollner Dolenc M, Humar M: Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravilu. Spletni učbenik za študente farmacije, industrijske farmacije in kozmetologije. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2015: 103.
- 28 Kola R, Kumar BP: A detailed description of synthetic and natural polymers which are used in the formulation of sustained released drug delivery systems: a review. *J Pharm Sci.* 2013; 6(3): 161-69.
- 29 Methocel Cellulose Ethers, Technical Handbook. USA, 2002. Dostopano (junij 2015) na naslovu: <http://www.dow.com/dowwolff/en/pdf/192-01062.pdf>
- 30 Specifikacije za Methocel K100 Premium LV, K4M Premium CR, K15M Premium CR, K100M Premium CR. Dostopano (junij 2015) na naslovu:  
[http://dowac.custhelp.com/app/answers/detail/a\\_id/2408](http://dowac.custhelp.com/app/answers/detail/a_id/2408)
- 31 The Dow chemical company sales specification Methocel K100M Premium DC2 (pridobljeno od Dow Chemical Company v maju 2014)
- 32 The Dow chemical company sales specification Methocel K4M Premium DC2 (pridobljeno od Dow Chemical Company v maju 2014)

- 33 Improved Dry Processing of Matrix Tablets Using METHOCEL™ DC2, A New Direct Compression Grade of HPMC - presentation (pridobljeno od Dow Chemical Company v maju 2014)
- 34 METHOCEL™ DC2 Premium Excipients Saving the Industry Time and Money to Focus on Life-saving Innovations, dostopano (junij 2015) na naslovu:  
[http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh\\_0913/0901b80380913715.pdf?filepath=pharma/pdfs/noreg/198-02295.pdf&fromPage=GetDoc](http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_0913/0901b80380913715.pdf?filepath=pharma/pdfs/noreg/198-02295.pdf&fromPage=GetDoc)
- 35 Sonnergaard JM: Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. Eur J Pharm Biopharm. 2006 ;63: 270–277.