

# POMEN STISLJIVOSTI ZMESI ZA TABLETIRANJE ZA UČINKOVITE INDUSTRIJSKE PROCESE

## IMPORTANCE OF TABLETING MIXTURE COMPRESSION BEHAVIOUR FOR EFFICIENT MANUFACTURING PROCESSES

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Maja Šantl<sup>1</sup>, mag. farm.

Prof. dr. Franc Vrečer<sup>1,2</sup>, mag. farm.

<sup>1</sup> Krka, tovarna zdravil, d. d.,

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,

Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

### POVZETEK

Velik del pomožnih snovi in zdravilnih učinkovin, ki jih uporabljamo v farmacevtski industriji zaradi slabe pretočnosti in slabe stisljivosti ni primeren za direktno stiskanje v tablete, zato moramo njihove reološke in mehanske lastnosti izboljšati s predhodno obdelavo z ustreznimi postopki načrtovanja lastnosti delcev, kamor sodijo v širšem pomenu tudi postopki aglomeriranja (granuliranja). Poznavanje kompresibilnosti in kompaktilnosti, kot dveh ključnih mehanskih lastnosti delcev, je izrednega pomena pri napovedovanju in obvladovanju poteka procesa tabletiranja in končne kakovosti izdelanih tablet. V literaturi so objavljene predvsem raziskave vrednotenja stisljivosti posameznih pomožnih snovi ali enostavnih binarnih zmesi, le malo pa vemo o mehanskih lastnostih kompleksov oziroma realnih zmesi za tabletiranje. Na podlagi poznavanja stisljivosti posameznih izhodnih snovi je namreč težko napovedati stisljivost realne, zlasti procesirane zmesi, ki jo uporabljamo za izdelavo tablet na industrijski ravni. Proučevanje kompresibilnosti realnih kompleksnih zmesi z uporabo različnih modelov kompresibilnosti, kot sta Hecklov in Walkerjev model, zato predstavlja velik izziv za raziskovalce na tem področju.

### KLJUČNE BESEDE:

granuliranje, tabletiranje, kompresibilnost, kompaktilnost, Hecklova analiza

### ABSTRACT

Poor flowability and compressibility of many excipients and active ingredients used in the pharmaceutical industry are important obstacles for using direct compression in manufacturing of tablets. Their rheological and mechanical properties must therefore be improved by pre-processing with an appropriate particle engineering processes, including agglomeration methods. Basic knowledge of the compressibility and compatibility, as two main mechanical characteristics of particles, is very important for making the right prediction of the tableting process and the final quality of the manufactured tablets. While there are mostly researches that examined the compression properties of individual substances or simple binary mixtures, only a little is



known about mechanical properties of real/complex mixtures. Based on the knowledge of the compression properties of an individual substance, it is difficult to predict the compression properties of the real, especially pre-processed mixture, which is used for the production of tablets on an industrial scale. Studying the compression properties of real complex mixtures by using different compressibility models, such as the Heckel and Walker model, therefore represents a great challenge for scientists.

**KEYWORDS:**

granulation, tableting, compressibility, compactibility, Heckel analysis

# 1 UVOD

Tablete so zaradi natančnega odmerjanja in uporabniku prijazne dostave zdravilnih učinkovin (ZU) ter učinkovitosti proizvodnje še danes najpogosteje uporabljena farmacevtska oblika (FO) in predstavljajo približno 80 % vseh FO na trgu. Procesno najenostavnejši način tabletiranja je direktno tabletiranje, kjer ZU in pomožne snovi homogeno zmešamo in tabletiramo. Vendar pa je za direktno tabletiranje primernih le okrog 20 % ZU in pomožnih snovi (1). Večino zmesi za tabletiranje je zaradi slabe pretočnosti, nagnjenosti k segregaciji ter slabe stisljivosti treba predhodno obdelati z ustreznim načinom aglomeriranja (granuliranja) delcev. Med postopki granuliranja sta najpogosteje uporabljeni vlažni granulirani: vrtninoslojno (*fluid-bed*) granuliranje in granuliranje v vrtečih se granulatorjih (na primer *high-shear* granuliranje), kjer tekočino za granuliranje razpršujemo na zmes prahov. Pri visokostrižnem granuliranju se na eni strani procesa tvorijo aglomerati zaradi tvorbe tekočinskih mostičkov med delci in konsolidacije primarnih jeder pod vplivom striga mešala, na drugi strani pa zaradi teh istih strižnih sil mešanja aglomerati deloma že razpadajo. Nastanek granul, njihovo velikost, trdnost in obliko narekuje ravnotežje med obema procesoma (2, 3). V postopku suhega granuliranja pride do povezovanja med delci v zmesi prahov zaradi delovanja visokega tlaka stiskanja. Pri suhem granuliranju najprej praškaste komponente zmešamo v mešalniku in nato zmes valjčno granuliramo (kompaktiramo) ali briketiramo. Dobljene kompaktate ali brikete nato zme-

ljemo in presejemo ter ustrezni frakciji delcev dodamo potrebne dodatke za pripravo končne zmesi za tabletiranje. Postopek suhega granuliranja je zlasti uporaben za ZU in pomožne snovi, ki so občutljive na prisotnost tekočin, posebej vode, ali so termolabilne (2, 3, 4). Njegova pomanjkljivost pa je v velikem deležu majhnih in praškastih delcev, ki lahko negativno vplivajo na stisljivost zmesi za tabletiranje (5).

Zavedati se moramo, da vrsta postopka granuliranja preko mehanizma rasti aglomeratov, njihove poroznosti ter razporeditve veziva vpliva na stisljivost in pretočne lastnosti tabletne zmesi.

# 2 PROCES STISKANJA TABLET

Proces stiskanja tablet poteka skozi različne stopnje (6, 7):

- a) *Začasna prerazporeditev delcev*: med nasutjem zmesi za tabletiranje v matrično vdolbino in pri nizkem tlaku stiskanja se manjši delci prerazporejajo v prazne prostore med večjimi, pri čemer se povečuje gostota zmesi v matrični vdolbini.
- b) *Prožna ali elastična deformacija*: reverzibilna deformacija delcev na stičnih točkah, ko zgostitev zaradi preurejanja ob nadaljnem povečevanju sile stiskanja ni več možna (delci se po prenehanju delovanja sile povrnejo v svojo prvotno obliko).
- c) *Plastična deformacija*: nastopi, ko naraščajoča sila stiskanja postopoma postane močnejša od intermolekulskih sil v delcu in je presežen mejni tlak plastične deformacije, tj. ireverzibilna sprememba, ki temelji na preurejanju molekul znotraj trdnih delcev snovi.
- d) *Fragmentacija ali lom delcev*: nastopi ob nadaljnem naraščanju sile stiskanja.

Pomembno je poudariti, da za enostavne toge delce na ravni samega delca ti procesi potekajo zaporedno, torej pride najprej do elastične, potem plastične deformacije in končno do loma delca. Na ravni zmesi z večkomponentno sestavo pa ti procesi potekajo sočasno in se med seboj prepletajo (7).

Plastična deformacija ireverzibilno poveča stično površino med delci in s tem možnost tvorbe močnejše vezi med delci ali pa v procesu sintranja nastanek snovnih mostičkov, lomljenje delcev pa ustvari nove, čiste površine, sposobne

močnih povezav. Nasprotno pa elastična deformacija pri stiskanju delcev ni želena. Ta deformacija namreč po prenehanju delovanja sile teži k vzpostavitvi prvotne oblike, pri tem pa povzroči pretrganje nekaterih vezi, ki so nastale v fazi stiskanja. Na ta način povzroči zmanjšanje trdnosti tablet, pogosto pa tudi laminacijo in nastanek kapic (6, 7). Na stisljivost oziroma mehanske lastnosti prahov in na kakovost izdelanih tablet bistveno vplivata: kompresibilnost in kompaktilnost. Kompresibilnost opredeljuje sposobnost zmanjševanja volumna prahov oziroma deformacijo delcev pod tlakom, kompaktilnost pa sposobnost tvorbe mehansko močnih kompakto s tvorbo vezi med delci (8). Kompresibilnost največkrat ovrednotimo s spremembo razmerja med relativno gostoto, poroznostjo ali volumnom in uporabljenim tlakom stiskanja, kar opisujeta Hecklov (1961) in Walkerjev model (1923) (9, 10).

## 3 VREDNOTENJE PLASTIČNE IN ELASTIČNE DEFORMACIJE

### 3.1 HECKLOVA ANALIZA

Najpogosteje uporabljana metoda za določanje mehanizma zmanjševanja poroznosti je Hecklova analiza, prvič opisana leta 1961 (11). Zmanjševanje poroznosti tablet določimo posredno preko ugotavljanja zmanjševanja volumna tablete v odvisnosti od sile stiskanja in poznavanja prave gostote tabletna zmesi. Enačbo 1 imenujemo Hecklova enačba,

$$\ln \varepsilon = \ln (1/(1-D)) = k \times P + A \quad /1/$$

kjer je  $k$  konstanta, dobljena iz naklona premice, ki jo prilegamo eksperimentalnim podatkom,  $A$  je konstanta, dobljena iz presečišča ekstrapoliranega dela premice z osjo  $y$ ,  $D$  je relativna gostota tablete (razmerje med navidezno in pravo gostoto) pri tlaku  $P$  in  $\varepsilon$  je poroznost ( $1-D$ ) (11).

Naklon  $k$  pri Hecklovi enačbi je empirično določena konstanta, ki pri pretežno plastičnih snoveh predstavlja sposobnost plastične deformacije delcev zmesi pri stiskanju in je merilo za vrednotenje plastičnosti preiskovane snovi.

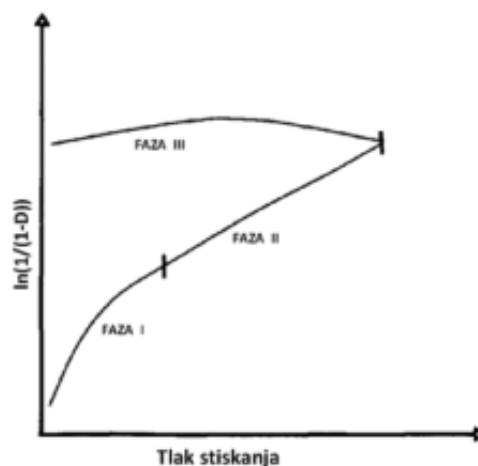
Recipročno vrednost konstante  $k$  imenujemo kritični tlak tabletiranja ali mejni tlak plastične deformacije ( $P_y$ ). Tega definiramo kot najmanjši tlak, pri katerem pride do plastične deformacije snovi med stiskanjem tablet (enačba 2):

$$P_y = 1/k \quad /2/$$

Tlak  $P_y$  oziroma konstanta  $k$  služi kot merilo za študij in primerjavo kompresibilnih lastnosti različnih snovi in sistemov. Nizka vrednost tlaka  $P_y$  in visoka vrednost konstante  $k$  sta značilni za izrazito plastične snovi, kar pomeni, da se snov plastično deformira že pri nizkih tlakih stiskanja. Snovi z višjim  $P_y$  oziroma nižjo konstanto  $k$  se težje plastično deformirajo in so navadno trše, slabše deformabilne ter največkrat podvržene zgoščevanju delcev s fragmentacijo (6, 12).

Napakam pri interpretaciji rezultatov se najlažje izognemo, če Hecklov diagram obravnavamo kot celoto in sam proces stiskanja razdelimo na tri osnovne faze (slika 1) (9).

Ukrivljeni del Hecklove krivulje v fazi I kaže na to, da v začetku stiskanja poroznost tablet pada na račun fragmentacije delcev. Pri višjih tlakih stiskanja (faza II) sta prevladujoča mehanizma zmanjševanja poroznosti tablet elastična in/ali plastična deformacija. Krivulja v fazi II je praviloma linearna za snovi, ki se obnašajo plastično. Če tudi pri višjih tlakih stiskanja ne moremo definirati linearnega dela krivulje, imamo opravka s pretežno fragmentirajočimi snovmi, pri katerih lom delcev prevlada nad plastičnostjo materiala. Med dekompresijo (faza III), do katere pride po končanem stiskanju, lahko elastična relaksacija snovi pripomore k povečanju poroznosti tablet, a tudi razpokam v tableti, ki zmanjšujejo njeno mehansko trdnost. Dekompresijska krivulja je vzporedna z osjo  $x$  taktat, ko je elastična relaksacija po stiskanju zanemarljiva (9, 12).



**Slika 1.** Hecklov diagram (odvisnost spreminjanja poroznosti od tlaka stiskanja) s tremi osnovnimi fazami v ciklu stiskanja tablet (faza I: fragmentacija, faza II: plastična deformacija, faza III: dekompresija) (9). **Figure 1.** Heckel equation (porosity as a function of compaction pressure) with three main phases of compression cycle (phase I: fragmentation, phase II: plastic deformation, phase III: decompression) (9).

### 3.2 WALKERJEVA METODA

V zadnjih letih se poleg Hecklove metode uspešno uveljavlja tudi modificirana Walkerjeva metoda. Walkerjev model podaja specifični volumen tablete [ml/g] v odvisnosti od logaritma tlaka stiskanja (enačba 3):

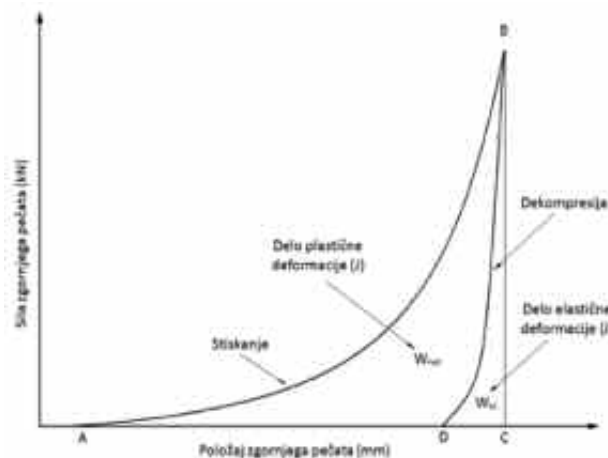
$$V' = w' \times \log P + V_{sp}' \quad /3/$$

kjer je  $V'$  specifični volumen tablete, ki ga izračunamo iz dimenzij tablete (debeline in premera),  $w'$  je Walkerjev koeficient,  $V_{sp}'$  pa je specifični volumen tablete pri tlaku 1 MPa. Walkerjev koeficient definira zmanjšanje volumna, ko se tlak stiskanja poveča za faktor 10. Njegova absolutna vrednost, pomnožena s 100, predstavlja merilo kompresibilnosti. Snovem z višjim Walkerjevim koeficientom  $w'$  se volumen z naraščajočim tlakom niža hitreje, zato veljajo za bolj kompresibilne.

Tako Hecklovo kot Walkerjevo metodo lahko uporabljamo bodisi z znotrajmatrično bodisi z zunajmatrično metodo (13).

### 3.3 DOLOČANJE VLOŽENEGA DELA STISKANJA IZ DIAGRAMA ODVISNOSTI SILE STISKANJA IN POLOŽAJA PEČATA

Elastični del deformacije natančneje določimo preko spremljanja diagrama odvisnosti sile na zgornjem pečatu od položaja pečata. Tipičen diagram sila/odmik prikazuje slika 2. Metoda temelji na merjenju vložene energije oziroma dela, ki je potrebno pri stiskanju prahov v tableto. Površina pod krivuljo ABC predstavlja delo zgornjega pečata ( $W_{net} + W_{elastio}$ ), ki se porabi za prerazporejanje in lom delcev, za trenje med delci in steno matrične vdolbine, za plastično in elastično deformacijo snovi. V fazi dekompresije se zaradi reverzibilne elastične deformacije oziroma relaksacije snovi nekaj vložene energije vrne kot delo na zgornji pečat (površina DBC ( $W_{elastio}$ )), pri čemer se del tovrstne energije shrani tudi v deformaciji samih pečatov. Površina ABD predstavlja neto delo ( $W_{net}$ ), torej le ireverzibilno delo brez reverzibilnega dela elastične deformacije, zato je primerna za proučevanje deformacijskih lastnosti snovi. Visoko razmerje med neto in bruto delom povezujemo s sposobnostjo snovi, da se deformira plastično in tvori tablete z veliko mehansko trdnostjo. Pri meritvi  $W_{net}$  je treba upoštevati elastično deformacijo pečatov in nosilcev pečatov, saj so v nasprotnem primeru absolutne vrednosti vložene energije prevelike (14). Ragnarsson in sodelavci (15) so ugotovili, da je  $W_{net}$  v veliki meri odvisen tudi od interakcij med delci in od površinskih last-



Slika 2. Diagram odvisnosti sile stiskanja od položaja zgornjega pečata (16).

Figure 2. Force-displacement diagram (16).

nosti delcev, zato določanje  $W_{net}$  ni najprimernejša metoda za določanje primarnega mehanizma zmanjševanja volumna snovi. Vsekakor pa se njena uporabnost pri določanju deformacijskih lastnosti snovi bistveno poveča, če jo uporabljamo v kombinaciji z drugimi metodami za določanje kompresibilnosti snovi, kot sta Hecklova in Walkerjeva metoda.

### 3.4 INDEKS ELASTIČNE RELAKSACIJE

Elastična relaksacija tablet se pojavi po prenehanju delovanja sile pečata kot posledica reverzibilne elastične deformacije in s tem povezane napetosti, ki se je med stiskanjem vzpostavila v snovi. Pride do pretrganja vezi med delci in posledično do zmanjšanja trdnosti tablet ali celo do poškodbe tablet (razplastitve, laminacije ali nastanka kopic). Elastično relaksacijo določimo preko indeksa elastične relaksacije (ER) (enačba 4)

$$ER (\%) = (H_1 - H_0) / H_0 \times 100 \quad /4/$$

kjer je  $H_1$  debelina tablete v določenem času po tabletiranju in  $H_0$  debelina tablete, ko je zgornji pečat v najnižjem položaju (17).

## 4 KOMPACTIBILNOST

Kompaktibilnost je sposobnost prahov, da tvorijo trdne kompakate (tablete). Kompaktibilnost je vezana na povr-

šinske lastnosti snovi in na sposobnost tvorjenja vezi med delci, kar se neposredno odraža na trdnosti izdelanih tablet. Najpogosteje jo izražamo kot odvisnost natezne trdnosti od uporabljene sile stiskanja (kompaktibilnostni diagram). Pri relativno širokem razponu sil stiskanja lahko pri večini snovi opazimo sigmoidno obliko kompaktibilnostne krivulje. Trdnost se namreč s silo stiskanja povečuje do platoja, ko povečanje trdnosti s silo stiskanja ni več možno oziroma celo nastopi padec trdnosti na račun elastične relaksacije tablete (laminacija in nastanek kapic). Naklon linearne dela kompaktibilnostne krivulje ( $C_p$ ) opiše realno naraščanje natezne trdnosti tablete s tlakom stiskanja, zato iz naklona krivulje (natezne trdnosti v odvisnosti od tlaka  $P$ ) dobimo podatek o kompaktibilnosti proučevane snovi (enačba 5)

$$\sigma = C_p \times P + b \quad /5/$$

kjer je  $\sigma$  natezna trdnost tablet,  $C_p$  je kompaktibilnost,  $P$  je maksimalni tlak pri stiskanju posamezne tablete in  $b$  konstanta (18).

## 5 ŠTUDIJE STISLJIVOSTI

### 5.1 VPLIV PROCESA OBDELAVE DELCEV

V naši raziskavi (19) smo izdelali zmesi realnih formulacij brez ZU na polindustrijski ravni s 4 različnimi postopki granuliranja, z vlažnim granuliranjem (FBG (vrtinčno slojni postopek) in HSG (postopek v hitro vrtečem se granulatorju)) ter suhim granuliranjem (DGS (briketiranje) in DGRC (valično granuliranje)). Za primerjavo smo izdelali direktno zmes za tabletiranje (DC) z enako sestavo. Kompresibilnost posameznih zmesi smo v študiji proučevali s pomočjo izvenmatričnega Hecklovega in modificiranega Walkerjevega modela z izvenmatrično analizo tablet, rezultate pa smo še dodatno podkrepili z meritvami energij stiskanja posameznih zmesi.

Dokazali smo, da imata vlažno granulirani zmesi boljše kompresibilnost od direktne zmesi in od obeh suho granuliranih zmesi. Podobno so ugotovili tudi Bacher in sodelavci (20). Kot najbolj kompresibilna se je izkazala zmes granul, pripravljenih z vrtinčnoslojno tehnologijo (FBG>HSG>DC>DGRC>DGS). Dobro kompresibilnost direktne zmesi smo pripisali fragmentirajoči naravi aglomerirane laktoze Pharmatose® DCL-15, ki je uporabna kot pol-

nilo. Slabša kompresibilnost suho granuliranih zmesi v primerjavi z direktno zmesjo je bila posledica dvojne obdelave delcev. Med prvotno mehansko obdelavo zmesi prahov s postopki suhega granuliranja, tj. briketiranja oziroma valičnega granuliranja so delci že fragmentirali oziroma so se vsaj delno plastično deformirali, zato je med ponovnim stiskanjem v procesu tabletiranja potekla le še delna fragmentacija oziroma plastična deformacija delcev. Pojav so opisali v predhodni študiji s pojmom »*work-hardening*« (21). Zmes granul, pripravljenih z vrtinčnoslojno tehnologijo je imela tudi najboljšo kompaktibilnost. Poleg pretežno fragmentirajoče sestave zmesi je bila pri tem ključna vloga granuliranja s tehnologijo vrtinčenja oziroma porozna in s tem dobro stisljiva struktura izdelanih granul.

### 5.2 VPLIV VELIKOSTI DELCEV

Velikost granul je pomembna lastnost, ki vpliva na stisljivost zmesi in na kakovost izdelanih tablet. Glede na objavljene raziskave je videti, da ni preprostega pravila, ki bi napovedovalo natezno trdnost tablet le na podlagi velikosti zrn. Pomembnejšo vlogo imajo lastnosti granul (fragmentacijski potencial, plastičnost snovi).

V študiji (22) smo proučevali vpliv velikosti delcev na stisljivost slabo stisljive suho granulirane (DGS) zmesi in dobro stisljive vlažno granulirane (FBG) zmesi z realno placebo sestavo. Primerjalno smo proučevali stisljivost osnovne nepresejane zmesi za tabletiranje in dveh sejanih frakcij delcev (180–400  $\mu\text{m}$  in 400–710  $\mu\text{m}$ ).

Na podlagi rezultatov, dobljenih z izvenmatričnim Hecklovim in modificiranim Walkerjevim modelom, smo dokazali, da velikost granul ne vpliva na kompresibilnost FBG in DGS zmesi za tabletiranje, kar je posledica izrazite fragmentacijske narave proučevane formulacije s 65 % laktoze monohidrata v formulaciji. S tem smo potrdili dejstvo, do katerega so prišli s študijo posameznih izbranih pomožnih snovi (23), da je za pretežno fragmentirajoče formulacije zmesi za tabletiranje velikost delcev z vidika kompresibilnosti manj pomembna kot za formulacije, ki vsebujejo snovi s pretežno plastičnimi lastnostmi. Fragmentacija delcev namreč narašča z naraščajočim tlakom stiskanja in postopoma izniči vpliv začetne velikosti delcev na kompresibilnost (24). To ugotovitev bi torej lahko posplošili tudi za bolj kompleksne zmesi za tabletiranje.

Čeprav bi pričakovali, da je vpliv velikosti delcev na kompaktibilnot pri proučevani formulaciji prav tako zanemarljiv kot vpliv na kompresibilnost, pa smo v naši študiji (22) potrdili značilen vpliv velikosti delcev na kompaktibilnost zmesi. Tablete iz večjih velikostnih frakcij obeh zmesi, so imele večjo natezno trdnost in manjši delež elastične re-



laksacije v primerjavi s tabletami iz manjših velikostnih frakcij delcev. Dokazali smo, da imajo večji delci z naraščajočim tlakom stikanja večji fragmentacijski potencial (25), k čemur je pripomogla še ožja distribucija delcev večje velikostne frakcije (400–710  $\mu\text{m}$ ) v primerjavi z manjšo velikostno frakcijo (180–400  $\mu\text{m}$ ) (22). S fragmentacijo se tvorijo nove, čiste površine delcev, ki niso prekrivane z drsili in zato omogočijo vzpostavitev močnejših interpartikularnih vezi (24).

V študiji (22) smo večjo elastično relaksacijo dokazali za manjše velikostne frakcije. Povečana elastična relaksacija tablete, stisnjene iz manjših začetnih delcev, pomeni šibkejšo povezavo med njimi, kar posledično vodi v manjšo kompaktilnost zmesi (26). To dejstvo še dodatno podkrepi teorijo o močnejši povezavi med delci, nastalimi s fragmentacijo večjih delcev, in večji natezni trdnosti tablet, izdelanih iz večjih velikostnih frakcij granul.

### 5.3. VPLIV MEHANSKIH LASTNOSTI POMOŽNIH SNOVI

Nekateri raziskovalci menijo, da velike vrednosti kompresibilnosti običajno pomenijo tudi velike vrednosti kompaktilnosti (na priemer pri mikrokristalno celulozi). Snov, ki iz-

kazuje visoko tendenco k plastični deformaciji in je torej dobro kompresibilna, bo ob obremenitvi tvorila številne kontaktne površine med delci, kar bo posledično vodilo v nastanek tablet z večjo trdnostjo in kompaktilnostjo (27). Na podlagi rezultatov naših študij (19, 22) lahko zaključimo, da na kompresibilnost kot tudi na kompaktilnost kompleksnih zmesi vplivajo številni dejavniki (lastnosti snovi in njihov delež v zmesi, procesni parametri in zvrst granuliranja). V praksi ima lahko isti dejavnik različen vpliv na kompresibilnost in na kompaktilnost kompleksne zmesi. Sklepanje na visoko kompaktilnost na podlagi visoke kompresibilnosti (in obratno), ki je bilo dokazano za enostavne sestave, zato ni primerno za realne, kompleksne zmesi, ki jih uporabljamo v industrijskem merilu. Znanje o stisljivosti določenih pomožnih snovi ali ZU (posebej v velikem deležu) nam torej lahko služi kot osnova za oceno stisljivosti kompleksne zmesi, vendar pa realno sliko o stisljivosti kompleksnih zmesi dobimo le, če njihove mehanske lastnosti proučimo s pomočjo opisanih metod za proučevanje stisljivosti.

V preglednici 1 so zbrani podatki o kompresibilnosti in kompaktilnosti za nekatere pri tabletiranju najpogosteje uporabljane pomožne snovi.

*Preglednica 1. Kompresibilnost in kompaktilnost najpogosteje uporabljenih pomožnih snovi (28, 29).*

*Table 1. Compressibility and compactibility of most commonly used excipients (28, 29).*

Pomožna snov	Kompresibilnost		Kompaktilnost
	$k \times 10^3 \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	$P_y \text{ (MPa)}$	$C_p \times 10^3$
Laktoza Pharmatose® DCL-11	3,92	255,2	9,61
Laktoza Pharmatose® DCL-21	4,03	248,2	13,47
Laktoza Flowlac®-100	4,19	270,1	9,56
Laktoza Pharmatose® M-200	3,70	238,9	10,43
Laktoza Tabletose® 70	4,03	248,2	8,83
Laktoza Tabletose® 80	3,80	263,1	9,32
Laktoza Tabletose® 100	4,12	243,0	11,66
Mikrokristalna celuloza Avicel® PH 200	10,35	96,6	/
Mikrokristalna celuloza Avicel® PH 101	10,18	98,3	/
Koruzni škrob	7,08	141,2	/

# 6 SKLEP

Poznavanje stisljivostnih lastnosti in razvoj modelov za razlago obnašanja zmesi za tabletiranje je pomembno za zagotavljanje ustreznih procesov izdelave tablet v industrijskem merilu, ki bodo stroškovno učinkoviti in bodo zagotavljali izdelke zahtevane kakovosti. Formulacije tablet vključujejo poleg ene ali več ZU še številne pomožne snovi, ki imajo pogosto zelo različne mehanske lastnosti, zato je težko napovedati obnašanje končne zmesi za tabletiranje izključno na osnovi poznavanja mehanskih lastnosti posameznih komponent. Poznavanje stisljivosti posameznih snovi predstavlja dobro osnovo pri izbiri ustreznih vrst pomožnih snovi za optimalno formulacijo, realno sliko o obnašanju zmesi med procesom tabletiranja pa lahko dobimo le z vrednotenjem stisljivosti kompleksne zmesi. Hecklov ali Walkerjev model nam poleg predvidenega mehanizma deformacije delcev pomožnih snovi do določene mere ponujata tudi odgovore, kakšno vrsto granulata moramo izdelati, da pri izdelanih tabletah ne bo prišlo do neželenega pojava laminacije tablet ter kakšna je najprimernejša hitrost tabletiranja, ki hkrati še zagotavlja ustrezno trdnost izdelanih tablet. Računalniško vodene in ustrezno instrumentirane tabletirke v farmacevtski industriji nam že omogočajo vrednotenje kompresibilnosti kompleksnih zmesi s pomočjo znotrajmatrične Hecklove metode, kar nam omogoča enostavnejšo izvedbo študije stisljivosti formulacije izdelka, s tem pa bolj učinkovit razvojni proces, ki bo v skladu s sodobnimi trendi v farmacevtski industriji, npr. QbD. Vsekakor pa proučevanje stisljivosti kompleksnih, tj. realnih zmesi za tabletiranje v prihodnosti še vedno ostaja velik raziskovalni in razvojni izziv, predvsem z vidika aditivnosti mehanskih lastnosti posameznih komponent formulacije.

# 7 LITERATURA

1. Shangraw RF. *Compressed tablets by direct compression*. In: Liberman HA, Lachman L, Schwartz JB. *Granulation Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1. 2 ed. New York: Marcel Dekker, 1989.
2. Faure A, York P, Rowe RC. *Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review*. *Eur J Pharm and Biopharm* 2001; 52 (3): 269-277.
3. Swarbrick J, Boylan JC. *Granulations*. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 7, New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, Inc., 1988; 121-160.
4. Kurihara K. *Dry Granulation*. In: Swarbrick J, Boylan JC. *Encyclopedia of Pharmaceutical technology*, Vol. 4. New York: Marcel Dekker, Inc., 1991; 423 – 446.
5. Inghelbrecht S, Remon JP. *Reducing dust and improving granule and tablet quality in the roller compaction process*. *Int J Pharm* 1998; 171: 195–206.
6. Zupančič Božič D. *Optimizacija tabletiranja na osnovi študija plastično- elastičnih lastnosti delcev*. *Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo* 2008.
7. Augsburger LL, Zellhofer MJ. *Tablet formulation*. In: Swarbrick J, Boylan JC. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* Vol. 3. 2 ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 2002; 2701 – 2712
8. Leuenberger H. *The compressibility and compactibility of powder systems*. *Int J Pharm* 1982; 12: 41–55.
9. Duberg M, Nyström C. *Studies on direct compression of tablets: XVII., Porosity- pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression*. *Powder Technol* 1986; 46: 67-75.
10. Paronen P, Ilkka J. *Porosity-pressure functions*, in: Alderborn G., Nyström, C. (Eds.), *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. Marcel Dekker Inc., New York, 1996: 55–75.
11. Heckel RW. *Density-pressure relationships in powder compaction*. *Trans Metal Socie* 1961; 221: 671-675.
12. Oluwatoyin AO. *The compaction of pharmaceutical Powders*. *Apredica, Preclinical ADME Tox Research* 2007; 5 (2): 1-16.
13. Walker EE. *The properties of powders VI: The compressibility of powders*. *Trans Faraday Soc* 1923; 19: 73–82.
14. Ragnarsson G. *Force-displacement and network measurements*. In Alderborn G, Nyström C. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, 1996: 77-97.
15. Ragnarsson G, Sjörgen J. *Force-displacement measurements in tableting*. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 145-150.
16. Ilić I. *Study of compressibility and compactibility of selected pharmaceutical excipients*, PhD thesis, Faculty of Pharmacy, Ljubljana, 2011.
17. Picker KM. *Time dependence of elastic recovery for characterisation of tableting materials*. *Pharm Dev Technol* 2001; 6 (1): 61-70.
18. Rees JE, Rue PJ. *Work required to cause failure of tablets in diametral compression*. *Drug Dev Ind Pharm* 1978; 4: 131-156.
19. Šantl M, Ilić I, Vrečer F, Baumgartner S. *A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture*. *Int J Pharm* 2011; 414 (1-2): 131-139.
20. Bacher C, Olsen PM, Berhelsen P, Sonnergaard JM. *Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation*. *Int J Pharm* 2008; 358: 69–74.
21. Malkowska S, Khan KA. *Effect of re-compression on the properties of tablets prepared by dry granulation*. *Drug Dev Ind Pharm* 1983; 9(3): 331–347.
22. Šantl M, Ilić I, Vrečer F, Baumgartner S. *A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The effect of granule particle size*. *Acta Pharm Suec* 2012; 62 (3): 325-340.
23. Eriksson M, Alderborn G. *The effect of particle fragmentation and deformation on the interparticulate bond formation process during powder compaction*. *Pharm Res* 1995; 12: 1031-1039.
24. Sun C, Grant DJW. *Effects of initial particle size on the tableting properties of L-lysine monohydrochloride dihydrate powder*. *Int J Pharm* 2001; 215: 221-228.



25. McKenna A, McCaffery DF. Effect on particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34: 347-351.
26. Van der Voort Maarschalk K, Zuurman K, Vromans H, Bolhuis GK, Lerk CF. Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particle solids. *Int J Pharm* 1996; 140: 185-193.
27. Sonnergaard JM. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 63: 270-277.
28. Ilić I, Kasa JP, Dreu R, Pintye-Hodi K, Srčić S. The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Dev and Ind Pharm* 2009; 35 (10): 1271-1280.
29. 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.