

Univerzitet u Beogradu

Farmaceutski fakultet

Nenad D. Nikolić, diplomirani farmaceut

**PRIMENA KONCEPTA DIZAJNA KVALITETA U
IDENTIFIKACIJI, KVALIFIKACIJI I MODELOVANJU
KRITIČNIH ATRIBUTA KVALITETA MATRIKS
TABLETA SA TRAMADOL-HIDROHLORIDOM SA
MODIFIKOVANIM OSLOBAĐANJEM**

Doktorska disertacija

Beograd, 2015.

University of Belgrade

Faculty of Pharmacy

Nenad D. Nikolić, dipl. pharm.

**APPLICATION OF QUALITY BY DESIGN CONCEPT
FOR IDENTIFICATION, QUALIFICATION AND
MODELING OF CRITICAL QUALITY ATRIBUTES OF
MODIFIED RELEASE TRAMADOL-
HYDROCHLORIDE MATRIX TABLETS**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2015.

Mentor

.....
Prof. Dr Svetlana Ibrić,
Farmaceutski fakultet,
Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije

.....
Prof. Dr Zorica Đurić.
Farmaceutski fakultet,
Univerzitet u Beogradu

.....
Dr Vjera Pejanović,
naučni savetnik,
Hemofarm A.D.

Kandidat:

Nenad Nikolić, dipl. farm.

Farmaceutski fakultet

Univerzitet u Beogradu

Ova doktorska disertacija sponzorisana je od Hemofarm A.D. Vršac. Želim da zahvalim dr Vjeri Pejanović i gđi Biljani Stupar za zalaganje i pruženu priliku za započinjanje doktorskih studija kao i podršku u realizaciji ovog naučnog rada. Zahvaljujem se i ostalim kolegama iz Sektora razvoja i istraživanja na izuzetnoj podršci, razumevanju i motivaciji.

Kompletan eksperimentalni rad ove disertacije obavljen je u Laboratoriji za industrijsku farmaciju, Univerziteta u Bazelu. Želim da izrazim veliku zahvalnost dr Gabrijeli Betz za pruženu priliku da realizujem ekperimentalni rad u divnom, motivišućem okruženju, kao i kolegama iz IPL na pomoći u realizaciji eksperimentalnog rada.

Izuzetnu zahvalnost želim da izrazim prof. dr Svetlani Ibrić na nesebičnoj pomoći, savetima, ohrabrenjima, strpljivosti, moralnoj podršci, motivaciji i izuzetnoj stručnoj pomoći koju mi je pružila tokom svih faza eksperimentalnog rada i izrade doktorske disertacije. Iznad svega želim da joj zahvalim na njenom, fantastičnom, pozitivnom mentalnom stavu kao i ogromnom stručnom znanju kojima inspiriše svoje kolege.

Zahvaljujem se i prof. dr Zorici Đurić na korisnim sugestijama i izuzetnoj podršci tokom doktorskih studija i izrade doktorske disertacije. Zahvaljujem se i dr Vjeri Pejanović kao članu komisije na korisnim sugestijama u izradi doktorske disertacije.

Zahvaljujem dr Dorđu Medareviću na pomoći i angažovanju kao i korisnim savetima pri pisanju naučnih radova i izradi doktorske disertacije.

Ovu doktorsku disertaciju posvećujem svojoj porodici, svom „najvećem blagu“, mojoj deci, Bogdanu i Miljani, koji su moja najveća životna inspiracija, sa željom da u životu budu usmereni ka pravim, suštinskim vrednostima, istini, znanju, ljubavi i poštenju, kao i svojoj voljenoj supruzi Mirjani za ljubav, toleranciju i energiju kojom nam ispunjava živote.

Ovu doktorsku disertaciju posvećujem i svojim voljenim roditeljima Radmili i Dragovanu za svu podršku, ljubav, razumevanje i pomoć tokom celog mog života.

Lista skraćenica

AUC – Area Under Curve – površina ispod krive

BFI – Brittle Fracture Index – indeks krtosti

BI – Bonding Index – indeks vezivanja

CMA – Critical Material Attributes – kritični atributi ili karakteristike materijala

CPP – Critical Process Parameters – kritični parametri procesa

CQA – Critical Quality Attributes – kritični atributi ili karakteristike kvaliteta

DoE – Design of Experiments – eksperimentalni dizajn

E_E – energija elastične deformacije

E_F – energija frikcije

E_P – energija plastične deformacije, korisna energija kompresije

EP – European Pharmacopoea – Evropska farmakopeja

FDA – Food and Drug Administration – Uprava za hranu i lekove

FEM – Finite Element Analysis – Metoda konačnih elemenata

FMEA – Failure Mode and Effect Analysis – Analiza načina i efekta otkaza

GMP – Good Manufacturing Practice – dobra proizvođačka praksa

HEC – Hydroxyethylcellulose - hidrosietilceluloza

HMI – Human Machine Interface – interfejs mašina operater, upravljačka tabla

HPC – Hydroxypropylcellulose – hidroksipropilceluloza

HPMC – Hydroxypropylmethylcellulose – hidroksipropilmetilceluloza, hipromeloza

ICH – International Conference of Harmonisation – Internacionalna konferencija o harmonizaciji

IPC – In-process control – kontrola u procesu

LC – Lower Compression – Sila kompresije sa donjeg alata

LPD – Lower Punch Displacement – Distanca donjeg alata

LVDT – Linear Variable Differential Transformer – linearni varijabilni diferencijalni transformator

MCC – Microcrystalline cellulose – mikrokristalna celuloza

MVA – Multivariate Analysis – multivarijantna analiza

PAT – Process Analytical Technology - analitička tehnologija procesa

POE – Polyoxyethylene – polietilenoksid

PHA – Preliminar Hazard Analysis – preliminarna analiza opasnosti

PID – Pendulum Impact Device – udarno klatno za ispitivanje pritiska utiskivanja

PLC – Programmable Logic Controller – programabilni logički kontroler

PQS – Pharmaceutical Quality System – farmaceutski sistem kvaliteta

PVA – Polyvinyl alcohol – polivinil alkohol

QbD – Quality by Design – dizajn kvaliteta

QRM – Quality Risk Management – upravljanje rizikom za kvalitet

QTPP – Quality Target Product Profile – ciljani profil kvaliteta proizvoda

RA – Risk Assesment – procesna rizika

SCADA - Supervisory Control And Data Acquisition – sistem za superviziju, kontrolu i akviziciju podataka

SEM – Scanning Electronic Microscopy – skenirajuća elektronska mikroskopija

SF – Solid Fraction – udeo čvrste frakcije

SI – Strain Index – indeks naprezanja

St. Dev. – standardna devijacija

TSM – Tableting Specification Manual – upustvo za specifikaciju kod tabletiranja

UC – Upper Compression – Sila kompresije sa gornjeg alata

UPD – Upper Punch Displacement – Distanca gornjeg alata

USP – United States Pharmacopoea – Farmakopeja Sjedinjenih Američkih Država

VE – Viscoelastic index – indeks viskoelastičnosti

Rezime

U radu je uz primenu koncepta dizajna kvaliteta (QbD) izvršena identifikacija kritičnih karakteristika kvaliteta hidrofilnih matriks tableta, izvršeno ispitivanje uticaja različitih formulacijskih komponenti i variranja kritičnih parametara proizvodnog procesa na osobine matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-hidrohlorida kao model supstance i definisan je mehanistički model funkcionisanja matriks sistema u cilju boljeg definisanja prostora znanja i definisanja dizajn prostora kvaliteta proizvoda. U cilju identifikacije i procene rizika u eksperimentalnom dizajnu korišćeni su alati dizajna kvaliteta, procena i preispitivanje rizika, tehnike preliminarne analize opasnosti (PHA) i analize načina i efekata otkaza (FMEA) i dizajna eksperimenata, dizajn smeše i frakcioni faktorijalni dizajn za klasifikaciju i kvalifikaciju efekata. U formulacijama hidrofilnih matriks tableta su korišćeni različiti hidrofilni polimeri visokog viskoziteta, hipromeloza (HPMC), hidroksipropilceluloza (HPC) i polietilenoksid (POE), kao i različiti punioci, mikrokristalna celuloza (MCC) i parcijalno pregelirani skrob (Starch 1500). Tablete su izrađivane direktnom kompresijom uz korišćenje simulatora kompaktiranja. Performanse ispitivanih polimera u direktno kompresibilnim formulacijama matriks tableta sa visokodoziranom model supstancom procenjivane su preko fizičkih karakteristika praškova, mehaničkih karakteristika tableta kao i uticaja na kinetiku oslobađanja lekovite supstance. Ispitivane su formulacije u kojima je udeo visoko doziranog, visoko rastvornog tramadol-hidrohlorida u opsegu 27 -55 %. Utvrđeno je da se korišćenjem POE u formulaciji dobijaju znatno bolje protočne osobine praškova u formulacijama sa ispitivanim opsegom udela polimera i tramadol-hidrohlorida u odnosu na praškaste smeše sa HPMC i HPC. Kritičan uticaj na protočna svojstva smeša u ispitivanom opsegu udela u formulaciji mogu da imaju udeo polimera u formulacijama sa HPMC dok u formulacijama sa POE pored udela polimera i udeo lekovite supstance ima značajan uticaj. Kompresibilnost praškastih smeša je u suprotnosti sa protočnim osobinama i bolja je kod HPMC i HPC u odnosu na POE zahvaljujućim poroznim osobinama derivata celuloze. Kompresibilnost, kao i dobre mehaničke karakteristike se mogu potencirati upotrebom kompresibilnih, poroznih punilaca kakva je MCC. Korelacija fizičkih svojstava praškova i mehaničkih karakteristika tableta evidentna je komparabilnom analizom profila kompresibilnosti, kompaktibilnosti i tabletabilnosti praškastih smeša, kao i Hekelovih dijagrama gde su u ispitivanom eksperimentalnom prostoru dobijene bolje karakteristike formulacija sa HPMC u odnosu na HPC, dok su za ispitivani eksperimentalni prostor tablete sa POE imale značajno lošija mehanička svojstva u odnosu na derivate celuloze. Upotreba punioca sa dobrim kompresibilnim svojstvima, MCC, u visokom udelu, može značajno poboljšati mehaničke karakteristike tableta sa POE i ima nivelirajući efekat u pogledu mehaničkih karakteristika tableta. Analizom kompresionih profila sa simulatora kompaktiranja i sila-distanca dijagrama identifikuju se izražene elastične karakteristike POE u poređenju sa HPC i HPMC. Grafičkom analizom se mogu dobiti udeli korisne energije kompresije (E_p), regioni energije koja se troši na elastičnu deformaciju (E_E), a mogu se identifikovati i regioni koji reprezentuju energiju frikcije (E_F). Identifikacijom regiona sa izraženom energijom frikcije na dijagramima sila-distanca mogu se detektovati kohezivne karakteristike praškastih smeša koje mogu da imaju značajan uticaj na protočnost. Elastična svojstva formulacija potencirana su korišćenjem punioca sa izraženim elastičnim karakteristikama i kao rezultat

dobijaju se tablete sa visokom poroznošću bez obzira na pritisak kompresije. Visoka poroznost tableta ne mora rezultovati bržim oslobađanjem lekovite supstance ili efektom preranog oslobađanja doze (“*dumping dose*”). Ispitivanjem uticaja formulacijskih promenljivih i varijacije parametara kompresije na brzinu oslobađanja lekovite supstance utvrđeno je da je u ispitivanim ospezima parametara kritičan uticaj udela lekovite supstance u formulaciji kod svih ispitivanih polimera u pogledu preranog oslobađanja doze dok je na brzinu oslobađanja tramadol-hidrohlorida u kasnijim vremenskim tačkama kritičan uticaj udela lekovite supstance identifikovan kod formulacija sa HPC i POE. Imajući u vidu difuzioni mehanizam oslobađanja visoko rastvorne model lekovite supstance iz hidrofilnog matriksa, gde brzina oslobađanja zavisi od brzine difuzije lekovite supstance kroz nabubrela gel formiran između fronta difuzije i fronta bubrenja u tableti, kao i od brzine penetracije fronta bubrenja u unutrašnost tablete identifikovan je i potvrđen kritičan uticaj dimenzija tablete, površine i zapremine, na kinetiku oslobađanja lekovite supstance. Ispitivanjem uticaja poroznosti matriks tableta sa HPMC na oslobađanje lekovite supstance identifikovano je da poroznost tableta izazvana varijacijom parametara tabletiranja može uticati samo u kombinaciji sa visokim udelom lekovite supstance (~55%) i niskim udelom polimera na ubranu kinetiku oslobađanja lekovite supstance ($\leq 20\%$). Izveden je linearni regresioni model zavisnosti konstante Higučijevog modela brzine oslobađanja lekovite supstance od geometrijskih karakteristika tableta, odnosa površine i zapremine tablete, za dizajn prostor sa varijabilnim udelom lekovite supstance 27 – 55 %, minimalnim udelom polimera 22.5 % i kombinacijom punioca MCC i Starch 1500. Dokazana je efikasnost modela za predviđanje brzine oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta na osnovu kalkulisanog odnosa površine i zapremine tableta.

Ključne reči: dizajn kvaliteta, hidrofilne matriks tablete sa produženim oslobađanjem, tramadol-hidrohlord, hipromeloza, hidroksipropilceluloza, polietilenoksid, simulator kompaktiranja, direktna kompresija, tabletabilnost, Higučijev model.

Summary

The purposes of this study were to identify critical quality attributes of the hydrophilic matrix tablets, to evaluate influence of different components of the formulation and variation of critical process parameters on the characteristics and performance of matrix tablets with prolonged release of tramadol-hydrochloride as a model substance by usage of Quality by Design (QbD) concept, and to develop mechanistic model for defining knowledge space for this formulation in order to enable development of the design space for the product quality. In order to identify and evaluate risk during experiments and for the classification and qualification of effects following tools of quality by design were used, risk assessment and risk review – preliminary hazard analysis (PHA) and failure mode and effect analysis (FMEA), and design of experiments (DoE) – mixture design and fractional factorial design. Different hydrophilic polymers of high viscosity were used for formulation of hydrophilic matrix tablets, hypromellose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC) and polyethylene oxide (POE) as well different fillers, microcrystalline cellulose (MCC) and partially pregelatinized starch (Starch 1500). Tablets were made by direct compression with usage of compaction simulator. Performances of polymers used in formulations for direct compression of matrix tablets with high dosage model substance were evaluated through the influence on physical characteristics of powder mixtures, mechanical characteristics of manufactured tablets, as well as through the influence on kinetics of release of drug substance. Formulations with high dosage, highly soluble tramadol-hydrochloride in the range of 27 – 55% w/w were evaluated experimentally. It was established that usage of POE in formulations results with better flowability of powder mixtures, comparing to the powder mixtures with HPMC and HPC with evaluated ranges of percentage of polymer in formulation as well as tramadol-hydrochloride. There is critical influence on flowability of the powder mixtures of the percentage of polymer in formulations with HPMC, in the evaluated range in formulation, while in formulations with POE percentage of tramadol-hydrochloride has also critical influence together with percentage of polymer. Compressibility of the powder mixtures is in reverse relation with flowability and it is better in formulations with HPMC and HPC than in formulations with POE due to porous structure of cellulose based polymers. Compressibility, as well as good mechanical properties could be increased with usage of compressible fillers with high porosity, like MCC. Correlation of the physical characteristics of powders and mechanical properties of tablets is evident from the comparison of compressibility, compactibility and tableability profiles of powder mixtures as well as from relevant Heckel-plots. Better characteristics of formulations with HPMC respect to formulations with HPC were obtained in evaluated experimental space while formulations with POE were with significantly inferior mechanical properties respect to cellulose based polymers. High percentage of the high compressible filler, MCC in formulations, can improve mechanical characteristics of tablets with POE and if it is present in high percentage there is a no significant difference in mechanical properties of tablets between formulations with different polymer. Characteristic elastic properties of POE could be detected on compression profiles and force-displacement plots from compaction simulator comparing to HPC and HPMC. It could be detected following parts of force-displacement diagrams, useful energy of compression (E_p), energy of elastic deformation (E_E) and energy of interparticulate friction

(E_F). Energy of friction part of the force-displacement diagram represents cohesive properties of powder and detection of considerable friction energy part of the graph could indicate cohesivity of powder which could have influence on flowability. Elastic properties of powder are increased with usage of Starch 1500 as filler due to its well-known elastic properties and as a result tablets with high porosity are obtained no matter on a compression pressure value. High porosity of these tablets does not lead to fast drug release or dose dumping effect. Evaluation of the influence of the formulation variables and compression process parameters variation on the drug release kinetics resulted with discovery that in the defined experimental ranges there is critical influence of the percentage of the drug substance in formulation with all tested polymers on the premature drug release, while critical influence on the release of tramadol-hydrochloride in later time points of the percentage of drug substance in formulation is detected only in formulations with HPC and POE. Having in mind diffusion as a mechanism of the release of high soluble drug from the hydrophilic matrix tablets, and the fact that drug release kinetics depends on a diffusion of the drug substance through the gel layer formed between diffusion front and swelling front as well as it depends on a kinetics of penetration of the swelling front in the interior of tablet it was identified and confirmed that tablet surface area and volume has critical influence on the drug release kinetics. Influence of porosity of matrix tablets with HPMC on drug release was evaluated and it was discovered that porosity of tablets as a result of different parameters of tablet compression could have impact only in combination with high percentage of drug substance (~55%) and low percentage of polymer ($\leq 20\%$) on faster kinetics of drug release. Linear regression model was established between constant of the Higuchi model of drug release and geometric characteristics of tablets, surface area and volume, for a design space with range of percentage of drug substance 27 – 55% w/w, not less than 22.5% of polymer w/w and combination of fillers MCC and Starch 1500 in formulation. Efficacy of model for prediction of drug release kinetics from matrix tablets from the calculated ratio of surface area and volume of tablets was established.

Keywords: quality by design, hydrophilic matrix tablets with prolonged release, tramadol-hydrochloride, hypromellose, hydroxypropylcellulose, polyethylene oxide, compaction simulator, direct compression, tabletability, Higuchi model.

SADRŽAJ

UVOD.....	1
OPŠTI DEO.....	4
1. Kompresija praškova.....	5
1.1 Uvod.....	5
1.2 Uređaji za izradu tableta.....	8
1.2.1 Mašine za tabletiranje sa ekscentrom.....	8
1.2.2 Rotacione mašine za tabletiranje.....	10
1.2.3 Alati za tabletiranje.....	13
1.2.4 Instrumentacija mašina za tabletiranje.....	15
1.2.5 Simulatori kompaktiranja.....	17
1.3 Karakterizacija procesa kompresije.....	21
1.4 Ispitivanje fizičkih karakteristika praškova.....	25
1.5 Ispitivanje mehaničkih karakteristika tableta.....	28
2. Hidrofilne matriks tablete sa produženim oslobađanjem.....	32
2.1 Mehanizmi kontrole oslobađanja lekovite supstance iz hidrofilnih matriks tableta.....	32
2.2 Hidrofilni polimeri za formulaciju matriks tableta sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance.....	34
2.3 Faktori koji utiču na karakteristike hidrofilnih matriks tableta.....	35
CILJ RADA.....	39
EKSPERIMENTALNI DEO.....	41
3. Izrada i karakterizacija matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-hidroklorida sa različitim tipovima hidrofilnih polimera.....	42
3.1 Materijali i metode.....	42
3.1.1 Materijali.....	42
3.1.2 Metode.....	44
3.1.2.1 Identifikacija kritičnih karakteristika kvaliteta.....	44
3.1.2.2 Selekcija tipa proizvodnog procesa i procena rizika u cilju identifikacije, analize i ocene uticaja potencijalnih izvora rizika na kritične karakteristike kvaliteta.....	46
3.1.2.3 Formulacije tableta i eksperimentalni dizajn.....	49
3.1.2.4 Izrada tableta.....	54
3.1.2.5 Ispitivanje fizičkih karakteristika praškova.....	55
3.1.2.6 Ispitivanje mehaničkih karakteristika tableta.....	57
3.1.2.7 Karakterizacija mehaničkih svojstava materijala i formulacija.....	58
3.1.2.8 Skenirajuća elektronska mikroskopija (SEM).....	58
3.1.2.9 Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta.....	58
3.2 Rezultati i diskusija.....	60
3.2.1 Rezultati procene rizika.....	60
3.2.2 Ispitivanje fizičkih karakteristika praškova.....	71
3.2.2.1 Ispitivanje realne gustine praškova.....	71

3.2.2.2	Ispitivanje nasipne i tapkane gustine praškova i analiza poroznosti i protočnosti praškova.....	72
3.2.2.3	Skenirajuća elektronska mikroskopija praškova.....	77
3.2.3	<i>Ispitivanje mehaničkih karakteristika matriks tableta</i>	82
3.2.3.1	Ispitivanje mehaničkih karakteristika matriks tableta sa HPMC..	82
3.2.3.2	Ispitivanje mehaničkih karakteristika matriks tableta sa HPC.....	102
3.2.3.3	Ispitivanje mehaničkih karakteristika matriks tableta sa POE.....	123
3.2.4	<i>Skenirajuća elektronska mikroskopija tableta</i>	144
3.2.5	<i>Karakterizacija procesa kompresije matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl formulacije sa različitim polimerima</i>	147
3.2.6	<i>Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa različitim polimerima</i>	165
3.2.6.1	Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa HPMC.....	165
3.2.6.2	Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa HPC.....	172
3.2.6.3	Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa POE.....	172
3.2.6.4	Poređenje uticaja i karakteristika ispitivanih polimera kod oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl.....	185
4.	Ispitivanje uticaja udela lekovite supstnce, poroznosti tableta i koncentracije HPMC na brzinu oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa produženim oslobađanjem	188
4.1	Materijali i metode	188
4.1.1	<i>Materijali</i>	188
4.1.2	<i>Metode</i>	189
4.1.2.1	Izbor komponenata formulacije i preispitivanje rizika nakon inicijalnih skrining eksperimenata.....	189
4.1.2.2	Formulacije tableta i eksperimentalni dizajn.....	190
4.1.2.3	Izrada tableta.....	193
4.1.2.4	Ispitivanje mehaničkih karakteristika tableta i procesa kompresije.....	193
4.1.2.5	Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa produženim oslobađanjem	194
4.2	Rezultati i diskusija	196
4.2.1	<i>Rezultati procene rizika</i>	196
4.2.2	<i>Ispitivanje mehaničkih karakteristika tableta i procesa kompresije</i> ...200	
4.2.3	<i>Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta</i>	214
5.	Definisanje matematičkog modela zavisnosti kritičnih karakteristika i brzine oslobađanja tramadol-hidrohlorida iz matriks tableta, poređenje predviđenih i eksperimentalno dobijenih profila oslobađanja lekovite supstance	228
5.1	Materijali i metode	228
5.1.1	<i>Materijali</i>	228

5.1.2	Metode	229
5.1.2.1	Ekperimentalni dizajn i formulacije matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl za ispitivanje uticaja geometrijskih karakteristika na brzinu oslobađanja lekovite supstance	229
5.1.2.2	Uspostavljanje matematičkog modela zavisnosti kinetike oslobađanja lekovite supstance od površine i zapremine matriks tableta	229
5.1.2.3	Ispitivanje primenjivosti eksperimentalno izvedenog matematičkog modela za kinetiku oslobađanja lekovite supstance za matriks tablete različitog geometrijskog oblika i dimenzija	231
5.1.2.4	Predviđanje profila oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl korišćenjem eksperimentalno izvedenog linearnog modela	233
5.1.2.5	Izrada tableta	234
5.1.2.6	Izračunavanje površine, zapremine, gustine i poroznosti tableta	234
5.1.2.7	Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta	235
5.2	Rezultati i diskusija	235
5.2.1	<i>Uspostavljanje modela zavisnosti kinetike oslobađanja od odnosa površine i zapremine tableta</i>	235
5.2.2	<i>Ispitivanje primenjivosti modela na tabletama različitog oblika i dimenzija</i>	238
5.2.3	<i>Predviđanje profila oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol-HCl korišćenjem izvedenog empirijskog matematičkog modela</i>	
	ZAKLJUČAK	251
	LITERATURA	260
	BIOGRAFIJA	277
	PRILOZI	278
	Prilog 1 – Karakteristike alata za tabletiranje i matrica TSM i EU specifikacija	278
	Prilog 2 Crteži bikonveksnih tableta A10 – A16 iz eksperimentalnog dizajna datog u tabeli 5.2	279
	Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorata	286
	Izjava o autorstvu	287
	Izjava o korišćenju	288

UVOD

Krajem 20. i početkom 21. veka u farmaceutskoj industriji postavljeni su novi ciljevi u kvalitetu i efikasnosti procesa. Inicijacija novog sistema kvaliteta započela je 2002. godine kada je američka Uprava za hranu i lekove (eng. „*FDA*“) predstavila koncept nove inicijative zasnovane na proceni rizika pod nazivom „Farmaceutska aktuelna Dobra Proizvođačka Praksa za 21. vek: Pristup zasnovan na proceni rizika“ (eng. „*Pharmaceutical cGMPs for the 21St Century: A Risk-Based Approach*“). Nakon navedene inicijative u okviru odgovarajućih radnih grupa i naučnih komiteta osmišljene su i izdate direktive u okviru Internacionalne konferencije za harmonizaciju (*International Conference on Harmonisation, ICH*) koje su dale preporuke za procese razvoja proizvoda, ICH Q8, upravljanje rizikom za kvalitet ICH Q9 i farmaceutski sistem kvaliteta ICH Q10. Tako je u okviru direktive ICH Q8 predstavljen koncept „Kvalitet u dizajnu“ (eng. „*Quality by Design*“) u okviru kojeg je za cilj farmaceutskog razvoja postavljen dizajn proizvoda i proizvodnog procesa kojim se kontinuirano i sistematično obezbeđuju odgovarajuće performanse proizvoda. Razvoj farmaceutskog proizvoda u skladu sa ovim konceptom treba da demonstrira bolje razumevanje proizvoda i procesa ugrađujući kvalitet u proizvod, a ne kontrolišući ga. Proces razvoja proizvoda treba da bude zasnovan na naučnim principima i potrebno je da kroz razvojne studije i proizvodno iskustvo obezbedi osnovu za upravljanje rizikom za kvalitet kao i za proces kontinuiranog unapređenja kvaliteta (ICH Q8). Tendencija za podizanje nivoa znanja i sistematičnosti u upravljanju kvalitetom proizvoda i performansama proizvodnog procesa je usmerena od trenutno u većini slučajeva aktuelnog deskriptivnog znanja („šta se dešava?“) i korelativnog znanja o proizvodu i procesu ka višim nivoima, mehanističkom znanju („kako se dešava?“), odnosno osnovnim ili primarnim principima („zašto se dešava?“) kroz sve faze životnog ciklusa proizvoda (A.Hussain, 2002). Alati koji su definisani kao ključni u implementaciji sistematičnosti su dizajn eksperimenata (DoE), analiza rizika, analitička tehnologija procesa (PAT), multivarijantna analiza (MVA) i modelovanje procesa (ISPE Guide Series: PQLI, 2011). Razumevanje i fundamentalna karakterizacija sistema i procesa proizvodnje matriks tableta sa produženim oslobađanjem ima visok stepen kritičnosti zbog mogućih

posledica za pacijenta. Problem u formulisanju matriks tableta sa produženim delovanjem sa visoko-doziranim lekovitim supstancama visoke rastvorljivosti jeste visok rizik od prevremenog oslobađanja velike doze (Tiwari i sar., 2003, Gothoskar i sar. 2005) što može rezultovati toksičnim delovanjem, izostankom produženog farmakološkog efekta i ispoljavanjem drugih štetnih efekata na pacijentu. Fundamentalni mehanizmi oslobađanja leka iz hidrofilnih matriks tableta ispitivani su u više naučnih studija (Siepmann i sar. 1999/2000, Colombo i sar. 2000). Ispitivani su različiti hidrofilni matriks polimeri, kao i njihove karakteristike u pogledu uticaja na kinetiku oslobađanja lekovite supstance (Mitchel i sar. 1993, Rodriguez i sar. 2000, Durig i sar. 2004). Uticaj karakteristika nekih karakteristika formulacija, uključujući i uticaj nekih karakteristika lekovitih supstanci, na oslobađanje lekovite supstance iz hidrofilnih matriks tableta prezentovan je u više naučnih publikacija (Levina i sar. 2004, Tajarobi i sar. 2009, Hardy i sar. 2007, Li i sar. 2008, Petrović i sar. 2009). Analiziran je uticaj fizičkih, kao i hemijskih i drugih karakteristika matriks polimera, veličine čestica, stepena supstitucije, rezidualne vlage, na mehanička svojstva matriks tableta na primeru hipromeloze (Nokodchi i sar. 2001) kao i na primeru polietilenoksida (Yang i sar. 1996). Tablete korišćene u ispitivanjima su uglavnom komprimovane na ekscenter tipu mašina za tabletiranje ili rotacionim mašinama za tabletiranje sa manjim brojem stanica, koje se razlikuju od rotacionih mašina velikog kapaciteta kakve se koriste u proizvodnim uslovima. Primena simulatora kompaktiranja omogućava simulaciju kompresionih karakteristika rotacionih mašina za tabletiranje velikog kapaciteta u laboratorijskim uslovima tako da se materijali komprimuju u uslovima sličnim proizvodnim. Simulatori kompaktiranja imaju veliku primenu za fundamentalnu karakterizaciju materijala pri kompresiji i ispitivanje procesa kompresije (Nokodchi i sar. 1996, Çelik i sar. 1996, Ruegger i sar. 1996). Vršene su komparativne studije korišćenja linearnog emulatora kompaktiranja PressterTM i simuliranih proizvodnih mašina za tabletiranje na primeru tableta sa trenutnim oslobađanjem lekovite supstance (Gunterman 2008, Thorsten 2007). Potreba za neophodnošću implementacije principa dizajna kvaliteta u formulaciji matriks tableta sa produženim oslobađanjem prepoznata je u brojnim publikacijama (Cabelka i sar. 2009/2010, Robertson i sar. 2012). Obzirom na relevantnost eksperimentalnih uslova simulatori kompaktiranja predstavljaju dobar alat za

implementaciju koncepta dizajna kvaliteta u cilju podizanja nivoa znanja i razumevanja matriks sistema, kao i identifikacije i kvalifikacije kritičnih ulaznih promenljivih u formulisanju hidrofilnih matriks tableta. Korišćenjem simulatora kompaktiranja obezbeđuje se uspostavljanje relevantnih mehanističkih modela koji bolje definišu prostor znanja i stvaraju uslove za precizno definisanje dizajn prostora kvaliteta.

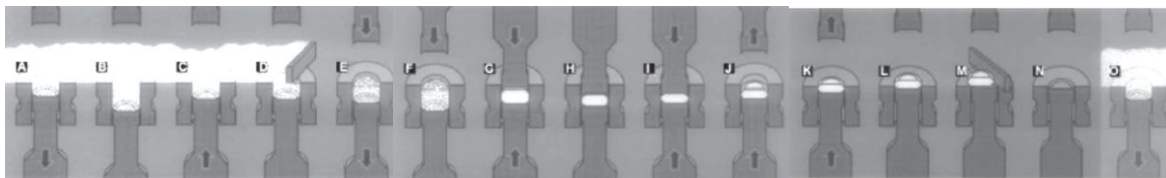
OPŠTI DEO

1. Kompresija praškova

1.1 Uvod

Tablete predstavljaju čvrste farmaceutske oblike koji se dobijaju načešće komprimovanjem praškova ili nekim drugim procesom (liofilizacija, ekstruzija i topljenje). Praškovi od kojih se izrađuju tablete su najčešće smeše heterogenog karaktera, sadrže jednu ili više lekovitih supstanci i ekscipijense sa odgovarajućom funkcijom u formulaciji kako bi kritične karakteristike kvaliteta lekovitog proizvoda bile odgovarajuće i kako bi ona bila procesibilna. U toku procesa proizvodnje praškovi se izlažu dejstvu mehaničkog pritiska u cilju formiranja čvrstih komprimata, tableta. U fizičkom smislu tablete predstavljaju disperziju gasovite faze, odnosno vazduha, u čvrstoj fazi koju predstavlja komprimovani prašak. Stoga se proces formiranja tablete može smatrati prevođenjem nekoherentne čvrste faze, praška, u koherentnu formu sa preciznim spoljašnjim dimenzijama (Picker, 2008). Za izradu tableta komprimovanjem koriste se mašine za tabletiranje različitog dizajna i funkcionalnih principa. Proces formiranja tablete odvija se u matrici u kojoj se preko odgovarajućih alata prenosi mehanički pritisak na prašak pri čemu dolazi do istiskivanja vazduha i prevođenja u koherentni oblik, odnosno tabletu. Gornji i donji alati se u toku procesa tabletiranja vode odgovarajućim mehaničkim krivuljama, vođicama i valjcima. Proces tabletiranja može se podeliti u tri osnovne podfaze (slika 1.1):

- Punjenje praška u matrice
- Kompresija
- Izbacivanje tablete iz matrice



Podfaza punjenja praška

Podfaza kompresije

Podfaza izbacivanja

Slika 1.1 Podfaze u procesu tabletiranja (Gil, 2008)

U prvoj podfazi, punjenja praška u matrice, gornji alat je iznad matrice, dok donji alat sa matricom formira cilindričnu šupljinu koja se puni praškom. Punjenje praška u matrice je

volumetrijski determinisano, to jest određeno zapreminom cilindrične šupljine. U zoni punjenja donji alat se spušta u matrici u zavisnosti od geometrije krivulje punjenja (eng. *filling curve*) nakon čega se podiže do tačke gde se dubinom punjenja (eng. *filling depth*) reguliše masa tablete, odnosno, volumen praška koji će se podvrgnuti mehaničkoj kompresiji. Dubina punjenja je pozicija, odnosno, visina donjeg alata u tački regulacije mase tableta koja se podešava preko linearnog potencijometra koji je povezan sa krivuljom i pokreće se ručno ili pomoću koračnog motora (eng. *stepper motor*). Višak praška uklanja se pomoću noža (eng. *blade*, slika 1.1 pozicija D) i prašak ostaje u matrici u ravni sa površinom otvora matrice. Nakon faze punjenja u fazi kompresije gornji alat ulazi u matricu gde se obično u zoni pretpritiska (eng. *precompression*) vrši primarna kompresija pritiskom koji se prenosi sa valjaka preko alata na prašak. Pretpritiskom se uglavnom samo istisne većina vazduha iz nekoherentne smeše, dok se u zoni glavnog pritiska vrši glavna kompresija mehaničkim pritiskom na prašak sa valjaka preko alata pod čijim uticajem se dobija tableta. Mehanički pritisak određen je distancom između alata (eng. *final thickness*) preko koje se može upravljati silom kompresije. Pozicija alata u zoni pretpritiska i glavnog pritiska određena je pozicijom valjaka koja se podešava preko linearnih potencijometara slično kao dubina punjenja. Završni deo kompresije predstavlja elastičnu dekompresiju, tj., relaksaciju materijala nakon prestanka vršenja pritiska (Hiestand, 1997). Nakon faze kompresije gornji alat napušta matricu, a kretanjem donjeg alata na gore do vrha matrice vrši se izbacivanje tablete (eng. *ejection*). Skidanje tablete sa površine donjeg alata (eng. *take-off*, slika 1.1 pozicija M) vrši se pomoću noža. Formiranje tablete se ne završava izbacivanjem iz matrice jer u određenom vremenskom periodu nakon kompresije dolazi do dodatne elastične relaksacije materijala i radijalno i aksijalno (Picker-Freyer, 2008). Priroda i intenzitet elastične relaksacije može uticati na pojavu nekih neželjenih fenomena u mehaničkim karakteristikama tableta, laminacije, kapinga (eng. *capping*), itd. (van der Voort Maarschalk, 1997).

Faza kompresije praška u matrici može se raščlaniti na sledeće procese:

- istiskivanje vazduha uz gušće pakovanje čestica
- elastična deformacija čestica
- plastična deformacija čestica

- fragmentacija čestica
- formiranje interpartikularnih čvrstih veza

Različiti materijali imaju različite karakteristike i u zavisnosti od primenjenog pritiska neki procesi mogu dominirati u odnosu na druge. Mehanizam povezivanja čestica klasifikovan je u generalnom smislu na pet tipova (Rumpf, 1958):

- formiranje čvrstih mostova (sinterovanje, topljenje, kristalizacija, hemijska reakcija...)
- vezivanje preko „pokretljive tečnosti“ (kapilarne sile i sile površinskog napona koje potiču od adsorbovane i apsorbovane tečnosti)
 - „nepokretljivi“ mostovi vezivnog sredstva (viskozna vezivna sredstva i adsorbovani slojevi)
 - molekularne i elektrostatičke privlačne sile između čvrstih čestica
 - mehaničko interlokiranje čestica (usled nepravilnog oblika)

Kod formiranja tableta kao proizvoda kompresije praškova dominiraju tri mehanizma povezivanja čestica, stvaranje čvrstih mostova, dejstvo privlačnih intermolekularnih sila (elektrostatičke, Van der Valsove sile i vodonične veze), kao i mehaničko interlokiranje čestica (Fürher, 1977). Predominantni mehanizam vezivanja čestica pri formiranju tablete je dejstvo privlačnih intermolekularnih sila dok su veze tipa čvrstih mostova, koje se inače javljaju kao posledica izlaganja visokom pritisku i mehaničko interlokiranje čestica manje zastupljeni (Nyström i sar., 1996). Pored tipa mehanizma vezivanja na mehanička svojstva formirane tablete utiče i međučestična vezivna površina (Karehill i sar., 1993). Veća vezivna površina podrazumeva veći broj veza, a samim tim dovodi do mehanički jačeg komprimata. Pod vezivnom površinom (eng. „*bonding surface area*“) podrazumeva se efektivna površina čestica koja učestvuje u interakciji. U zavisnosti od tipa veza između čestica razlikuje se i tumačenje ove površine. Kod čvrstih veza to je međučestična dodirna površina dok je kod privlačnih sila to teško definisati jer intenzitet ovih veza zavisi od distance između čestica (van der Valsove sile deluju na distanci 100-1000 Å) i drugih fenomena koji se javljaju na granici faza, prisustva adsorbovane vlage, prisustva filma lubrikansa, itd. Tip i intenzitet međučestičnih veza može se povezati sa veličinom, oblikom i teksturom čestica koje se komprimuju, međutim u zavisnosti od tipa deformacije

materijala i ovo povezivanje je ograničeno. Tri osnovna procesa deformacije praškastog materijala su prisutna pri kompresiji:

- plastična deformacija
- elastična deformacija
- fragmentacija čestica

Pri plastičnoj deformaciji dolazi do ireverzibilne redukcije poroznosti dok je kod elastične ona reverzibilna. Osim ovih tipova deformacija pri kompresiji dolazi i do fragmentacije čestica čime se stvaraju nove slobodne površine čestica za stvaranje čvrstih mostova i drugih međučestičnih veza (Aldeborn i sar., 1985). Tip deformacije materijala, kao i tip stvorenih veza, zavisi od karakteristika materijala koji se komprimuju, primenjenog pritiska i dužine trajanja mehaničke sile, odnosno pritiska, kao i mnogih drugih faktora (adsorbovana vlaga, ambijentalna temperatura i relativna vlažnost vazduha, itd.). Većina materijala poseduje mešovite karakteristike i oni se menjaju u zavisnosti od opsega primenjenog pritiska ili opsega dužine trajanja primene sile, ili drugih faktora, tako da je kod složenih multikomponentnih smeša praškova jako teško napraviti model deformacije materijala odnosno uspostaviti opis fundamentalnih interakcija u praškastoj smeši pri komprimovanju u tabletu.

1.2 Uređaji za izradu tableta

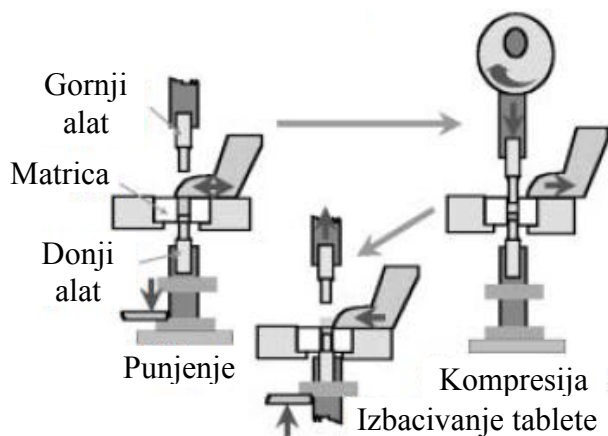
Uređaji za izradu tableta mogu se podeliti u dve grupe:

- jednostanične mašine za tabletiranje
 - mašine za tabletiranje sa ekscentrom
 - simulatori kompaktiranja
- rotacione mašine za tabletiranje, odnosno više stanične mašine za tabletiranje

1.2.1 Mašine za tabletiranje sa ekscentrom

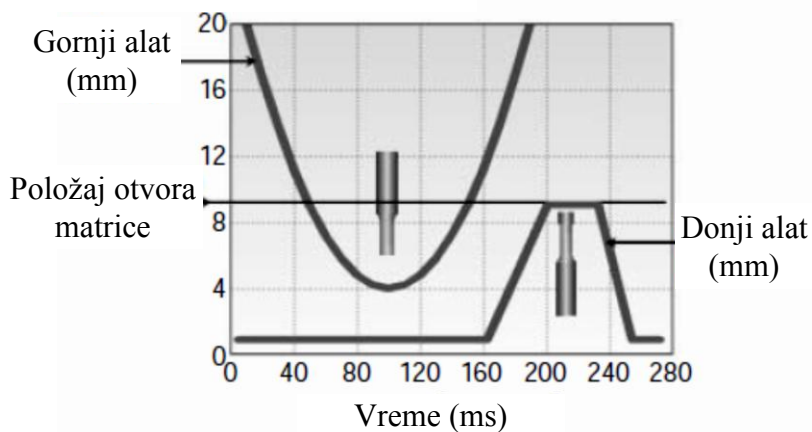
Mašine za tabletiranje sa ekscentrom predstavljaju stariju generaciju mašina za tabletiranje kod kojih su alati ekscentrično pričvršćeni na kompresione valjke i pokretanjem valjaka preko motora vode se gornji alat, donji alat i levak sa praškom. Matrica je fiksirana, a prašak se dozira u matricu kretanjem levka, dok se deformacija materijala odvija

dejstvom pritiska koji se prenosi kretanjem gornjeg alata. Šema procesa tabletiranja na ekscenter mašini za tabletiranje prikazana je na slici 1.2.



Slika 1.2 Šema procesa tabletiranja na mašini za tabletiranje sa ekscentrom (Marshal, 1999)

Kod ekscenter mašina za tabletiranje u fazi kompresije donji alat se ne kreće te se pritisak prenosi unilateralno (slika 1.3).



Slika 1.3 Kretanje alata pri kompresiji na mašini za tabletiranje sa ekscentrom (Marshal, 1999)

Najčešća brzina rada ekscenter mašina za tabletiranje je 10 – 60 tableta u minuti što utiče na značajno različito vreme trajanja i profil distribucije sila u toku kompresije u odnosu na rotacione mašine za tabletiranje. Takođe, poroznost tableta komprimovanih na mašini za tabletiranje sa ekscentrom nije jednaka sa gornje i donje strane kao posledica

kretanja alata i prenosa pritiska. Ekscenter mašine za tabletiranje koriste se sada samo u najranijim fazama razvoja formulacije za karakterizaciju mehaničkih svojstava materijala kao i za pripremu uzoraka za spektroskopiju ili za ispitivanje svojstvene, tj., intrinzičke brzine rastvaranja lekovite supstance (eng. „*intrinsic dissolution*“) i gotovo da nemaju nikakvu primenu u komercijalnoj proizvodnji.

1.2.2 Rotacione mašine za tabletiranje

Rotacione mašine za tabletiranje su uređaji koji se koriste u komercijalnoj proizvodnji tableta. Kod rotacionih mašina za tabletiranje levak je fiksiran dok je matrica pokretna, a mehanički pritisak pri kompresiji praška se prenosi kretanjem oba alata, gornjeg i donjeg. Za razliku od ekscenter mašine za tabletiranje na rotacionoj mašini za tabletiranje instalira se više alata, tako da je kapacitet, posmatrano kao broj tableta u jedinici vremena, mnogo veći. Kapacitet rotacione mašine za tabletiranje određuje broj kompresionih stanica i mogu se podeliti u više kategorija:

- rotacione mašine za tabletiranje malog kapaciteta, 6 – 20 kompresionih stanica, do 80000 tableta na čas
- rotacione mašine za tabletiranje srednjeg kapaciteta, 20 – 50 kompresionih stanica, do 250000 tableta na čas
- rotacione mašine za tabletiranje velikog kapaciteta, preko 50 kompresionih stanica, dva levka i dve izlazne staze, do 1000000 tableta na čas

Na slici 1.4 prikazana je rotaciona mašina za tabletiranje sa osnovnim komponentama i podsistemima.



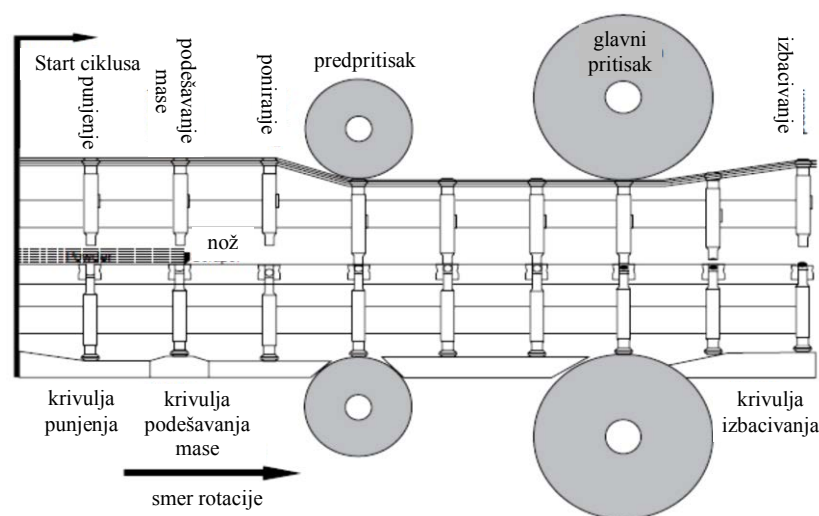
Slika 1.4 Osnovne komponente i podsistemi rotacione tablet-prese (Korsch, 2010)

Osnovni podsistemi moderne rotacione mašine za tabletiranje od kojih su neki prikazani na slici 1.4 su:

- levak za doziranje praškova sa ventilom (1)
- hranilica kojom se obezbeđuje ravnomerno doziranje praška u matrice (2), koja može biti: gravitaciona, sa zvezdastim mešaćima, centrifugalna.
 - obrtno postolje sa matricama (eng. „*die table*“) i alatima (3)
 - krivulja punjenja, odnosno vođica za donje alate u zoni punjenja
 - vođice glava alata kojima se vode alati iz krivulje punjenja, odnosno, krivulje za podešavanje mase do bloka za kompresiju i dalje do krivulje izbacivanja tableta iz matrice
- motor za pogon obrtnog postolja (4)
- kompresioni blok sa valjcima za pretpritisak i glavni pritisak (5)
- hidraulički blok (može biti i pneumatski i mehanički) za generisanje pritiska kompresije (6)
- krivulja izbacivanja kojom se vode donji alati u zoni izbacivanja tablete iz matrice
- izlazna staza sa klapnom sa funkcijom selekcije dobre/loše tablete (7)
- noževi za skidanje viška praška i tableta sa površine donjeg alata

- linearni potenciometri za ručno podešavanje parametara za dubinu punjenja, predpritisk i pritisak (8)
- sistem za podmazivanje alata i vođica
- sistem za odsisavanje viška praška
- kontrolna jedinica – programabilni logički kontroler (eng. „programmable logic controller“, PLC) sa softverom kojim se uvezuje rad ulaznih i izlaznih digitalnih i analognih signala
- periferni elementi kontrolnog sistema, senzori, prekidači, okidači, i drugi koji su vezani na analogne i digitalne ulaze i aktuatori i pretvarači kojima se upravlja preko digitalnih i analognih izlaza
- komandna tabla, interfejs za operatera (eng. „human machine interface“, HMI), kojom operater upravlja uređajem, očitava vrednosti parametara, poruke, upozorenja, indikacije stanja, itd. (9)
- sistem za akviziciju podataka pomoću koga se vrši beleženje podataka sa instrumentacije.

Kompresija tableta odvija se rotiranjem obrtnog postolja sa matricama i alatima pri čemu se iz levka dozira prašak u matrice preko odgovarajuće hranilice. Alati u toku rotacije dolaze u kontakt sa valjcima pomoću kojih se prenosi pritisak na prašak usled čega dolazi do deformacije materijala (slika 1.5).



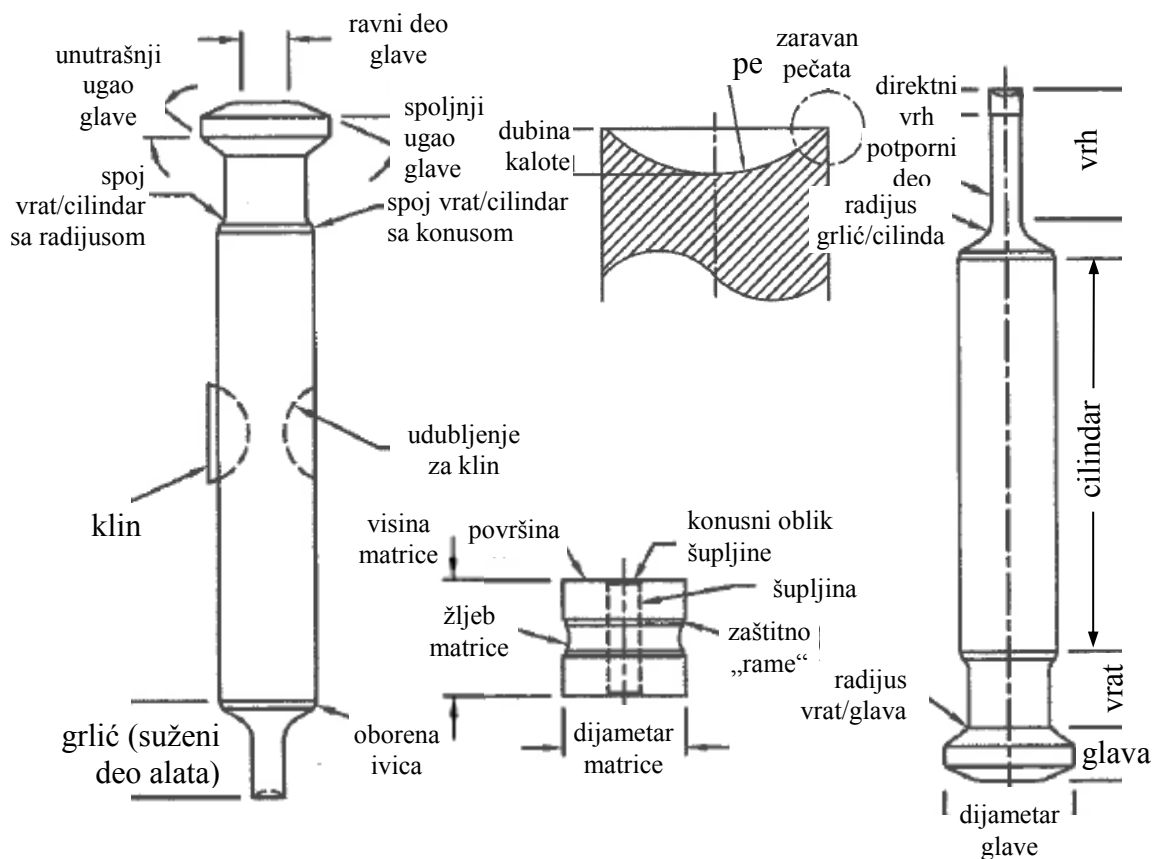
Slika 1.5 Šema procesa tabletiranja na rotacionoj mašini za tabletiranje (TSM, 2006)

Sa šeme na slici 1.5 vidi se da se pri komprimovanju praška kod rotacione mašine za tabletiranje pritisak prenosi na prašak u matrici kretanjem gornjeg i donjeg alata, za razliku od ekscenter mašine za tabletiranje gde se pritisak prenosi samo kretanjem gornjeg alata. U podfazi punjenja matrice parametrom dubina punjenja određena je visina donjeg alata u zoni punjenja, a samim tim i zapremina matrice koja je napunjena praškom. Dubina punjenja podešava se preko pozicije vođice alata za podešavanje mase pomoću potenciometra koji se pomera ručno ili preko koračnog motora. Distancom alata u zoni pretkompresije i glavne kompresije, na osnovu koje se postiže odgovarajuća sila kompresije, podešava se pozicija valjaka preko odgovarajućih potenciometara na isti način kao i u poziciji dubine punjenja. Distanca između alata u pretkompresiji ili glavnoj kompresiji može se podešavati nezavisno za gornje i donje alate, odnosno valjke, nezavisno podešavanje gornjeg i donjeg pritiska i predpritiska, ili simultano za oba, podešavanje zone kompresije i distance. Postoje i mašine kod kojih su gornji valjci fiksirani, a distanca između valjaka u zoni kompresije i predpritiska se podešava samo preko pozicije donjih valjaka. Nakon formiranja tableta se izbacuje vođenjem donjeg alata pomoću krivulje izbacivanja tableta iz matrice. Skidanje tablete sa donjeg alata obavlja se pomoću odgovarajućeg noža koji je lociran iznad obrtne ploče pre ulaska u hranilicu. Tablete se pomoću izlazne staze transportuju u prihvatne sudove.

1.2.3 Alati za tabletiranje

Oblik tablete određen je geometrijom površine pečata gornjeg i donjeg alata i profila šupljine na matrici. Dizajn tablete je vrlo bitan kako sa tehnološkog aspekta tako i sa aspekta povećanja komplijanse pacijenta. Kod pacijenata kod kojih postoji primena više lekova sa različitim terapijskim indikacijama neophodno je da pacijent ima pouzdanu identifikaciju leka da ne bi došlo do pogrešnog terapijskog tretmana. Postoje različiti oblici tableta: okrugla, ovalna, oblika kapsule, modifikovane kapsule, trougaonog, kvadratnog, poligonalnog oblika, ravna, oborenih ivica, sa standardnom, dubokom, jako dubokom kalotom, modifikovana lopta, sa kombinovanom kalotom, itd. Alati i matrice koji se koriste na rotacionim mašinama za tabletiranje su standardizovani internacionalnim ISO 18084:2011. Navedenom ISO standardu su prethodili drugi sistemi specifikacija, TSM, dominantan u

Severnoj Americi, i Eurostandard (Euronorm), dominantan u Evropi. Terminologija delova alata i matrica je usaglašena između ISO 18084 i ostalih sistema specifikacija, TSM i Euronorm (Slika 1.6).



Slika 1.6 Alati i matrice – osnovni delovi (TSM, 2006)

Budući da je u toku tranzicija na korišćenje ISO standarda, još uvek su u upotrebi Euronorm i TSM sistemi specifikacija, te se u zavisnosti od forme i dimenzija odgovarajućih delova alata i matrica najčešće se koriste alati sledećih specifikacija:

- Euronorm
 - EuB, BB, BBS
 - EuD
- TSM (eng. „*Tableting Specification Manual*“) - američki
 - TSM B, BB, BBS
 - TSM D

Pored navedenih postoje i alati drugih dimenzija, specifični za određene proizvođače mašina za tabletiranje ali sa daleko manjom upotrebom (Kilian 20/28, Strokes 328-45 STA, itd.). U prilogu 1 prikazani su crteži sa dimenzijama delova alata za neke od navedenih specifikacija (TSM, EU). Dizajn alata može imati značajan uticaj na karakteristike faze komprimovanja u procesu tabletiranja. Razne karakteristike alata mogu biti ograničavajući faktor za intenzitet sile kompresije koja se može primeniti: površina poprečnog preseka tablete, dubina kalote, tip čelika od kojeg je izrađen alat, tip standarda/ specifikacije alata, itd. Dimenzije zaravni glave alata određuju vreme kontakta sa kompresionim valjcima tako da mogu uticati na vreme prenošenja kompresije (eng. „*contact time*“) i vreme zadržavanja alata (eng. „*dwel time*“), a samim tim i na način deformacije materijala i proces formiranja tablete. Stoga, dizajn alata za tabletiranje predstavlja značajan korak u razvoju čvrstih lekovitih oblika jer može indukovati značajne ograničavajuće faktore u proizvodnom procesu.

1.2.4 Instrumentacija mašina za tabletiranje

U cilju unapređenja poznavanja procesa tabletiranja uvedeni su brojni instrumenti za monitoring i upravljanje procesnim parametrima. Instrumenti se mogu podeliti u više grupa:

- instrumenti za merenje sile
- instrumenti za merenje pomeraja, odnosno distance (eng. „*displacement*“)
- instrumenti za merenje temperature.

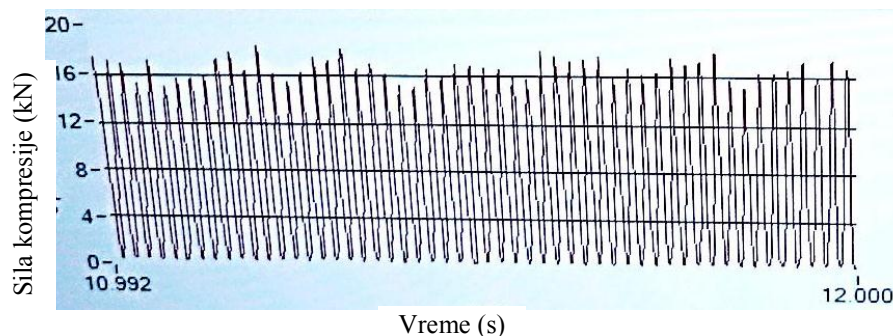
Pritisak kojim se prašak komprimuje između alata u matrici ne meri se direktno ali je proporcionalan intenzitetu sile kompresije kojom valjci deluju na alate i obrnuto proporcionalan površini poprečnog preseka cilindrične šupljine matrice. Sila glavne kompresije i sila pretpritiska mere se preko odgovarajućih senzora (Levin, 2002), mernih ćelija, odnosno, pretvarača sile (slika 1.7) koji su locirani na osovinama valjaka ili odgovarajućim vratilom povezani sa osovinom valjka u okviru odgovarajućeg krutog mehaničkog sklopa. Alat pritiska valjak i na taj način se prenosi sila na odgovarajući merni instrument. Sličnim mernim instrumentima, samo različitog geometrijskog oblika i mernog

opsega, meri se i sila izbacivanja tableta i to po principu merenja sile kojom alat deluje na krivulju izbacivanja sa kojom je povezan merni instrument.



Slika 1.7 Merne ćelije, pretvarači sile različitog dizajna

Pored merenja navedenih sila razvijena je i instrumentacija za merenje sile skidanja tableta sa noža (eng. „*take-off force*“), kojom se može meriti intenzitet „lepljenja“ tablete za pečat donjeg alata, kao i za merenje radijalne sile (Yeh i sar., 1997) kojom komprimat deluje na zid cilindrične šupljine matrice u toku kompresije (eng. „*radial die wall force*“). Postoje različiti tipovi pretvarača sile (Bauer-Brandl, 1998) a osnovni princip funkcionisanja navedenih mernih instrumenata je pretvaranje izmerene sile u odgovarajući naponski signal koji se pojačava posredstvom pojačivača i sa odgovarajućom frekvencijom beleži i vizuelizuje na HMI (eng. „*Human machine interface*“) ili sistemima za superviziju, kontrolu i akviziciju podataka (Muños-Ruiz i sar., 1998). Uobičajena frekvenca merenja je u opsegu 250 – 2000 Hz čime se omogućava adekvatan broj tačaka za identifikaciju pika kompresije i evaluaciju kompresionih profila i drugih grafika u cilju karakterizacije procesa kompresije (slika 1.8).



Slika 1.8 Pikovi sile kompresije u procesu tabletiranja

Pored pretvarača sile najvažniji instrumenti koji se koriste su senzori pomeraja, odnosno, distance, kojima se meri kretanje alata u toku procesa tabletiranja (slika 1.9).

Najčešće korišćeni tipovi su elektro-mehanički pretvarači koji pretvaraju mehanički pravolinijski pomeraj u odgovarajući električni signal (eng. „*Linear Variable Differential Transformer*“, LVDT).



Slika 1.9 LVDT senzor pomeraja ili distance (Levin, 2002)

LVDT senzori mehanički su spregnuti sa alatima te se vertikalno pomeranje alata mehanički prenosi na senzor u okviru kojeg se dovodi do kretanja odgovarajućeg feromagnetnog jezgra u nepomičnom kućištu (Von Schmidt i sar., 1985). Nepomično kućište sastoji se od primarnog namotaja oko kojeg su locirana dva simetrično raspoređena sekundarna namotaja te se preko naizmeničnog napona dovedenog na primarni kalem kretanjem feromagnetnog jezgra indukuje odgovarajući napon u sekundarnim kalemovima koji je proporcionalan distanci senzora u odnosu na nultu tačku. Merenje i beleženje kretanja alata u ciklusu kompresije u kombinaciji sa merenjem sile omogućava karakterizaciju kompresionog ciklusa različitih mašina za tabletiranje, mehaničku karakterizaciju praškastih materijala, merenje profila deformacije alata, profila deformacije kompresionog bloka, itd.

Treća grupa instrumenata, instrumenti za merenje temperature, omogućavaju identifikaciju termodinamičkih fenomena koji se dešavaju u matrici u procesu kompresije materijala (DeCrosta i sar., 2000). Simultano merenje navedenih procesnih parametara: sile kompresije, distance alata i temperature materijala izloženog kompresiji, i uspostavljanje funkcionalnih zavisnosti, kao i trendovanje i statistička obrada omogućava fundamentalnu karakterizaciju procesa kompresije kao i mehaničku karakterizaciju materijala i funkcionalno povezivanje sa ostalim kritičnim karakteristikama proizvoda.

1.2.5 Simulatori kompaktiranja

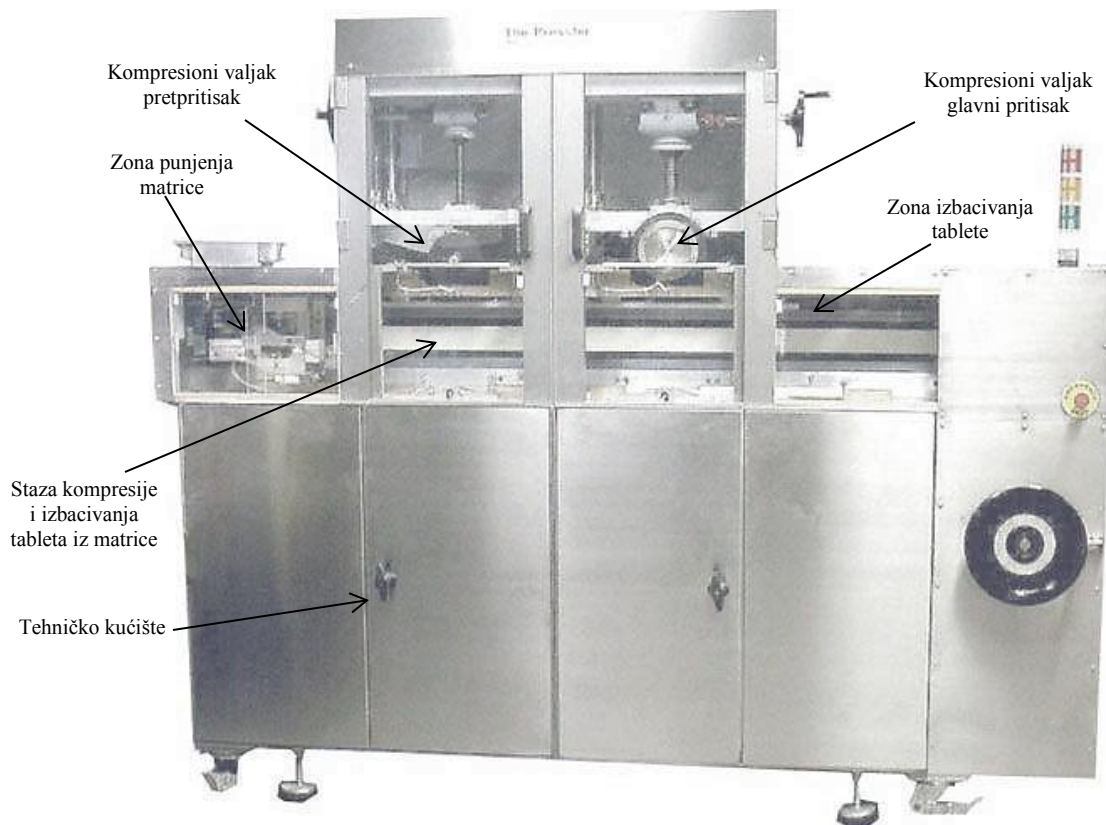
Kao što je ranije navedeno faza kompresije procesa tabletiranja jako se razlikuje na ekscenter i rotacionim mašina za tabletiranje. Simulatori kompaktiranja su jednostanične mašina za tabletiranje koje imaju mogućnost simulacije kompresionih profila rotacionih

mašina za tabletiranje uz utrošak male količine materijala. Ovi uređaji koriste se za simulaciju kompresione faze procesa tabletiranja, a ne i za simulaciju faze doziranja praška u matrice. Najstariji konstruisani simulator kompaktiranja je hidraulički tip simulatora (ESH Compaction Simulator[®], Huxley-Bertram). Hidraulički simulator kompaktiranja je uređaj koji koristi hidraulički pritisak za transmisiju kompresije. Rad hidrauličkog sistema kontrolisan je elektronikom preko kontrolnog sistema. Uređaj koristi profile kompresije sila u funkciji vremena izračunate na osnovu geometrijskih karakteristika simulirane rotacione mašine za tabletiranje ili aproksimativne profile distanca u funkciji vremena dobijene sa odgovarajuće mašine za tabletiranje ali uz korišćenje drugih praškastih smeša. Pored navedenih režima rada postoje i režimi rada sa konstantnim brzinama alata u režimu kretanja samo gornjeg alata i u režimu kretanja gornjeg i donjeg alata. Simulacija „deformacije mašine“ nije moguća tako da realni profil distanca u funkciji vremena ili sila u funkciji vremena nije moguć, a ni simulacija elastične relaksacije materijala (Oates i sar., 1990; Ruegger, 1996). Hidraulični simulator kompaktiranja omogućava kvalitetnu mehaničku karakterizaciju materijala kao i procesa kompresije tako da je korišćen u velikom broju naučnih studija za ispitivanje kompresionih karakteristika različitih farmaceutskih materijala (Bateman, 1989; Rubinstein, 1991; Çelik i sar., 1996; Asgharnejad i sar., 1996; Nokhodchi i sar., 1996; Razaghi i sar., 1997; Barnett i sar., 1998). Međutim, identifikovane su razlike u mehaničkim karakteristikama tableta izrađenih na ESH simulatoru i na simuliranim rotacionim mašinama za tabletiranje (Venkatesh i sar., 1993). Ove razlike su posledica drugačije elastičnosti rotacionih mašina za tabletiranje i hidrauličnog simulatora kompaktiranja, kao i nemogućnosti da se za odgovarajući profil kompresije simulira i profil distribucije sila i profil kretanja alata. Stoga, hidraulički simulatori kompaktiranja uglavnom imaju primenu kod fundamentalnih istraživanja mehaničkih osobina materijala.

Pored hidrauličkih simulatora kompaktiranja postoje i mehanički simulatori kompaktiranja. Mehanički simulatori se dele u dve grupe:

- linearni replikator rotacionih mašina za tabletiranje, Prester[®] (MCC, „Metropolitan Computer Company“, slika 1.10), kod kojeg se alati i matrica kreću duž prave staze

(slično šemi razvijenog rotora rotacione tablet prese prikazanog na slici 1.5), a pritisak se prenosi preko valjaka, analogno rotacionoj mašini za tabletiranje.



Slika 1.10 Linearni replikator rotacionih mašina za tabletiranje Presster[®] (MCC)

- simulatori sa rotirajućim ekscentričnim valjcima, StylCam[®] i Styl'One[®] („Medelpharm“), gde su alati i matrica fiksirani i kreću se samo vertikalno a kompresija se ostvaruje prenošenjem pritiska na alate preko ekscentričnih valjaka, kod StylCam[®] preko gornjeg i donjeg, kod Styl'One[®] samo preko donjeg alata.

Kod oba tipa, za razliku od hidrauličkog simulatora, moguća je simulacija i predpritiska i glavnog pritiska. Oba tipa simulatora kompaktiranja omogućavaju izračunavanje „deformacije mašine“ i simulaciju zasnivaju na geometrijskoj simulaciji izabrane mašine za tabletiranje, to jest simulaciji vremena prenošenja kompresije i vremena zadržavanja alata, u pretpritisaku i u glavnom pritisku. Detaljna komparacija kompresionih profila i karakteristika placebo tableta (Thorsten, 2007) i model tableta sa Paracetamolom

(Guntermann, 2008) korišćenjem simulacija na linearnom replikatoru Presster® i rotacionih mašina za tabletiranje koje su simulirane potvrdila je mogućnost primene mehaničkog simulatora kompaktiranja i ekstrapolaciju podataka na proizvodne rotacione mašine za tabletiranje. Kod linearnog replikatora rotacionih mašina za tabletiranje nije moguća simulacija relaksacionog vremena između pretkompresije i glavne kompresije iz razloga što je distanca između valjaka za predpritisk i glavni pritisak fiksirana, dok je moguća simulacija geometrije krivulje izbacivanja tableta. Simulator kompaktiranja sa ekscentričnim valjcima omogućava pored simulacija predpritiska, glavnog pritiska, i vremena izbacivanja tableta iz matrice i simulaciju vremena relaksacije između pretkompresije i glavne kompresije. Za razliku od simulatora Presster gde postoji pravolinijsko kretanje alata po putanji koja liči na razvijenu šemu rotirajućeg postolja sa alatima (slika 1.10) kod simulatora sa rotirajućim ekscentričnim valjcima alati se ne kreću po horizontalnoj putanji što je odstupanje od modela rotacione mašine za tabletiranje, već je vertikalno kretanje alata i vreme trajanja podfaza tabletiranja, punjenja, pretkompresije, relaksacije, kompresije i izbacivanja regulisano rotacijom ekscentra odnosno radom motora koji pokreće ekscentrične valjke (Duchatsch i sar., 2008). Budući da je drugi tip mehaničkog simulatora novija generacija nešto je manji broj radova u kojima su komparirane karakteristike kompresije i mehaničkih osobina komprimata dobijenih na simulatoru kompaktiranja i na rotacionim mašinama za tabletiranje koje su simulirane (Mazel i sar., 2013; Michaut i sar., 2009).

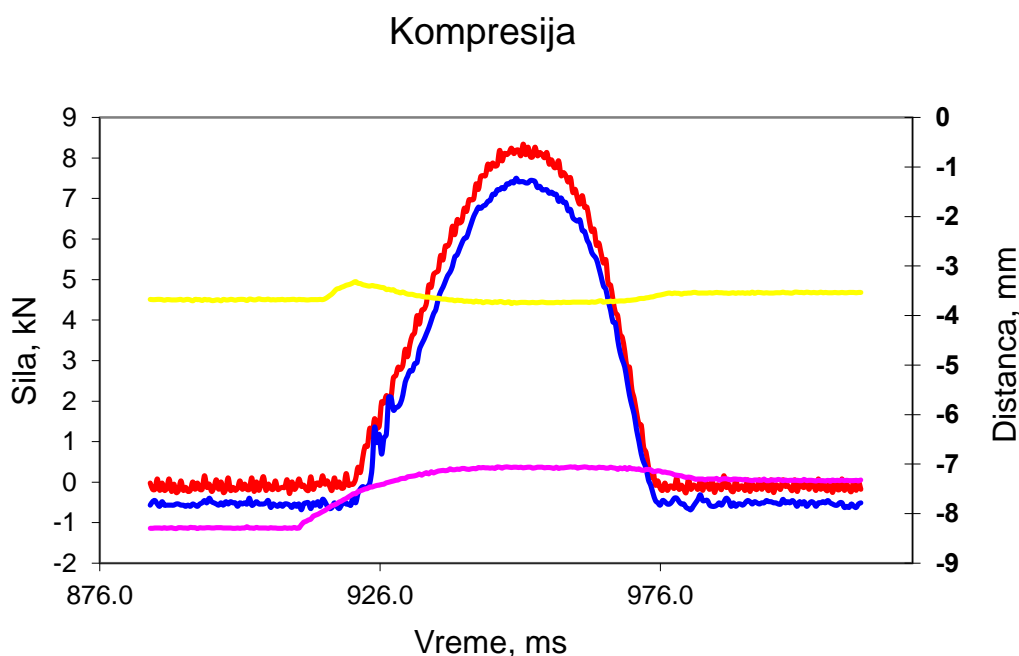
Simulatori kompaktiranja imaju vrlo značajnu ulogu u istraživanjima procesa kompresije u farmaceutskoj tehnologiji. Koncept dizajna ovih uređaja je takav da omogućava studioznu karakterizaciju kompresionih karakteristika praškastih smeša sa malim utroškom materijala. Upotreba ovih uređaja u fazi razvoja novih proizvoda značajno smanjuje rizike u procesima „scale-up“ i transfera jer omogućava relevantnu simulaciju kompresije materijala analogno proizvodnim uslovima. Ekstrapolacija zaključaka sa simulatora na rotacione prese je vrlo pouzdana ukoliko se uzimaju u obzir ograničenja i implementiraju mehaničke performanse simulatora i simuliranih mašina za tabletiranje. Stoga, simulatori kompaktiranja predstavljaju neizostavni alat u implementaciji QbD (eng. „*Quality by design*“) u procesu razvoja tableta.

1.3 Karakterizacija procesa kompresije

U okviru procesa tabletiranja razlikuju se tri osnovne faze u komprimovanju praška:

- faza u kojoj dolazi do redukcije zapremine praška istiskivanjem vazduha – kompresija
- faza u kojoj se formiraju čvrste veze između čestica praška – konsolidacija
- faza u kojoj dolazi do elastične relaksacije formiranog čvrstog komprimata – dekompresija

Instrumentacija mašina za tabletiranje, odnosno merenje sila, pritiska, distanca alata i temperature omogućava detaljnu karakterizaciju proizvoda, procesa i mašina, identifikaciju problematičnih fenomena u procesu tabletiranja - laminaciju i „kaping“ efekat, otežano izbacivanje tablete iz matrice („ribanje“), „lepljenje“ praška za pečat alata (eng. „picking“)... Osnovna analiza procesa podrazumeva interpretaciju merenja analizom grafika sila-vreme, distanca-vreme (slika 1.11).



Slika 1.11 Sila i distanca u funkciji vremena u toku kompresije

Na slici 1.11 prikazan je jedan kompresioni ciklus gde su crvenom i plavom linijom prikazane distribucije sila gornjeg i donjeg pritiska, a žutom i ljubičastom linijom prikazane

distance gornjeg i donjeg alata u funkciji vremena. Sa grafika se mogu izvući osnovni parametri kompresije:

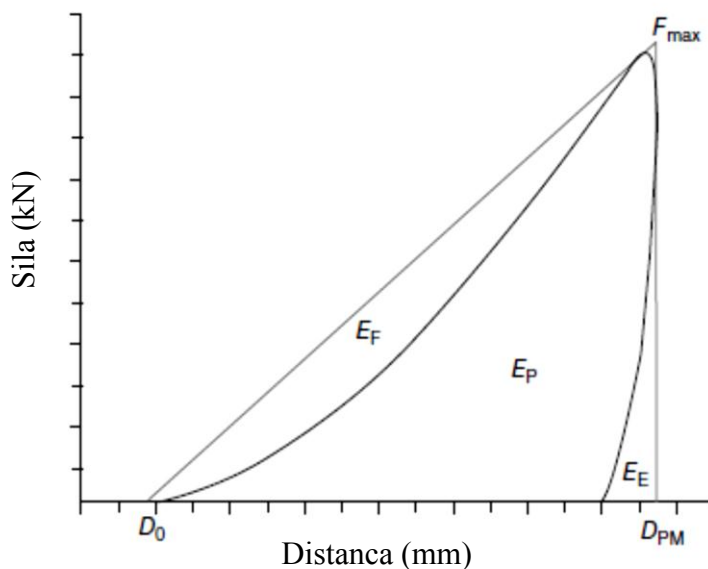
- maksimalna sila kompresije na gornjem alatu
- maksimalna sila kompresije na donjem alatu
- maksimalna sila pretkompresije na gornjem alatu
- maksimalna sila pretkompresije na donjem alatu
- vreme prenošenja pritiska u fazama kompresije i pretkompresije (eng. „*contact time*“)
- vreme zadržavanja alata (eng. „*dwell time*“)
- vreme u maksimalnoj sili kompresije i pretkompresije
- vreme dostizanja minimalne distance (eng. „*time at the start of dwell time*“)
- vreme na polovini vremena zadržavanja alata (eng. „*time at the half of dwell time*“)
- maksimalna i minimalna distanca alata
- vreme na minimalnoj distanci alata
- vreme na maksimalnoj distanci alata
- minimalni volumen tablete
- maksimalni volumen tablete
- maksimalna gustina tablete
- minimalna poroznost tablete

Pored navedenih direktno merljivih parametara izvedeni parametri koji mogu biti od značaja za analizu procesa tabletiranja su:

- distribucija pritiska u funkciji vremena
- maksimalni pritisak kompresije na gornjem i donjem alatu u toku pretkompresije i glavne kompresije
- površina ispod krive (eng. „*Area Under the Curve*“, *AUC*)
- nagib krive sile u funkciji vremena tokom kompresije i dekompresije
- površina ispod dela krive u kompresiji i dekompresiji

Analizom ovih veličina, kao i drugih izvedenih bezdimenzionalnih veličina, modifikovana Weibull-ova funkcija (Konkel i sar., 1997), modifikovana Fraser-Suzuki

funkcija (Shlieout i sar., 1999), mogu se analizirati karakteristike procesa deformacije materijala. Pored funkcionalne zavisnosti sile (pritiska) kompresije ili distance i vremena, analizom funkcionalne zavisnosti sile i distance (slika 1.12) i analizom relacija sa drugim izvedenim parametrima mogu se izvesti zaključci o karakteristikama materijala.



1.12 Grafik sila kompresije u zavisnosti od distance alata (Picker-Freyer, 2008)

Sa grafika se razlikuju zone kompresije i dekompresije gde se prema obliku grafika i veličini površina mogu pretpostaviti energetske bilanse plastične i elastične deformacije, E_P i E_E , i energija frikcije E_F (de Blaey i sar., 1970). Konverzijom sile kompresije u pritisak iz površine poprečnog preseka pečata alata, korišćenjem izmerenih vrednosti distance za kalkulaciju zapremine i korišćenjem komplementarnih tehnika kao što je merenje gustine helijumskom piknometrijom omogućava se dovođenje u funkcionalne relacije gustine i poroznosti praška i pritiska kompresije. Jednačinu kojom se dovodi u vezu smanjenje poroznosti (ϵ) sa pritiskom kompresije (p) prema kinetici prvog reda definisao je Heckel (Heckel, 1961):

$$-\ln \epsilon = \ln \left(\frac{1}{1-\rho} \right) = K \times p + A \quad (1)$$

Nagib linearnog dela Heckel-ovog grafika (K) proporcionalan je plastičnim svojstvima praškaste smeše dok je odsečak (A) proporcionalan kompresibilnosti praška odnosno

svojstvu za smanjenje poroznosti, tj., povećanju gustine praška. Recipročna vrednost koeficijenta nagiba ($1/K$) označava se kao korisni pritisak (eng. „*yield pressure*“) dok se kao korisna čvrstina (eng. „*yield strength*“) uzima recipročna vrednost trostruke vrednosti koeficijenta nagiba ($1/(3K)$). Heckel-ova jednačina primenjuje se na funkcionalnu zavisnost poroznosti i pritiska kompresije nekog praška u toku primene pritiska (eng. „*at pressure*“) ili na uspostavljanje funkcionalne zavisnosti između poroznosti formirane tablete nakon izbacivanja i primenjenog pritiska kompresije (eng. „*ejected tablet*“). Različite interpretacije Heckel-ovog grafika su razvijane, određivanje površine ispod krive (Rees i sar. 1978), korelacija nelinearnog dela grafika sa karakterizacijom lomljenja čestica praška (Duberg i sar., 1986), karakterizacija elastičnih svojstava praška u zavisnosti od dela grafika koji se odnosi na dekompresiju (Paronen i sar., 1986), povezivanje perkolacione teorije sa Heckel-ovom jednačinom (Kuentz i sar., 2000). Pored modela kinetike prvog reda, u jednačini koju je definisao Kawakita (Kawakita i sar., 1970/71) uspostavlja se hiperbolična funkcija zavisnosti pritiska i poroznosti odnosno gustine:

$$C = \frac{abP}{1+bP} = \frac{V_0 - V}{V_0} \quad (2)$$

,gde je C stepen redukcije zapremine, P je pritisak, a i b konstante zavisne od materijala. Jednačina (3) je prikazana u obliku koji je pogodniji za grafički prikaz i grafičku interpretaciju:

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \quad (3)$$

,koeficijent a se može tumačiti kao C_∞ , tj. smanjenje zapremine pri beskonačno visokom pritisku dok je koeficijent $1/ab$ dobijen ekstrapolacijom linearnog dela grafika u preseku sa P/C osom. Pored navedenih poznati su i drugi modeli, eksponencijalni model koji su definisali Cooper i Eaton (Cooper i Eaton, 1962), Walker/Balshin model, Sønnergard-ov model, itd. Pregled, primenu i analizu navedenih modela daje Ćelik (Ćelik, 1992). Korišćenjem navedenih matematičkih modela mogu se ispitivati mehaničke karakteristike praškastih smeša pri kompresiji i uspostavljati modeli defracije u simuliranim i realnim proizvodnim uslovima što doprinosi boljem razumevanju proizvodnog procesa i implementaciji koncepta QbD.

1.4 Ispitivanje fizičkih karakteristika praškova

Praškovi u fizičko-hemijskom smislu predstavljaju polidisperzni sistem u kojem unutrašnju fazu predstavljaju čestice materijala u čvrstom agregatnom stanju koje su dispergovane u spoljašnjoj gasovitoj fazi koja predstavlja vazduh. Procesom tabletiranja istiskuje se vazduh pod uticajem pritiska i prašak se prevodi u sistem u kojem je vazduh dispergovan u kontinuiranoj čvrstoj fazi. Osobine dobijenih komprimata, tableta, zavise od fizičkih karakteristika materijala, tj., praška, kao i od ostalih faktora koji utiču na proces tabletiranja. Karakterizacija praškova i povezivanje kritičnih svojstava sa kritičnim karakteristikama kvaliteta proizvoda predstavlja jedan od osnovnih zadataka u razvoju u skladu sa QbD. Značaj ispitivanja čestica praška ogleda se u predviđanju uticaja njihovih karakteristika na kritične osobine finalnih proizvoda. Raspodela veličine čestica, oblik, tekstura, prisustvo kristalne vode, adsorbovana i apsorbovana vlaga, kristalni oblik, prisustvo amorfne frakcije, i druge osobine kako lekovite supstance, tako i ekscipijenasu mogu uticati na karakteristike finalnog proizvoda, neposredno ili posredno, preko uticaja na proizvodni proces ili druge faktore. Stoga, specifikacije polaznih farmaceutskih materijala, kao i in-procesnih međuproizvoda sadrže često i zahteve za ispitivanje karakteristika čestica. Za karakterizaciju čestica, veličine, oblika, teksture koristi se više metoda od kojih su neke date u Evropskoj Farmakopeji, sitana analiza, raspodela veličine čestica praška difrakcijom svetlosti, svetlosna mikroskopija. Komplementarno sa navedenim metodama koristi se i skenirajuća elektronska mikroskopija, SEM (eng. „*Scanning Electronic Microscopy*“) kojom je moguća detaljna karakterizacija čestica u submikronskom opsegu. Obzirom na mnogo veće uvećanje SEM analizama dobijaju se mnogo pouzdanija merenja nego svetlosnim mikroskopom. Tekstura čestica, specifičnosti oblika i ivica i prisustvo asocijata posmatranjem pomoću SEM tehnike je neuporedivo vidljivije i oštrije u odnosu na svetlosni mikroskop što je posledica mnogo većeg uvećanja kojim raspolaže ova tehnika. Navedenim tehnikama vrši se ispitivanje čestica praškova međutim ne dobijaju se informacije o drugim bitnim farmaceutsko-tehnološkim svojstvima praškova, protočnosti, poroznosti, kompresibilnosti, higroskopnosti, specifičnoj površini, kohezivnosti, itd. Farmakopeje definišu niz metoda za ispitivanje farmaceutsko-tehnoloških karakteristika

praškova u odgovarajućim monografijama. U monografiji 2.2.42 Evropske Farmakopeje, date su definicije različitih tipova gustina praška:

- realna gustina – gustina koja se odnosi samo na čvrstu fazu kristalne strukture čestica, naziva se još i kristalna gustina,
- čestična gustina – gustina koja se odnosi na gustinu čestica uključujući i zapreminu pora unutar čestica, tzv., intrapartikularnih pora,
- nasipna gustina – gustina praška koja podrazumeva i međučestičnu zapreminu, tj., interpartikularne pore,
- tapkana gustina.

Čestična gustina praškova određuje se metodom gasne piknometrije opisanoj u monografiji EP 2.9.23. Metoda se zasniva na principu merenja ekspanzije helijuma pod pritiskom u piknometarskoj ćeliji poznate zapremine napunjenoj praškastim uzorkom poznate mase. Helijum se koristi zbog svoje difuzivnosti i mogućnosti da ispuni interpartikularne pore i otvorene intrapartikularne šupljine. Analitičkom procedurom se meri razlika u pritiscima gasa koji ekspandira u ekspanzionu ćeliju iz prazne piknometarske ćelije i iste ćelije napunjene uzorkom praška čija se čestična gustina meri. Zapremina koju zauzima prašak izračunava se po jednačini:

$$V_S = V_C - \frac{V_r}{\frac{P_i - P_r}{P_f - P_r} - 1} \quad (4)$$

,gde su V_C zapremina ćelije, V_r zapremina ekspanziona ćelije, V_S zapremina praška, P_i inicijalni pritisak, P_r referentni pritisak i P_f izmereni finalni pritisak. Aparati su obično opremljeni softverom koji izračunava zapreminu praška tako da se iz mase i zapremine lako izračunava čestična gustina. Čestična gustina se često u literaturi označava i kao realna gustina praška jer se realna (kristalna) gustina materijala ne može izmeriti već se aproksimativno izračunava nakon analize kristalne strukture pomoću difrakcije x-zraka i merenja čestične gustine, gde se svi delovi strukture čestica koji nisu deo strukture prostornog pakovanja molekula izuzimaju iz volumena koji određena masa materijala zauzima. Tako da realna gustina u smislu kristalne gustine nema praktičan značaj u analizi poroznosti praškastih materijala.

Nasipna gustina podrazumeva gustinu koja se izračunava preko zapremine koju određena masa praška zauzima bez spoljašnje agitacije i delovanja pritiska. Nasipna gustina zavisi od čestične gustine praška i orijentacije i pakovanja čestica. Obično se određuje sipanjem praška u graduisani cilindar sa ili bez upotrebe sita ili sipanjem u čašu u okviru volumetra. Nasipna gustina i realna (čestična) gustina koriste se za izračunavanje poroznosti praška jednačinom:

$$\varepsilon_t = 1 - \frac{\rho_0}{\rho_r} \quad (5)$$

, ε_t je poroznost praška, ρ_0 je nasipna gustina, ρ_r je realna gustina. Poroznost je mera ili zapreminski udeo intra i interpartikularnih šupljina u čvrstim praškastim supstancama ili komprimovanim tabletama. Poroznost praškova može se određivati posredno, kalkulacijom iz nasipne i realne gustine, ili neposrednim merenjem metodom živine porozimetrije (EP 2.9.32). Ispitivanje poroznosti praškova i tableta ima važnu ulogu u uspostavljanju funkcionalne zavisnosti poroznosti i pritiska kompresije, u skladu sa različitim matematičkim modelima kompresibilnosti (Heckel, Kawakita, itd.), poroznosti i zatezne čvrstine tableta (kompaktibilnost materijala) kao i sa drugim kritičnim svojstvima tableta, brzina oslobađanja lekovite supstance, habanje tableta itd.

Pored merenja realne i nasipne gustine merenje tapkane gustine predstavlja vrlo jednostavnu metodu kojom se može procenjivati kompresibilnost praška, to jest tendencija za redukciju poroznosti pod dejstvom mehaničkog pritiska. Tapkana gustina je gustina praška koja se dobija nakon agitacije mehaničkim tapkanjem graduisanog cilindra u kojem se nalazi praškasti materijal koji se ispituje. Dimenzije i karakteristike uređaja su definisane u monografiji EP 2.9.34. kao i karakteristike mernih graduisanih cilindara. Test se izvodi u minimum tri koraka gde se uzorak praška tapka sukcesivno 10, 500 i 1250 puta frekvencijom 250 udar./min, i ukoliko je potrebno dalje u koracima od 1250 puta do postizanja konstantne finalne zapremine (V_f). Iz finalne zapremine i mase uzorka izračunava se tapkana gustina. Nasipna i tapkana zapremina, odnosno, nasipna i tapkana gustina koriste se za izračunavanje indeksa kompresibilnosti (prikazan u jednačinama (6) preko nasipne i tapkane zapremine i (7) preko nasipne i tapkane gustine) i Hausner odnosa

(prikazan u jednačinama (8) preko nasipne i tapkane zapremine i (9) preko nasipne i tapkane gustine):

$$\frac{100 (V_0 - V_t)}{V_0} \quad (6) \qquad \frac{100 (\rho_t - \rho_0)}{\rho_t} \quad (7)$$

$$\frac{V_0}{V_t} \quad (8) \qquad \frac{\rho_t}{\rho_0} \quad (9)$$

, V_0 i V_t su nasipna i tapkana zapremina, ρ_0 i ρ_t su nasipna i tapkana gustina.

Navedene bezdimenzionalne veličine koriste se pored ostalih metoda za ocenu protočnosti praškova. Protočnost praškova predstavlja jednu od fundamentalnih osobina praškova koja ima kritičan uticaj na proces tabletiranja. Protočnost ima direktan uticaj na uniformnost doziranja lekovitih oblika jer ukoliko protočnost nije adekvatna doziranje praška u matrice u toku procesa tabletiranja neće biti adekvatno i postojaće varijacija mase tableta koja nije prihvatljiva sa aspekta kvaliteta proizvoda. Stoga, protočnost intermedijera smeše za tabletiranje predstavlja kritičnu karakteristiku kvaliteta materijala koja ima kritičan uticaj na kritične karakteristike kvaliteta lekovitog proizvoda. Osim navedenih svojstava farmakopeje daju veliki broj farmaceutsko-tehnoloških metoda za karakterizaciju praška kojima se mogu ispitivati određena svojstva praška i dovoditi u vezu sa kritičnim karakteristikama kvaliteta lekovitih proizvoda. Poznavanje karakteristika materijala, čestica i praška i povezivanje sa kritičnim karakteristikama kvaliteta lekovitog proizvoda predstavlja jedan od osnovnih zadataka razvoja po QbD i doprinosi uspostavljanju viših, fundamentalnih nivoa znanja o proizvodu, kao i značajan način snižavanja rizika u smislu povećanja detektabilnosti otkaza u životnom ciklusu proizvoda.

1.5 Ispitivanje mehaničkih karakteristika tableta

Fizička svojstva materijala podrazumevaju osobine kao što su veličina, oblik čestica, tekstura, itd. Za razliku od fizičkih svojstva pod mehaničkim svojstvima materijala podrazumevaju se osobine materijala pri primeni mehaničkog stresa. Ispitivanje mehaničkih karakteristika materijala sprovodi se kako in-procesno jednostavnim, brzim, testovima, tako i u cilju ispitivanja i definisanja fundamentalnih mehanizama i modela deformacije materijala. Mehanička svojstva imaju vrlo važnu ulogu kao kritični atribut

kvaliteta proizvoda u cilju održanja izgleda tokom procesnih operacija i pakovanja, a takođe i u povezivanju i međusobnom odnosu i uticaju na ostale kritične karakteristike kvaliteta proizvoda, sadržaj i uniformnost sadržaja, brzinu oslobađanja lekovite supstance, itd. Tablete neodgovarajućih mehaničkih karakteristika mogu da budu i uzrok izostanka komplijanse pacijenta zbog sumnje pacijenta u kvalitet proizvoda.

Zatezna čvrstina (eng. „*Tensile strength*“) predstavlja mehaničku karakteristiku tablete koja se dobija izračunavanjem po jednačini:

$$\sigma_t = \frac{2 \times F}{\pi \times d \times h} \quad (10)$$

,gde je F izmerena sila pri pucanju tablete pri merenju čvrstine, d je dijametar, h debljina cilindričnog dela tablete (Fell i sar., 1970). Izračunavanjem zatezne čvrstine omogućava se realnija procena mehaničkih karakteristika materijala koji se komprimuje i samog komprimata, jer se isključuju uticaji debljine i dijametra tablete na izmerenu čvrstinu tablete.

Poroznost tableta meri se istom metodom kao i poroznost praškova živinom porozimetrijom. Poroznost tableta dobijenih direktnom kompresijom može da se određuje i posredno kalkulacijom iz realne čestične gustine praškova koji ulaze u sastav tableta i sastava i gustine tablete. U jednačini (11) prikazano je izračunavanje udela čvrste frakcije (eng. „*Solid Fraction*“, SF) u tableti iz mase tablete, realne gustine smeše praškova i zapremine tablete:

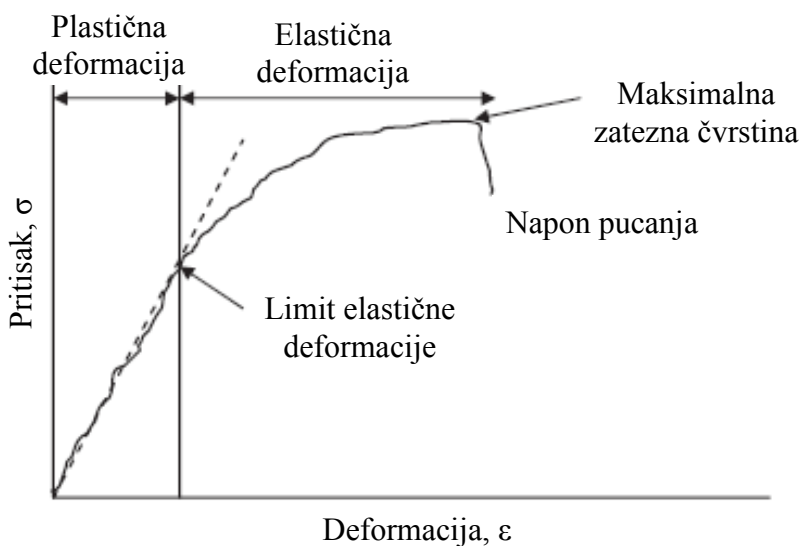
$$SF = \frac{m_t}{\rho \times V_t} \quad (11)$$

,gde je m_t masa tablete, ρ realna gustina praška, a V_t zapremina tablete. Udeo čvrste frakcije u tableti predstavlja veličinu koja je komplementarna poroznosti (12):

$$\varepsilon = 1 - SF \quad (12)$$

Analizom međuzavisnosti primenjenog pritiska kompresije, poroznosti ili udela čvrste frakcije praška, i zatezne čvrstine određuju se osnovne mehaničke karakteristike materijala. Kompresibilnost predstavlja meru sposobnosti čvrstog materijala da redukuje svoju zapreminu pod uticajem primenjenog mehaničkog pritiska, te se grafik kompresibilnosti

materijala dobija funkcionalnim povezivanjem pritiska i poroznosti ili udela čvrste frakcije. Kompaktibilnost materijala predstavlja funkcionalni odnos između poroznosti materijala ili udela čvrste frakcije i zatezne čvrstine i predstavlja praktično sposobnost materijala da pod pritiskom formira komprimata odgovarajućih koherentnih svojstava. Tabletabilnost predstavlja funkcionalnu zavisnost između primenjenog pritiska i zatezne čvrstine formiranih tableta. Funkcionalnim povezivanjem ove tri karakteristike materijala može se izvršiti karakterizacija materijala pod različitim uslovima kompresije, odnosno, analizirati uticaj nekih procesnih parametara na način deformacije materijala i mehanička svojstva tableta (Tye i sar., 2005). Analizom ove tri karakteristike materijala i povezivanjem sa drugim kritičnim karakteristikama proizvoda mogu se uspostaviti modeli zavisnosti između kritičnih karakteristika materijala i kritičnih karakteristika proizvoda što je jedan od osnovnih zahteva QbD koncepta. Da bi se ustanovile zakonitosti u procesu deformacije materijala primenom analize odnosa pritiska i naprezanja i/ili linearne deformacije materijala (eng. „*Stress-Strain*“, σ/ϵ) mogu se identifikovati uslovi pod kojima dolazi do plastičnih ili elastičnih deformacija (slika 1.13).



Slika 1.13 Funkcionalna zavisnost pritiska i naprezanja i/ili linearne deformacije materijala (Amidon i sar., 2009)

Sa grafika se mogu ustanoviti zone, odnosno, vrednosti pritiska u kojima dolazi predominantno do plastične deformacije materijala, odnosno oblasti u kojima se materijal

elastično deformiše (granica elastičnosti je granično naprezanje materijala iznad kojeg dolazi do ireverzibilnih promena). Plastična i elastična deformacija materijala predstavljaju vremenski nezavisne ireverzibilne i reverzibilne deformacije. Hook-ov zakon daje odnos između pritiska i naprezanja materijala preko Young-ovog modula elastičnosti (E):

$$\sigma = E \cdot \varepsilon \quad (13)$$

,gde je σ primenjeni pritisak, a ε poroznost.

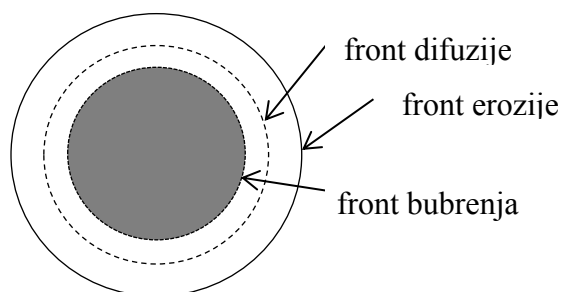
Tabletni indeksi predstavljaju veličine koje su definisane u cilju detaljnijih ispitivanja mehaničkih svojstava komprimata (Hiestand i sar., 1984). Za izračunavanje i merenje ovih veličina definisane su različite aparature za merenje deformacije materijala pod mehaničkim stresom uz korišćenje četvrtastih komprimata, triaksijalne prese sa podeljenom matricom (Hiestand i sar., 1991) ili udarnog klatna (eng. „*pendulum impact device*“, PID). Veličine kao pritisak utiskivanja (eng. „*indentation hardness*“), indeks vezivanja (eng. „*Bonding Index*“, BI), indeks krtosti (eng. „*Brittle Fracture Index*“, BFI), indeks viskoelastičnosti (eng. „*Viscoelastic Index*“, VE), indeks naprezanja (eng. „*Strain Index*“, SI) su bezdimenzionalne matematičke veličine kojima se mogu analizirati modeli deformacije i performanse materijala pod opterećenjem (Hiestand i sar., 2000).

Ispitivanje navedenih i mnogih drugih izvedenih veličina omogućava fundamentalnu karakterizaciju materijala i svih podfaza procesa, tečenja i transporta praškova, punjenja matrica, konsolidacije, kompaktiranja, izbacivanja tableta, elastične relaksacije tableta, kao i međufaznih operacija i fenomena koji se dešavaju pri manipulaciji sa smešama praškova (segregacija, aeracija, itd) i uspostavljanje modela kojima se može predviđati ponašanje proizvoda u toku procesa. Uspostavljanje modela ponašanja materijala u svim podfazama omogućuje selekciju odgovarajućih komponenata formulacije i optimalnih udela komponenti u formulaciji u odnosu na projektovana mehanička svojstva proizvoda. Adekvatno razumevanje procesa tabletiranja, modela deformacije materijala i uticaja procesnih parametara, kao i ostalih faktora, karakteristika mašine, mernih instrumenata, itd., omogućava i povezivanje sa ostalim kritičnim atributima kvaliteta kao i punu implementaciju QbD koncepta u definisanju dizajn prostora kvaliteta proizvoda i sistematičnom upravljanju kvalitetom proizvoda kroz ceo životni ciklus.

2. Hidrofilne matriks tablete sa produženim oslobađanjem

2.1 Mehanizmi kontrole oslobađanja lekovite supstance iz hidrofilnih matriks tableta

U formulaciji matriks tableta sa produženim oslobađanjem lekovite supstance hidrofilni matriks sistemi su najzastupljeniji tip (Salsa i sar., 1997). Kod tableta sa hidrofilnim matriks sistemom, lekovita supstanca uklopljena je u matriks koji formira odgovarajuća komponenta formulacije, u vodi rastvorljiv, hidrofilni polimer. Produženo oslobađanje lekovite supstance ostvaruje se posredstvom bubrenja hidrofilnog polimera koji stvara viskozni gel oko tablete i dovodi do njenog usporenog raspadanja (Sung i sar., 1996). Molekuli vode prodiru u tabletu i dovode do brze hidratacije molekula polimera koju prati geliranje i koalescencija hidriranih molekula polimera što usporava dalji prodor vode u unutrašnjost tablete (Colombo i sar., 2000). Samim tim, lekovita supstanca u unutrašnjosti tablete dolazi sporije u kontakt sa vodom i dolazi do usporenog rastvaranja, odnosno, produženog oslobađanja. U toku rastvaranja hidrofilne matriks tablete razlikuju se zone, tj., frontovi erozije, difuzije i bubrenja (slika 2.1):



Slika 2.1 Zone u hidrofilnoj matriks tableti u toku rastvaranja

Ukoliko posmatramo prikazane zone, front erozije predstavlja granicu između tablete i rastvora u kome se tableta rastvara, front bubrenja predstavlja granicu dela u jezgru sa kojim još nije došlo do kontakta sa vodom. Između ova dva fronta nalazi se gel u kojem koncentracija polimera opada idući od fronta bubrenja ka frontu erozije, dok količina vode raste u istom smeru (Koerner i sar., 2005). Sa prodorom vode u matriks i pomeranjem fronta bubrenja ka unutrašnjosti tablete i čestice lekovite supstance dolaze u kontakt sa vodom u gelu, te dolazi do rastvaranja i oslobađanja lekovite supstance. Difuzioni front

predstavlja granicu u gelu između fronta bubrenja i fronta erozije u kojem je celokupna lekovita supstanca u rastvorenom obliku. Između fronta difuzije i fronta bubrenja lekovita susptanca je parcijalno rastvorena, a postoji i određena frakcija u obliku još nerastvorenih čestica (Colombo i sar., 1995). Proces rastvaranja hidrofilnog polimera suštinski predstavlja proces fazne tranzicije, prelaz iz staklastog u viskoelastično stanje, gde se voda ponaša kao plastifikator snižavajući temperaturu staklastog prelaza, T_g (Siepmann i sar., 1999). Brzinu oslobađanja determinišu različiti faktori: karakteristike polimera, brzina bubrenja, debljina gel sloja, karakteristike lekovite supstance, karakteristike eksipijenasa, itd. Dva dominantna mehanizma kontrole oslobađanja lekovite supstance su prisutna u zavisnosti od rastvorljivosti lekovite supstance, erozija matriksa, i difuzija leka kroz gel u zoni između fronta bubrenja i difuzije (Colombo i sar., 1996). Kod teško rastvornih susptanci količina vode u gel fazi nije dovoljna da rastvori lekovitu supstancu, stoga brzina rastvaranja zavisi od brzine erozije tablete. Kod supstanci lako rastvornih u vodi brzina difuzije kroz gel fazu determiniše brzinu oslobađanja lekovite supstance. Opšti model kinetike bubrenja i predviđanja kinetike oslobađanja lekovite supstance izveden je za hidrofilne matriks tablete (Korsmeyer i sar., 1986) i prikazan je u jednačini:

$$Q = kt^n \quad (14)$$

,gde je Q količina oslobođene supstance, t je proteklo vreme, a k i n su konstante modela. U slučaju da je $n = 1$ oslobađanje zavisi od brzine erozije lekovitog oblika, dok u slučaju da je $n = 0,5$ difuzija je mehanizam od koga zavisi brzina oslobađanja, te u tom slučaju jednačina ima oblik Higučijevog modela kinetike:

$$Q = kt^{1/2} \quad (15)$$

Jednačina koja objedinjuje oba mehanizma oslobađanja (Peppas i sar., 1989) glasi:

$$Q = at^m + bt^{2m} \quad (16)$$

,gde prvi član u jednačini prikazuje difuziono zavisnu frakciju, dok je drugi član eroziono zavisni. Proces erozije matriks tableta opisan je i kao „špageti model“ (Ju i sar., 1995), model koji definiše proces erozije kao proces difuzije molekula polimera u rastvor kroz difuzioni sloj koji se naslanja na erozioni front. Mogućnost primene određenog tipa modela

zavisi od mnogobrojnih formulacijskih i procesnih faktora, karakteristika i udela polimera, karakteristika i udela lekovite supstance, itd.

2.2 Hidrofilni polimeri za formulaciju matriks tableta sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance

Hidrofilni polimeri koji se primenjuju za formulaciju matriks tableta mogu se klasifikovati u tri grupe:

- derivati celuloze – hipromeloza (HPMC), hidroksipropilceluloza (HPC), metilceluloza (MC), hidroksietilceluloza (HEC), natrijum-karboksimetilceluloza (Na-CMC);
- polisaharidi i prirodne gume – ksantan guma, natrijum-alginat, guma semena rogača ili karnauba guma, guar guma, derivati skroba, itd.
- ostali necelulozni polimeri – polietilenoksid (POE), homopolimeri i kopolimeri akrilne kiseline (karbomeri), polivinilalkohol (PVA), itd.

U formulacijama matriks tableta sa difuzionim mehanizmom regulacije oslobađanja lekovite supstance obično se koriste visokomolekulske frakcije hidrofilnih polimera, HPMC 4000 mpas i 100000 mpas, HPC H tip i M tip, POE WSR-301, WSR-Coagulant i WSR-303. Frakcije sa nižim viskozitetom, odnosno, molekulskom masom, koriste se za matriks tablete sa brzinom erozije kao mehanizmom za kontrolu oslobađanja. HPMC, HPC i POE su nejonski polimeri, sa pH nezavisnim bubrenjem, pa je viskozitet stabilan u širokom opsegu pH. Kod svih polimera postoji zavisnost viskoziteta od jonske jačine i prisustva drugih rastvornih susptanci, stoga osobine lekovite supstance i punioca mogu da jako utiču na propustljivost gela na granici fronta difuzije, kao i brzinu bubrenja. Ova osobina predstavlja kategoriju visokog rizika za formulacije hidrofilnih matriks tableta kod visoko doziranih visoko rastvorljivih lekovitih supstanci. Polietilenoksidi imaju i reaktivnu prirodu, naročito su podložni oksidaciji i depolimerizacije molekula. Hemijske promene mogu posledično dovesti do hemijske degradacije lekovite supstance, a takođe i do promene karakteristika matriks sistema. Depolimerizacija molekula može dovesti do smanjenja viskoziteta gela koji se stvara u zoni bubrenja, a na taj način i promene brzine oslobađanja lekovite supstance iz hidrofilnih matriks tableta.

2.3 Faktori koji utiču na karakteristike hidrofилnih matriks tableta

Različiti faktori utiču na karakteristike matriksa, a samim tim i na model kinetike i brzinu oslobađanja lekovite supstance iz tableta sa modifikovanim oslobađanjem. Faktori se mogu podeliti u nekoliko grupa, koji potiču od karakteristika materijala, udela funkcionalnog matriks polimera, udela lekovite supstance, punioca, ili drugih komponenti formulacije. Faktori mogu poticati i od karakteristika procesa: tipa procesa, opsega kritičnih procesnih parametara, itd. Uticaj karakteristika funkcionalnog matriks polimera ispitan je kroz uticaj tipa polimera, viskoziteta, raspodele veličine čestica, udela u formulaciji i drugih karakteristika. Poređenjem derivata celuloze slične viskoznosti sa različitim supstitucionim karakteristikama ustanovljeno je da postoji međuzavisnost između brzine bubrenja i hidrofилnosti polimera te da hidrofилniji polimeri brže bubre (Mitchell i sar., 1993; McCrystal i sar., 1999; Rodriguez i sar., 2000). Brže bubrenje čestica sa vodom rezultuje bržim pomeranjem fronta bubrenja ka unutrašnjosti matriks tablete. Što se tiče uticaja navedenih procesa na oslobađanje lekovite supstance vršena je komparacija za model supstance različite rastvorljivosti (fenilpropanolamin-hidrohlorid, teofilin, pseudoefedrin-hidrohlorid) i najveći uticaj na brzinu oslobađanja imala je u zavisnosti od rastvorljivosti lekovite model supstance brzina pomeranja difuzionog fronta ili brzina erozije matriksa (Levina i sar., 2004; Hardy i sar., 2008; Tajarobi i sar., 2009). Ustanovljeno je da kod različitih tipova HPMC (2208, 2910, 2906), kao i kod HPC nema značajnih razlika u brzini pomeranja difuzionog fronta, usled rapidnog inicijalnog povećanja i u kasnijoj fazi konstantne brzine povećanja debljine gela kroz koji difunduje lekovita susptanca. Nasuprot tome, kod HEC (hidroksietilceluloza) i MC (metilceluloza), detektovano je da je posle inicijalno brzog povećanja debljine gela između fronta bubrenja i difuzije, u kasnijim fazama bubrenja matriksa uvećavanje debljine gela manje izraženo, što dovodi do brzih profila oslobađanja lekovite susptance. Ispitivanjima je utvrđeno da se slično ponašanje sa MC i HEC uočava i kod matriks tableta gde se kao polimer koristi PVA (Conte i sar., 1988). Uticaj viskoznosti je vrlo izražen u smislu da polimeri veće viskoznosti pokazuju veću sposobnost usporavanja oslobađanja lekovite susptance (Gao i sar., 1995), što je posledica manje permeabilnosti gela u zoni između fronta bubrenja i difuzije. Generalno, ograničena količina vode u gel fazi, odnosno gel sloju, limitira rastvaranje

lekovite supstance tako da u zavisnosti od viskoznosti polimera dominira difuzioni mehanizam brzine oslobađanja kod polimera visoke viskoznosti (preko 1500 cP za rastvor 2%), dok je kod polimera niže viskoznosti predominantan erozioni mehanizam brzine oslobađanja (Colombo i sar., 1995). Pokazano je da raspodela veličine čestica polimera može imati uticaja na brzinu oslobađanja lekovite supstance (Mitchell i sar., 1993; Dürig i sar., 2004) verovatno zbog smanjenja brzine bubrenja i smanjenja debljine gela kroz koju dolazi do difuzije lekovite supstance pri upotrebi polimera sa krupnijim česticama. Pored ovih faktora osobine lekovite supstance, naročito rastvorljivost, utiču na mehanizam kontrole oslobađanja i potencijalni model kinetike oslobađanja. Tako, kod visoko rastvornih supstanci manja količina vode u gel sloju dovodiće do rastvaranja čestica lekovite supstance što rezultuje dominantno difuziono kontrolisanim mehanizmom oslobađanja (Tahara i sar., 1996; Bettini i sar., 2001; Fu i sar., 2003; Li i sar., 2008). Kod teško rastvornih lekovitih supstanci količina vode u gel sloju nije dovoljna da se lekovita supstanca rastvori tako da brzina erozije matriks tablete determiniše brzinu oslobađanja. Veličina čestica lekovite supstance determiniše brzinu oslobađanja naročito u slučaju slabo rastvornih lekovitih supstanci. Prisustvo rastvornih ili nerastvornih punioca ili površinski aktivnih materija i drugih komponenti formulacije takođe može uticati na brzinu oslobađanja lekovite supstance i to tako što dovodi do promene brzine bubrenja ili propustljivosti gel sloja između fronta bubrenja i fronta difuzije kod difuziono kontrolisanih matriksa. Takođe, kod matriks tableta gde je brzina erozije dominantni mehanizam oslobađanja prethodno navedenih komponenti formulacije mogu uticati na promenu u brzini erozije matriks tablete (Mitchell i sar., 1990). Komplementarno sa osobinama lekovite supstance, matriks polimera i ostalih komponenti formulacije njihov maseni udeo ima vrlo značajan uticaj na brzinu oslobađanja lekovite supstance (Williams i sar., 2002). Uticaj udela polimera može imati veliki efekat, a u kombinaciji sa veličinom čestica uticaj ovog faktora se može potencirati ili inhibirati (Rekhi i sar., 1999; Heng i sar., 2001; Velasco i sar., 1999). Pri nižim koncentracijama polimera u formulaciji dolazi do ubrzanja oslobađanja lekovite supstance kao i do povećanja varijacije u brzini oslobađanja lekovite supstance između tableta. U zavisnosti od vrste i udela polimera mogu se detektovati perkolacioni pragovi za formulaciju, odnosno, masenu koncentraciju polimera iznad koje

dalje promene koncentracije polimera nemaju uticaja na brzinu oslobađanja lekovite supstance za određenu kombinaciju leka doze i polimera (Petrović i sar., 2008; Caraballo i sar., 2010). Odnos udela polimera i lekovite supstance predstavlja interakciju svih navedenih faktora i može se analizirati i tumačiti kroz navedene efekte i njihove interakcije. Ispitivanje uticaja rađeno je sa različitim model supstancama uzimajući u obzir različitu rastvornost lekovite supstance i dozu (Roshdy i sar., 2001; Sheskey i sar., 2002; Tiwari i sar., 2008; Petrović i sar., 2009; Mehta i sar., 2010). Osim udela formulacijskih komponenti geometrijske karakteristike tablete imaju značajan uticaj na kinetiku oslobađanja lekovite supstance. Uticaj geometrijskih karakteristika tablete identifikovan je kao kritičan faktor za brzinu oslobađanja lekovite supstance iz HPMC matriks tableta (Siepmann i sar., 2000). Definisani su matematički modeli predviđanja pomoću kojih bi se na osnovu formulacijskih i geometrijskih karakteristika matriks tablete mogao predviđati profil oslobađanja lekovite supstance (Siepmann i sar., 1999/2000; Siepmann i sar., 2002; Wu i sar., 2005). Kod matriks tableta sa difuzionim mehanizmom oslobađanja lekovite supstance identifikovan je značajan uticaj odnosa površine matriks tablete i njene zapremine na kinetiku oslobađanja lekovite supstance (Reynolds i sar., 2002, Divi i sar. 2008). Različiti procesni faktori takođe mogu imati uticaja na funkcionisanje hidrofилnih matriks tableta. Uticaji su međuzavisni sa ostalim faktorima i brzina oslobađanja lekovite supstance zavisi od tipa proizvodnog procesa koji se koristi, direktna kompresija (Velasco i sar., 1999), suva granulacija (Sheskey i sar., 1994, Sheskey i sar., 1999; Jeon i sar., 2011), ili vlažna granulacija (Dahl i sar., 1990; Timmins i sar., 1991; Huang i sar., 2003; Herder i sar., 2006).

Osim oslobađanja lekovite supstance mehaničke karakteristike matriks tableta predstavljaju kritičnu karakteristiku kvaliteta tableta od značaja za evaluaciju performansi matriksa. Ispitivanje uticaja i međuzavisnosti procesnih parametara i komponenata formulacije i međuzavisnost mehaničkih svojstava matriks tableta sa ostalim kritičnim karakteristikama kvaliteta od značaja je za definisanje dizajn prostora proizvoda. Utvrđeno je da se sa povećanjem udela hipromeloze povećavaju viskoelastične karakteristike praškastih smeša (Nokodchi i sar., 2001) kao i da se sa povećavanjem viskoziteta hipromeloze smanjuje plastična deformabilnost praškastih smeša (Nokodchi i sar., 1996). Sa povećavanjem viskoziteta hipromeloze osteljivost na varijaciju sile kompresije i brzine

tabletiranja, odnosno vremena prenošenja pritiska raste. Kompresiona svojstva i kompaktilnost direktno kompresibilnih smeša sa matriks polimerima mogu biti zavisni i od drugih faktora kao što su i veličina čestica i tip u zavisnosti od supstitucije ili rezidualna vlaga (Nokodchi i sar., 1995; Rajabi-Siahboomi i sar., 1998). Ispitivanjem matriks tableta sa polietilenoksidom identifikovano je slično ponašanje (Yang i sar., 1996).

Hidrofilne matriks tablete predstavljaju poznati formulacijski koncept u primeni tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-hidrohlorida (Tiwari i sar., 2003). Primena QbD principa u razvoju proizvoda sa produženim oslobađanjem tipa matriks tableta je neophodna kako bi se na sistematičan način razvijalo i implementiralo znanje o proizvodu (Cabelka i sar., 2009/2010; Robertson i sar., 2012). Izgradnjom relevantnog prostora znanja obezbeđuju se preduslovi za sistematičan pristup u definisanju kritičnih karakteristika kvaliteta proizvoda i povezivanju i ispitivanju uticaja kritičnih karakteristika materijala i kritičnih procesnih parametara na CQA. Sistematičan pristup u sagledavanju izvora rizika i upravljanju rizicima za kvalitet obezbeđuje i preduslove za izgradnju relevantnog dizajn prostora za kvalitet proizvoda kojim se obezbeđuje pouzdanost funkcionisanja proizvoda u toku svih faza životnog ciklusa.

CILJ RADA

Ciljevi istraživanja su:

- 1) Izrada i karakterizacija matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-hidrohlorida sa različitim tipovima hidrofilnih polimera sličnog viskoziteta, hipromelozom, hidroksipropilcelulozom i polietilenoksidom. U okviru ovog dela izvršiće se:
 - a) Identifikacija potencijalnih kritičnih formulacijsko procesnih faktora analizom rizika.
 - b) Ispitivanje i kvalifikacija uticaja različitih formulacijskih i procesnih faktora na oslobađanje aktivne supstance, kao i na mehanička svojstva komprimovanih tableta primenom frakcionog i punog faktorijalnog dizajna u formulacijama sa svakim polimerom.
 - c) Komparacija uticaja formulacijsko-procesnih faktora kod matriks tableta sa selektiranim polimerima i evaluacija potencijala navedenih polimera u formulisanju matriks tableta sa izabranom model supstancom.
 - d) Identifikacija modela kinetike oslobađanja lekovite supstance kod ispitivanih polimera
- 2) Izrada i karakterizacija tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-hidrohlorida različitog udela lekovite supstance i poroznosti gde će se kao polimer za usporavanje oslobađanja koristiti hipromeloza određenog viskoziteta. Ispitivanje uticaja poroznosti tableta i koncentracije hipromeloze na brzinu oslobađanja tramadol-hidrohlorida iz matriks tableta sa produženim oslobađanjem.
- 3) Identifikacija i definisanje linearnog matematičkog modela zavisnosti brzine oslobađanja tramadol-hidrohlorida iz matriks tableta sa produženim oslobađanjem od geometrijskih karakteristika tableta za odabrani opseg koncentracije komponenata formulacije.

- a) Predviđanje profila oslobađanja tramadol-hidrohlorida iz matriks tableta primenom izvedenog matematičkog modela.
- b) Poređenje eksperimentalno određivanih profila oslobađanja tramadol-hidrohlorida i predviđenih pomoću izvedenog matematičkog modela.

EKSPERIMENTALNI DEO

3. Izrada i karakterizacija matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-hidrohlorida sa različitim tipovima hidrofilnih polimera

3.1 Materijali i metode

3.1.1 Materijali

Za izradu matriks tableta korišćeni su sledeći materijali:

- **Tramadol-hidrohlordid**, EP 7th Ed.
- **Hipromeloza Tip 2208 100000 mPas (HPMC 100000)**, nejonski polimer, metil-, 2-hidroksipropil- etar celuloze, nominalnog viskoziteta 100000 mPas za vodeni rastvor koncentracije 2% (w/v) (Metolose 90SH–100000™, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokio, Japan). Sadrži 19-24 % metoksi grupa i 4-12 % hidroksipropoksi grupa. Zbog osobine da brzo bubri i stvara viskozni gel ova supstanca koristi se u formulacijama matriks tableta, i to visokog viskoziteta za difuzione tipove dok nižeg viskoziteta za erozivni tip matriks sistema.
- **Hidroksipropilceluloza tip HXF (HPC HXF)**, nejonski polimer, 2-hidroksipropiletar celuloze (Klucel HXF, Hercules Incorporated Aqualon Division, Wilmington, Delaware, U.S.A.). Polimer nominalnog viskoziteta 1500-3000 mPas za vodeni rastvor koncentracije 1 %. Tip HXF predstavlja materijal finije čestične raspodele u odnosu na HF, minimum 99 % čestica je manje od 250 µm (USP „60 mesh“), minimum 90 % manje od 177 µm (USP „80 mesh“), a minimum 80 % manje od 149 µm (USP „100 mesh“). Koristi se za formulacije matriks sistema zbog bubrećih svojstava i formiranja viskoznog gela koji usporava oslobađanje lekovitih supstanci iz matriksa.
- **Polietilenoksid, tip WSR Koagulant (POE WSR)** nejonski polimer etilen-oksida (Polyox WSR Coagulant, Dow Chemical Company, Midland, U.S.A.), nominalnog viskoziteta 1%-tnog rastvora 5500 – 7500 mPas. Koristi se u hidrofilnim matriks sistemima zbog bubrećih svojstava i osobine da hidriranjem formira viskozni gel.

- **Mikrokristalna celuloza, tip PH 102 (MCC PH102)**, multifunkcionalni ekscipijens (vezivo, nerastvorni punilac, dezintegrator) koji se koristi u formulacijama tableta uglavnom za direktnu kompresiju (Avicel PH 102, FMC Biopolymer, USA). Ima izvanredna kompresiona svojstva, kompaktilnost i tabletibilnost. Tip PH 102 ima dobra protočna svojstva zbog veličine čestica ($d_{50} \approx 100 \mu\text{m}$).
- **Parcijalno pregelirani skrob (Starch 1500)**, multifunkcionalni ekscipijens (vezivo, nerastvorni punilac, dezintegrator) koji se koristi u formulacijama tableta uglavnom za direktnu kompresiju (Starch 1500, Colorcon, Dartford, Kent, UK). Ima dobra protočna i solidna kompresiona svojstva. Ima i lubrikantno dejstvo tako da u nekim formulacijama sa parcijalno pregeliranim skrobom nije neophodno korišćenje visoko efikasnih lubrikanasa.
- **Silicijum-oksidi koloidni anhidrovani**, (Aerosil 200 Pharma, Degussa), sredstvo za povećanje protočnosti i antiadheziv.
- **Magnezijum-stearat**, (Mallinckrodt, St.Louis, MO), lubrikans.

3.1.2 Metode

3.1.2.1 Identifikacija kritičnih karakteristika kvaliteta

U cilju postizanja ciljanog profila kvaliteta (eng., „*Quality Target Product Profile*“, QTPP) izvršena je identifikacija kritičnih karakteristika kvaliteta. U tabeli 3.1 prezentovan je ciljani profil kvaliteta za tablete sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl.

Tabela 3.1 Ciljani profil kvaliteta tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl

Ciljani profil kvaliteta (QTPP)	
Farmaceutski oblik	Tablete sa produženim oslobađanjem
Način primene	Peroralni
Identifikacija	Pozitivna za lekovitu supstancu
Doza(e)	100 mg
	200 mg
Sadržaj lekovite supstance	95-105 % od deklarisanog
Uniformnost doznih jedinica	U skladu sa zahtevima EP
Degradacioni proizvodi	U skladu sa ICH Q3B
In-vitro oslobađanje lekovite supstance	Odgovarajući in-vitro profil oslobađanja lekovite supstance sličan sa referentnim proizvodom u ciljnom medijumu
	Sličnost in-vitro profila oslobađanja lekovite supstance obe doze u ciljnom medijumu
Mikrobiološki kvalitet	U skladu sa zahtevima EP 5.1.4
Rok trajanja	5 godina

Kritične karakteristike kvaliteta proizvoda definisane su sa aspekta uticaja na kvalitet, efikasnost i bezbednost. Za klasifikaciju kritičnosti odgovarajućih karakteristika kvaliteta

korišćena je skala ozbiljnosti posledice prema kojoj su visokom kritičnošću okvalifikovani karakteristike kvaliteta koje mogu dovesti do neadekvatne efikasnosti ili izazvati neželjena dejstva kod pacijenata, srednjom kritičnošću su kvalifikovane karakteristike kvaliteta proizvoda koji mogu posredno uticati na kvalitet ili dovesti do reklamacija od strane pacijenta ili izostanka komplijanse, a niskom kritičnošću je okarakterisano sve što nema uticaj na pacijenta. U tabeli 3.2 prezentovana je klasifikacija kritičnih karakteristika kvaliteta i opis uticaja.

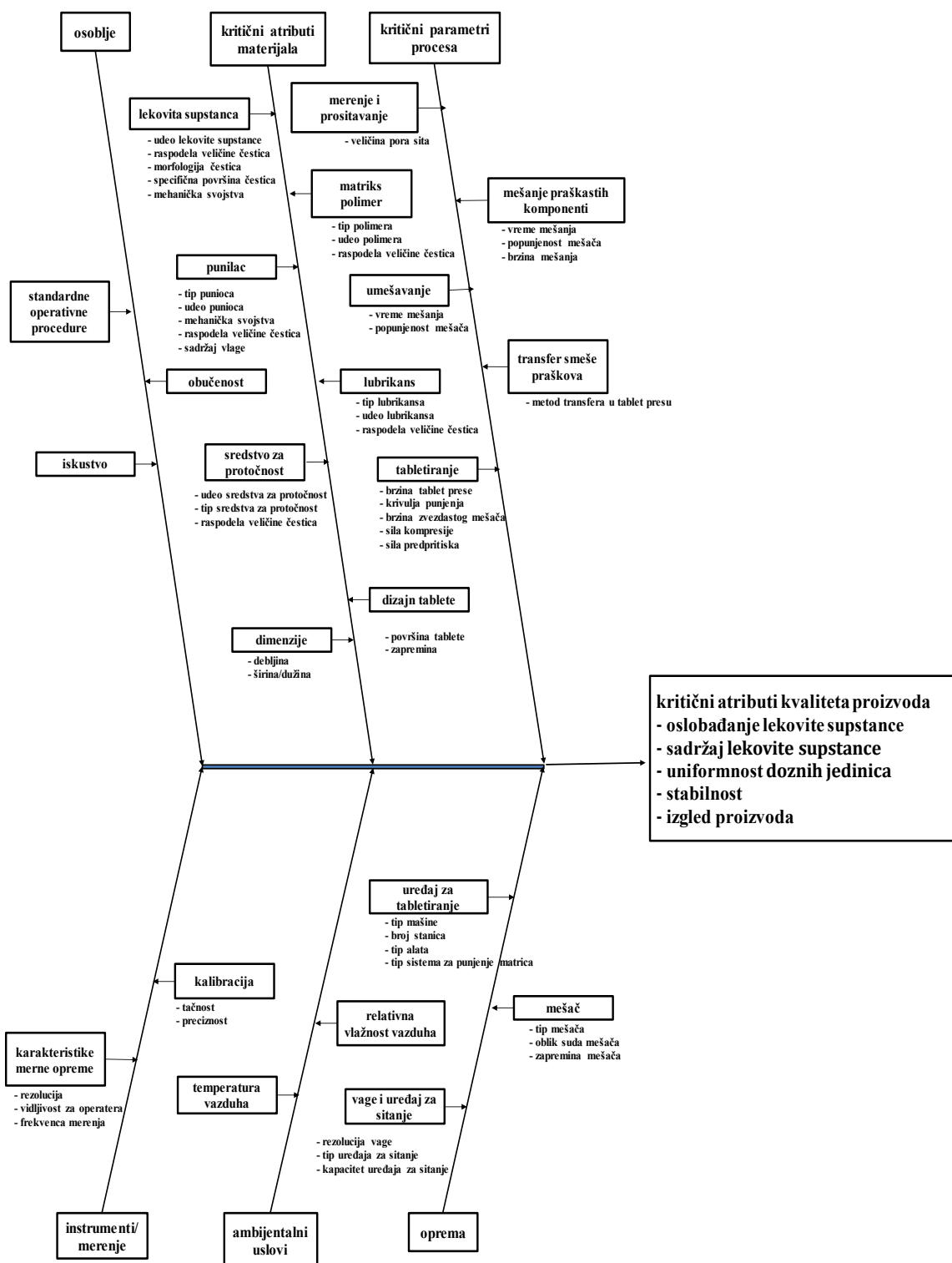
Tabela 3.2 CQA (eng. „*Critical Quality Attributes*“) tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl

Kritične karakteristike kvaliteta (CQA)	Kritičnost	Opis uticaja
Izgled proizvoda	Srednja	Neadekvatan izgled može dovesti do nedostatka komplijanse pacijenta
Identitet lekovite supstance	Visoka	Uticaj na bezbednost jer se omogućava adekvatna terapija
Sadržaj lekovite supstance	Visoka	Uticaj na efikasnost jer se odgovarajućom dozom postiže odgovarajući terapijski efekat. Previsoka doza može dovesti do neželjenih efekata a preniska može dovesti do izostanka terapijskog dejstva
Uniformnost doznih jedinica	Visoka	Varijabilno doziranje može dovesti do varijacija u nivoima u plazmi i do predoziranja ili izostanka terapijskog efekta
Proizvodi degradacije	Visoka	Proizvodi degradacije imaju uticaj na bezbednost pacijenta jer mogu dovesti do neželjenih efekata na pacijenta
Oslobađanje lekovite supstance	Visoka	Neadekvatan profil oslobađanja lekovite supstance može imati uticaj i na bezbednost i na efikasnost , može dovesti do neželjenih dejstava ili izostanka terapijskog efekta
Mikrobiološki kvalitet proizvoda	Srednja	Može imati uticaj na bezbednost pacijenta. Kod čvrstih lekovitih oblika nizak je rizik za mikrobiološko zagađenje uz primenu GMP
Sadržaj vode	Srednja	Posredno može uticati na bezbednost jer može dovesti do degradacije lekovite supstance

3.1.2.2 Selekcija tipa proizvodnog procesa i procena rizika u cilju identifikacije, analize i ocene uticaja potencijalnih izvora rizika na kritične karakteristike kvaliteta

U skladu sa ciljanim karakteristikama kvaliteta matriks tableta sa produženim oslobađanjem lekovite supstance dva osnovna tipa procesa proizvodnje tableta su selektirana kao potencijalna: direktna kompresija i suva granulacija. Direktnoj kompresiji je data prednost u odnosu na suvu granulaciju koja je izabrana kao rezervna varijanta u slučaju neadekvatne robusnosti formulacije za proces direktne kompresije. U skladu sa ciljanim profilom kvaliteta, karakteristikama lekovitog oblika i lekovite supstance kao i prethodnim znanjem karakteristika procesa direktne kompresije izvršena je analiza uzroka i efekta potencijalnih faktora rizika na kritične karakteristike kvaliteta. Na „riblja kost“ dijagramu (eng. „*fishbone dijagram*“) prikazani su potencijalni uzroci za kvalitet proizvoda iz svih potencijalnih izvora, materijali (kritične karakteristike materijala), metode (kritični parametri procesa), ljudstvo (personal), oprema, instrumenti/merenje i ambijentalni uslovi, na kritične karakteristike kvaliteta proizvoda.

Procena kritičnosti uticaja ulaznih faktora na robusnost formulacije izvršena je metodom preliminarne analize opasnosti (eng. „*Preliminary Hazard Analysis*“, PHA). Kriterijumi na osnovu kojih su kategorisani rizici definisani su kroz verovatnoću pojave otkaza i ozbiljnost otkaza, kao i mogućnost detekcije u skladu sa predefinisanim kritičnim karakteristikama kvaliteta. Analizirajući uticaj na kritične karakteristike kvaliteta definisane su kategorije ozbiljnosti, verovatnoće i detektabilnosti otkaza i prikazane u tabeli 3.3.



Slika 3.1 Dijagram „riblja kost“ izvori rizika za kvalitet kod tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl

Tabela 3.3 Kategorije rizika za kvalitet tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl

Ozbiljnost posledice		
Vrednost	Opis	Kriterijum
1	Nema	Nema uticaja na kritične karakteristike kvaliteta
2	Niska	Može imati posredan uticaj ili utiče na kritične karakteristike kvaliteta sa srednjim nivoom kritičnosti
3	Srednja	Ima manji uticaj ali na kritične karakteristike kvaliteta sa visokim nivoom kritičnosti
4	Visoka	Ima izražen uticaj na kritične karakteristike kvaliteta
Verovatnoća pojave		
Vrednost	Opis	Kriterijum
1	Nema	Neće se pojaviti kod kritičnih karakteristika kvaliteta ali se može pojaviti kod nekritičnih
2	Niska	Niska verovatnoća pojavljivanja, uticaj na pojedinu kritičnu karakteristiku kvaliteta
3	Srednja	Povremeno pojavljivanje, ili moguć uticaj na više kritičnih karakteristika kvaliteta
4	Visoka	Visoka verovatnoća pojave i uticaj na više kritičnih karakteristika kvaliteta
Mogućnost detekcije posledice		
Vrednost	Opis	Kriterijum
1	Visoka	Može se ustanoviti direktnim automatskim merenjem kritične karakteristike u ili preko dva ili više manuelna sistema za merenje (merila IPC) ili ulaznom kontrolom polaznih materijala.
2	Dobra	Može se ustanoviti jednim manuelnim sistemom za direktno merenje kritične karakteristike kvaliteta
3	Niska	Može se ustanoviti posrednim merenjem kritične karakteristike kvaliteta
4	Nema	Ne može se detektovati u toku proizvodnog procesa

U zavisnosti od vrednosti sumarnog koeficijenta rizika rangirani su nivoi rizika koji su prikazani u tabeli 3.4.

Tabela 3.4 Nivoi rezultata ocene rizika

Sumarni koeficijent rizika	Nivoi rizika
1 – 17	Nizak (N)
18 – 35	Srednji (S)
36 – 64	Visok (V)

U skladu sa procenom rizika određeni su formulacijski i procesni faktori koji su izvor rizika za kritične karakteristike kvaliteta proizvoda. Identifikovani su faktori čiji će se uticaj eksperimentalno ispitivati, a to su udeo lekovite supstance, tip matriks polimera, tip i udeo matriks polimera, tip i udeo punioca, dizajn tablete, sila/pritisak kompresije. Mehanička svojstva pojedinih komponenti formulacije analizirana su preko fizičkih i mehaničkih svojstava praškastih smeša i tableta i uticaja pojedinih komponenti formulacije na mehaničke karakteristike tableta. Identifikovani su i potencijalni kritični procesni parametri i procesni koraci kao izvori rizika za kritične karakteristike kvaliteta čiji bi uticaj morao da se ispituje u okviru transfera na opremu proizvodnih kapaciteta i kontroliše u okviru validacije procesa i održava u statusu kontrole kroz kontinuiranu verifikaciju procesa.

3.1.2.3 Formulacije tableta i eksperimentalni dizajn

Ispitivan je uticaj identifikovanih kritičnih ulaznih promenljivih na oslobađanje lekovite komponente kao i na fizičke i mehaničke osobine praškastih smeša i tableta, protočnost i poroznost, kompresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost. Preko navedenih mehaničkih karakteristika se može evaluirati potencijal za mehaničko oštećenje proizvoda u toku procesa proizvodnje i pakovanja, a samim tim i uticaj na izgled proizvoda. Izvedena su tri seta eksperimenata za svaki ispitivani polimer sa istim eksperimentalnim dizajnom. Za ispitivanje uticaja izabranih nezavisno promenljivih na oslobađanje lekovite supstance korišćen je frakcioni faktorijalni dizajn 2^{5-2} za svaki ispitivani tip matriks polimera. U tabeli 3.5 prikazane su ulazne promenljive i nivoi u faktorijalnom dizajnu.

Tabela 3.5 Ulazne promenljive i vrednosti za nivoe -1 i +1 za eksperimentalni dizajn 2^{5-2}

Oznaka faktora	Naziv promenljive	Nivo -1	Nivo +1
X1	udeo matriks polimera	25%	35%
X2	tip punioca	Starch 1500	MCC PH102
X3	udeo lekovite supstance	55,6%	27,8%
X4	pritisak kompresije	~ 150 MPa	~ 300 MPa
X5	količina tramadol-HCl po tableti	100 mg	200 mg

Uticaj udela punioca ispitivan je posredno s obzirom na to da je određen udelom lekovite supstance, udelom matriks polimera i dozom. Uticaj geometrijskih karakteristika tableta uzet je u obzir pri analiziranju profila oslobađanja lekovite supstance. U tabeli 3.6 je prikazana matrica eksperimenata za izabrani dizajn zajedno sa realnim vrednostima izabranih nezavisno promenljivih.

Tabela 3.6 Matrica eksperimenata za frakcioni faktorijalni dizajn 2^{5-2}

	X1	X2	X3	X4	X5	Dijametar tableta
Formulacija F1/F1a/F1b	25 %	Starch 1500	55,6 %	~ 300 MPa	200 mg	10 mm
Formulacija F2/F2a/F2b	35 %	Starch 1500	55,6 %	~ 150 MPa	100 mg	7 mm
Formulacija F3/F3a/F3b	25 %	MCC PH 102	55,6 %	~ 150 MPa	200 mg	10 mm
Formulacija F4/F4a/F4b	35 %	MCC PH 102	55,6 %	~ 300 MPa	100 mg	7 mm
Formulacija F5/F5a/F5b	25 %	Starch 1500	27,8 %	~ 300 MPa	100 mg	10 mm
Formulacija F6/F6a/F6b	35 %	Starch 1500	27,8 %	~ 150 MPa	200 mg	13 mm
Formulacija F7/F7a/F7b	25 %	MCC PH 102	27,8 %	~ 150 MPa	100 mg	10 mm
Formulacija F8/F8a/F8b	35 %	MCC PH 102	27,8 %	~ 300 MPa	200 mg	13 mm

*Formulacije sa oznakom F pripremane su sa polimerom HPMC 2208 100000 mPas

Formulacije sa oznakom Fa pripremane su sa polimerom HPC HXF

Formulacije sa oznakom Fb pripremane su sa polimerom POE WSR Koagulant

Za kreiranje svih eksperimentalnih dizajna i obradu rezultata korišćen je softver StatSoft Inc. (2004) STATISTICA (data analysis software system), ver. 7. Sastavi formulacija korišćenih u eksperimentalnom dizajnu prikazani su u tabeli 3.7. U svim formulacijama korišćen je isti udeo sredstva za poboljšanje protočnosti i lubrikansa.

Tabela 3.7 Sastavi formulacija u eksperimentalnom dizajnu (prikazane su količine po tableti u mg i funkcija komponenti u formulaciji)

Formulacija	F1/ F1a/ F1b	F2/ F2a/ F2b	F3/ F3a/ F3b	F4/ F4a/ F4b	F5/ F5a/ F5b	F6/ F6a/ F6b	F7/ F7a/ F7b	F8/ F8a/ F8b
Tramadol HCl (lekovita supstanca)	200	100	200	100	100	200	100	200
HPMC 100000 (matriks polimer)	90 ⁽¹⁾	63 ⁽²⁾	90 ⁽³⁾	63 ⁽⁴⁾	90 ⁽⁵⁾	252 ⁽⁶⁾	90 ⁽⁷⁾	252 ⁽⁸⁾
HPC HXF (matriks polimer)	90 ^(1a)	63 ^(2a)	90 ^(3a)	63 ^(4a)	90 ^(5a)	252 ^(6a)	90 ^(7a)	252 ^(8a)
POE WSR (matriks polimer)	90 ^(1b)	63 ^(2b)	90 ^(3b)	63 ^(4b)	90 ^(5b)	252 ^(6b)	90 ^(7b)	252 ^(8b)
Starch 1500 (punilac)	64,6	14,3	/	/	164,6	257,2	/	/
MCC PH102 (punilac)	/	/	64,6	14,3	/	/	164,6	257,2
Aerosil 200 (sredstvo za poboljšanje protočnosti)	1,8	0,9	1,8	0,9	1,8	3,6	1,8	3,6
Mg-stearat (lubrikans)	3,6	1,8	3,6	1,8	3,6	7,2	3,6	7,2

Za ispitivanje uticaja identifikovanih formulacijskih faktora rizika na protočnost praškastih smeša korišćen je pun faktorijalni dizajn 2³. Isti faktorijalni dizajn je primenjen za svaki ispitivani tip polimera (F, Fa i Fb), a nivoi i nazivi faktora su prikazani u tabeli 3.8.

Tabela 3.8 Ulazne promenljive i vrednosti za nivoe -1 i +1 za eksperimentalni dizajn 2^3

Oznaka faktora	Naziv promenljive	Nivo -1	Nivo +1
X1	udeo matriks polimera	25%	35%
X2	tip punioca	Starch 1500	MCC PH102
X3	udeo lekovite supstance	55,6%	27,8%

Formulacije praškastih smeša prikazane su u tabeli 3.7. Ispitivan je uticaj navedenih ulaznih promenljivih formulacije na fizičke karakteristike smeša praškova, indeks kompresibilnosti i protočnost. Matrica eksperimentalnog dizajna sa vrednostima ulaznih promenljivih prikazana je u tabeli 3.9. Pored navedenog, za ispitivanje profila poroznosti korišćen je dizajn smeše sa tri komponente. Posebni profili su uklapani u odgovarajući matematički model za svaki tip punioca u formulacijama sa svakim od tri ispitivana tipa polimera. Grafički su prikazane distribucije protočnosti sa odgovarajućim kvadratnim matematičkim modelom i analiziran je uticaj svake komponente.

Tabela 3.9 Matrica eksperimentalnog dizajna za pun faktorijalni dizajn 2^3

	X1	X2	X3
Formulacija F1/F1a/F1b	25 %	Starch 1500	55,6 %
Formulacija F2/F2a/F2b	35 %	Starch 1500	55,6 %
Formulacija F3/F3a/F3b	25 %	MCC PH 102	55,6 %
Formulacija F4/F4a/F4b	35 %	MCC PH 102	55,6 %
Formulacija F5/F5a/F5b	25 %	Starch 1500	27,8 %
Formulacija F6/F6a/F6b	35 %	Starch 1500	27,8 %
Formulacija F7/F7a/F7b	25 %	MCC PH 102	27,8 %
Formulacija F8/F8a/F8b	35 %	MCC PH 102	27,8 %

*Formulacije sa oznakom F pripremane su sa polimerom HPMC 2208 100000 mPas
 Formulacije sa oznakom Fa pripremane su sa polimerom HPC HXF
 Formulacije sa oznakom Fb pripremane su sa polimerom POE WSR Koagulant

Ispitivanje uticaja faktora formulacije, udela polimera, tipa punioca i udela lekovite supstance kao i procesnog parametra, simulirane brzine tablet prese, na mehaničke osobine tableta vršeno je pomoću punog faktorijalnog dizajna 2^4 . Isti faktorijalni dizajn je primenjen za svaki ispitivani tip polimera (F, Fa i Fb), a nivoi i nazivi faktora su prikazani u tabeli 3.10.

Tabela 3.10 Ulazne promenljive i vrednosti za nivo -1 i +1 za eksperimentalni dizajn 2^4

Oznaka faktora	Naziv promenljive	Nivo -1	Nivo +1
X1	udeo matriks polimera	25%	35%
X2	tip punioca	Starch 1500	MCC PH102
X3	udeo lekovite supstance	55,6%	27,8%
X4	simulirana brzina mašine za tabletiranje	43200 tbl/h	64800 tbl/h

Simuliranjem brzine mašine za tabletiranje na dva nivoa postizane su različite vrednosti vremena vršenja kompresije i vremena zadržavanja alata (eng. „*contact time*“ i „*dwel time*“) što je imalo za cilj da determiniše kritičnost navedenog parametra faze kompresije u tabletiranju u pogledu uticaja na mehanička svojstva tableta kod formulacija sa svakim tipom polimera, kao i da se sagleda interakcija sa ostalim faktorima formulacije. Isti eksperimentalni dizajn primenjen je za svaki ispitivani tip polimera. Vrednosti pritiska kompresije 120 i 250 MPa, na kojima je ispitivan uticaj formulacijsko-procesnih faktora na zateznu čvrstinu tableta, odabrane su tako da se ispita uticaj navedenih faktora pri niskim i visokim vrednostima pritiska kompresije. Vrednosti zatezne čvrstine tableta ekstrapolirane su sa grafika profila tabletabilnosti (zatezna čvrstina u funkciji pritiska kompresije) za svaku simuliranu brzinu mašine za tabletiranje. Matrica eksperimentalnog dizajna, koja se sastoji iz 16 proba prikazana je u tabeli 3.11. U tabeli su prikazane i oznake formulacija (F, Fa i Fb) koje su korišćene za ovaj eksperimentalni dizajn. Formulacije sa oznakom F su sa polimerom HPMC 2208 100000 mPas, Fa sa polimerom HPC HXF, a sa oznakom Fb sa polimerom POE WSR Koagulant.

Tabela 3.11 Matrica eksperimentalnog dizajna za pun faktorijalni dizajn 2⁴

Proba	Oznaka formulacije	X1	X2	X3	X4
1	Formulacija F1/F1a/F1b	25 %	Starch 1500	55,6 %	43200 tbl./h
2					64800 tbl./h
3	Formulacija F2/F2a/F2b	35 %	Starch 1500	55,6 %	43200 tbl./h
4					64800 tbl./h
5	Formulacija F3/F3a/F3b	25 %	MCC PH 102	55,6 %	43200 tbl./h
6					64800 tbl./h
7	Formulacija F4/F4a/F4b	35 %	MCC PH 102	55,6 %	43200 tbl./h
8					64800 tbl./h
9	Formulacija F5/F5a/F5b	25 %	Starch 1500	27,8 %	43200 tbl./h
10					64800 tbl./h
11	Formulacija F6/F6a/F6b	35 %	Starch 1500	27,8 %	43200 tbl./h
12					64800 tbl./h
13	Formulacija F7/F7a/F7b	25 %	MCC PH 102	27,8 %	43200 tbl./h
14					64800 tbl./h
15	Formulacija F8/F8a/F8b	35 %	MCC PH 102	27,8 %	43200 tbl./h
16					64800 tbl./h

3.1.2.4 Izrada tableta

Tablete su izrađivane metodom direktne kompresije.

a. Priprema smeša za tabletiranje

Smeše za tabletiranje pripremane su korišćenjem kontejnerskog tipa mešača (Turbula[®], T2C, W Bachofen AG, Basel, Switzerland). Sve komponente su prositavane na situ otvora pora 1 mm i odmeravane. Mešanje je izvođeno u dva koraka. U prvom koraku su sve supstance osim lubrikansa u skladu sa sastavom u tabelama sa formulacijama F, Fa i Fb za odgovarajući eksperimentalni dizajn mešane u trajanju od 10 minuta. Nakon prvog mešanja u drugom koraku dodavan je lubrikans u smešu praškova i nastavljeno je mešanje u trajanju od 5 minuta.

b. Tabletiranje

Komprimovanje tableta izvedeno je na simulatoru kompaktiranja Presster™ (Metropolitan Computing Corporation, MCC, East Hanover, New Jersey, USA) uz korišćenje simulacije rotacione mašine za tabletiranje Korsch Pharmapress 336®. Masa koja odgovara jediničnoj dozi odgovarajuće formulacije je odmeravana na analitičkoj vagi i ručno dozirana u matricu. Korišćeni su alati EuB, koji odgovaraju ravnim tabletama dijametara 7, 10 i 13 mm u skladu sa obeleženim u tabeli sa matricom eksperimentalnog dizajna 3.6, a podešavana je sila kompresije tako da bi se dobio odgovarajući pritisak kompresije u skladu sa programiranim dizajnom eksperimenta. Za pripremu uzoraka smeše praškova za ispitivanje uticaja na mehaničke karakteristike tableta izabrane su simulirane brzine rada rotacione mašine za tabletiranje od 30 rpm što odgovara 64800 tableta na čas i 20 rpm što odgovara 43200 tableta na čas. Sila kompresije podešavana je tako da se izvrši komprimovanje u opsegu pritiska kompresije ~100 – 500 MPa. Tablete za ispitivanje brzine oslobađanja lekovite supstance izrađivane su na simuliranoj brzini rada izabrane rotacione mašine za tabletiranje od 30 rpm pri čemu je sila kompresije podešavana tako da se dobije pritisak kompresije u skladu sa vrednostima u tabeli matrice eksperimenata 3.6.

3.1.2.5 Ispitivanje fizičkih karakteristika praškova

a. Ispitivanje realne gustine praškova

Realna gustina praškova određivana je metodom gasne helijumske piknometrije po metodi iz monografije EP 2.9.23 na uređaju AccuPyc 1330™ (Micromeritics, Norcross, GA, USA) sa mernom ćelijom poznate zapremine 12.0978 cm³. Masa analiziranog uzorka praška merena je kao razlika mase punog i praznog piknometra. Gustina praška je određivana kao srednja vrednost iz merenja 5 uzoraka. Realna gustina praškova korišćena je za izračunavanje poroznosti tableta.

b. Ispitivanje nasipne i tapkane gustine praškova

Nasipna i tapkana gustina uzoraka smeše za tabletiranje ispitivane su u skladu sa monografijom EP 2.9.34. Za određivanje je korišćen graduisani cilindar 100 ml, klase tačnosti A, a tapkana gustina je određivana tapkanjem do konstantne zapremine uz pomoć

aparata za merenje tapkane zapremine “StaV 2003” (J. Engelsmann AG, Ludwigshafen, Germany).

c. Ispitivanje poroznosti praškova

Izmerene vrednosti nasipne (ρ_o), tapkane gustine (ρ_t) i realne gustine praškova (ρ_r) korišćene su za izračunavanje poroznosti smeša za tabletiranje (ϵ_p), jednačina (5). Poroznost praška predstavlja zapreminski udeo vazduha u praškastoj materiji i mera je voluminoznosti praška. Voluminozniji praškovi obično su manje protočni ali i kompresibilniji, tj., imaju potencijal za veću redukciju zapremine pod dejstvom pritiska.

d. Ispitivanje protočnosti praškova

Za analizu protočnosti i kompresibilnosti praškova korišćene su bezdimenzionalne veličine Indeks kompresibilnosti i Hausnerov odnos (jednačine (6), (7), (8) i (9)). U skladu sa monografijom 2.9.36 iz EP, protočnost praškova deklarirana je preko klasa protočnosti iz izračunatih vrednosti Indeksa kompresibilnosti i Hausner-ovog odnosa. Kategorizacija protočnosti data je tabeli 3.12 preko skale protočnosti.

Tabela 3.12 Skala protočnosti (EP 2.9.36-2.)

Indeks kompresibilnosti	Protočnost praška	Hausner-ov odnos
1-10 %	Odlična	1,00-1,11
11-15 %	Dobra	1,12-1,18
16-20 %	Prilično dobra	1,19-1,25
21-25 %	Prihvatljiva	1,26-1,34
26-31 %	Loša	1,35-1,45
32-37 %	Jako loša	1,46-1,59
>38 %	Jako, jako loša	>1,60

3.1.2.6 Ispitivanje mehaničkih karakteristika tableta

a. Merenje zapremina, gustine i poroznosti tableta

Dimenzije tableta merene su pomoću pomičnog digitalnog visinomera. Iz dimenzija tableta izračunavana je zapremina i površina tableta. Gustina tableta izračunavana je preko izmerene mase tablete i izračunate zapremine tablete. Preko gustine tableta i realne gustine praškova izračunavana je poroznost tableta.

b. Ispitivanje čvrstine tableta

Čvrstina tableta je ispitivana po metodi EP 2.9.8 na uređaju za merenje čvrstine tableta Tablet Tester 8M (Dr. Schleuniger, Pharmatron, Solothurn, Switzerland). Iz izmerenih čvrstina, debljina i dijametra tableta, odnosno radijalne površine, izračunavana je zatezna čvrstina tableta (jednačina (10)). Iz zateznih čvrstina i izmerenih procesnih parametara kompresije analizirani su profili kompaktilnosti i tabletabilnosti.

c. Ispitivanje poroznosti tableta

Iz gustine tableta (ρ_t) i iz sastava formulacije izračunate realne gustine smeše praškova (ρ_r) izračunavana je poroznost tableta (ε_t):

$$\varepsilon_t = 1 - \frac{\rho_t}{\rho_r} \quad (17)$$

Konstruisani su i Heckel-dijagrami, koji pokazuju zavisnost poroznosti tableta od pritiska kompresije (jednallina 18).

$$\ln \frac{1}{\varepsilon_t} = k \times p + A \quad (18)$$

,gde je ε_t poroznost tablete, p je pritisak kompresije, k je koeficijent pravca linearnog dela, a A je odsečak koji predstavlja meru poroznosti praška bez primenjenog pritiska. Za konstrukciju Heckel-dijagrama korišćene su dimenzije tableta to jest dimenzije nakon izvršene kompresije (eng. “zero-pressure”). U zavisnosti od nagiba krive u lineranom delu i odsečka procenjivani su tip deformacije materijala i potencijal formulacije za efekat laminacije, odnosno kaping. Analiziran je uticaj promenljivih u formulaciji na tip deformacije materijala.

3.1.2.7 Karakterizacija mehaničkih svojstava materijala i formulacija

Mehanička karakterizacija materijala i efekata formulacijskih promenljivih vršena je i analizom grafika sila/distanca (eng. „*force/displacement*“) dobijenih sa instrumenata simulatora kompaktiranja. Profili kompresije i dekompresije sila/distanca analizirani su kvalitativno na dve simulirane brzine tabletiranja za izabranu ciljnu mašinu za tabletiranje, 30 rpm, što odgovara 64800 tableta na čas i 20 rpm, što odgovara 43200 tableta na čas. Na osnovu oblika grafika i promene oblika grafika pri promeni brzine procenjivan je uticaj formulacijskih faktora, tipa i udela polimera, kao i udela punioca na karakteristike smeše za tabletiranje.

3.1.2.8 Skenirajuća elektronska mikroskopija (SEM)

Vizuelizacija praškova i preloma tableta izvršena je pomoću skenirajućeg elektronskog mikroskopa Philips XL30 ESEM (Philips, Eindhoven, Netherlands). Uzorci su pripremljeni deponovanjem na aluminijumske nosače pričvršćivanjem sa karbonskim adhezivom i impregnacijom zlatom, 20 nm (MED 020 Modular Coating Unit, BAL-TEC, Balzers) i zatim posmatrani pod različitim uvećanjima.

3.1.2.9 Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta

Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta izvođeno je na uređaju Sotax AT 7 (Sotax AT 7, Allschwil/Basel, Switzerland) u skladu sa opštom monografijom EP 2.9.3 pri sledećim eksperimentalnim uslovima:

- Aparatura 1 (sa rotirajućim korpicama), brzina 75 rpm, početna zapremina medijuma 600 ml
- U toku testa, u skladu sa validiranom metodom testirano je oslobađanje aktivne supstance u medijumu sa modifikacijom pH u skladu sa sledećim režimom:
 - a. prvih 30 minuta u veštačkom želudačnom soku bez pepsina, pH vrednosti 1,2;

- b. od 30. do 120. minuta u puferu pH 2,3 koji se dobija dodavanjem 6 ml rastvora kalijum-hidrogenfosfata (K_2HPO_4) koncentracije 63g/100ml u ispitivani medijum u 31. minutu,
- c. od 120. do 180. minuta u puferu pH 6,8 koji se dobija dodavanjem 6 ml rastvora natrijum-hidroksida (NaOH), koncentracije 15g/100ml u ispitivani medijum u 121. minutu,
- d. nakon 180. minuta u puferu pH 7,2 koji se dobija dodavanjem 3 ml rastvora natrijum-hidroksida (NaOH), koncentracije 15g/100ml, u ispitivani medijum u 181. minutu.

Profil oslobađanja analiziran je na osnovu oslobodjenje količine tramadol HCL u vremenskim tačkama nakon 30, 60, 120, 180 i 240 minuta i po potrebi dodatno u tačkama 300, 360 i 480 minuta.

3.2 Rezultati i diskusija

3.2.1 Rezultati procene rizika

U tabeli 3.13 prikazana je preliminarna procena rizika za kvalitet za tablete sa modifikovanim oslobađanjem tramadol-HCl

Tabela 3.13 Procena rizika za kvalitet za tablete sa modifikovanim oslobađanjem tramadol-HCl metodom PHA

Izvor rizika		Uticaj na kritične karakteristike kvaliteta (CQA)	Verovatni uzrok	Preventivne akcije/ Komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Ocena rizika
Osoblje	Postojanje standardnih operativnih procedura, obučenos t i iskustvo osoblja	Posredan uticaj na kvalitet	Neadekvatne procedure, neobučeno osoblje bez iskustva	Postoje odgovarajuće procedure za procese, opremu i postoji njihovo redovno preispitivanje. Postoji plan obuka i redovne obuke. Osoblje ima višegodišnje iskustvo u radu.	2	1	1	2	N
Kritične karakteristike materijala	Lekovita supstanca								
	Udeo lekovite supstance	Može uticati na sve CQA	Proizvod ne odgovara specifikacijama za karakteristike sa visokim nivoom kritičnosti.	Eksperimentalno će se analizirati uticaj	4	4	3	48	V
	Raspodela veličine čestica lekovite supstance	Može uticati na izgled tableta i protočnost smeše praškova. Posredan uticaj na sadržaj i uniformnost preko protočnosti	Veliki udeo suviše sitnog praškastog materijala može rezultovati neprotočnošću smeše za tabletiranje.	Raspodela veličine čestica lekovite supstance je deo specifikacije i kontroliše se. Analiziraće se morfologija čestica elektronskom mikroskopijom i analiziraće se protočnost. Predviđen alternativni proces u slučaju loše protočnosti	2	2	1	4	N
	Morfologija čestica lekovite supstance				3	1	1	3	N

Tabela 3.13 Procena rizika za kvalitet za tablete sa modifikovanim oslobađanjem tramadol-HCl metodom PHA (nastavak)

Izvor rizika		Uticaj na kritične karakteristike kvaliteta (CQA)	Verovatni uzrok	Preventivne akcije/ Komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Oцена rizika	
Kritične karakteristike materijala	Lekovita supstanca	Specifična površina čestica lekovite supstance	Nema uticaja na kritične karakteristike kvaliteta	Uticaj na brzinu rastvaranja	Lekovita supstanca je visoko rastvorna u vodi i visoko dozirana. Površina ne utiče na brzinu rastvaranja.	1	1	1	1	N
		Fizička svojstva lekovite supstance	Može uticati na izgled proizvoda	Loša mehanička svojstva tableta	U okviru eksperimentalnog dizajna analiziraće se uticaj na mehaničke karakteristike proizvoda	2	4	3	24	S
	Matriks polimer	Tip polimera	Može uticati na oslobađanje lekovite supstance i stabilnost	Neadekvatan tip polimera može dovesti do prevremenog oslobađanja lekovite supstance i neadekvatnog profila oslobađanja	Eksperimentalno će se ispitivati različiti polimeri i njihov uticaj na oslobađanje lekovite supstance.	4	4	3	48	V
		Udeo polimera	Može uticati na oslobađanje lekovite supstance	Neadekvatan udeo polimera može dovesti do prevremenog oslobađanja lekovite supstance i neadekvatnog profila oslobađanja	Eksperimentalno će se ispitivati uticaj udela polimera na oslobađanje lekovite supstance.	4	4	3	48	V
		Raspodela veličine čestica	Može uticati na oslobađanje lekovite supstance i protočnost smeše za tabletiranje	Može dovesti do prevremenog oslobađanja lekovite supstance. Može uticati na izgled tableta.	Odabrani su polimeri sa raspodelom veličine čestica odgovarajućim za direktnu kompresiju. Raspodela veličine čestica je deo specifikacije i kontroliše se.	4	3	1	12	N

Tabela 3.13 Procena rizika za kvalitet za tablete sa modifikovanim oslobađanjem tramadol-HCl metodom PHA (nastavak)

Izvor rizika	Uticaj na kritične karakteristike kvaliteta (CQA)	Verovatni uzrok	Preventivne akcije/ Komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Ocena rizika		
Kritične karakteristike materijala	Polimer	Molekulska masa	Može uticati na oslobađanje lekovite supstance	Neadekvatan profil oslobađanja lekovite supstance.	Uzimajući u obzir rastvorljivost lekovite supstance eksperimentalno će se ispitivati polimeri visoke molekulske mase. Viskozitet je deo specifikacije i kontroliše se.	4	1	1	4	N
	Punilac	Tip punioca	Može uticati na oslobađanje lekovite supstance i na izgled tablete	Može dovesti do prevremenog oslobađanja lekovite supstance. Može uticati na izgled tableta.	Eksperimentalno će se ispitivati uticaj tipa nerastvornog punioca na kritične karakteristike kvaliteta.	3	4	2	24	S
		Udeo punioca	Može uticati na oslobađanje lekovite supstance i na izgled tablete	Visok udeo može dovesti do prevremenog oslobađanja lekovite supstance. Može uticati na izgled tableta ukoliko je udeo nizak i dovesti do povećanog habanja.	Eksperimentalno će se ispitivati uticaj udela punioca na kritične karakteristike kvaliteta.	3	4	2	24	S
		Mehanička svojstva punioca	Može uticati na izgled proizvoda	Punilac neadekvatnih mehaničkih svojstava može rezultovati tabletama loših mehaničkih karakteristika	U okviru eksperimentalnog dizajna analiziraće se uticaj na mehaničke karakteristike tableta	2	4	3	24	S
		Raspodela veličine čestica punioca	Može uticati na izgled proizvoda	Odabrani su punioci za direktnu kompresiju te se očekuje nizak uticaj na variranje mase i izgled	Raspodela veličine čestica je deo specifikacije materijala i kontroliše se	2	2	1	4	N

Tabela 3.13 Procena rizika za kvalitet za tablete sa modifikovanim oslobađanjem tramadol-HCl metodom PHA (nastavak)

Izvor rizika		Uticaj na kritične karakteristike kvaliteta (CQA)	Verovatni uzrok	Preventivne akcije/ Komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Oцена rizika	
Kritične karakteristike materijala	Punilac	Sadržaj vlage punioca	Može uticati na stabilnost	Veća količina rezidualne vlage može uticati na porast degradacionih proizvoda.	Kontroliše se ulaznom kontrolom ekscipijensa i sadržaj vlage je u specifikaciji proizvoda. Stabilnost proizvoda se potvrđuje kroz studije	3	1	1	3	N
	Lubrikans	Tip lubrikansa	Može uticati na oslobađanje lekovite supstance i na izgled tableta	Može dovesti do oblaganja čestica polimera i usporenja bubrenja i do oblaganja čestica punioca i povećanog habanja tableta.	Visoko prethodno znanje sa upotrebom odabranog lubrikansa. Ulazna kontrola ekscipijensa i kontrola kritičnih karakteristika kvaliteta kroz razvoj formulacije i procesa.	3	1	1	3	N
		Udeo lubrikansa								
		Raspodela veličine čestica								
		Morfologija čestica								
	Sredstvo za protočnost	Udeo sredstva za protočnost	Može uticati na sadržaj, oslobađanje lekovite supstance i na izgled tableta	Nedovoljna količina može dovesti do loše protočnosti smeše praškova i varijacije mase i čvrstine tableta	Visoko prethodno znanje sa upotrebom odabranog sredstva za protočnost. Ulazna kontrola ekscipijensa i kontrola kritičnih karakteristika kvaliteta kroz razvoj formulacije i procesa.	3	1	1	3	N
		Tip sredstva za protočnost								
Raspodela veličine čestica										

Tabela 3.13 Procena rizika za kvalitet za tablete sa modifikovanim oslobađanjem tramadol-HCl metodom PHA (nastavak)

Izvor rizika		Uticaj na kritične karakteristike kvaliteta (CQA)	Verovatni uzrok	Preventivne akcije/ Komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Ocena rizika		
Kritični parametri procesa	Mešanje praškova	Vreme mešanja	Može uticati na uniformnost doznih obilka i oslobađanje lekovite supstance	Neadekvatno umešavanje lekovite supstance dovodi do neuniformnog sadržaja, a neadekvatno umešavanje matriks polimera dovodi do inkonzistentnog oslobađanja lekovite supstance	Verovatnoća loše distribucije lekovite supstance i matriks polimera je mala zbog visokog udela u formulaciji. U okviru razvoja i validacije procesa definišaće se i potvrditi procesni parametri vreme mešanja i brzina mešanja, a optimalna popunjenost mešača obezbediće se pravilnim izborom mešača.	4	2	3	24	S	
		Popunjenost mešača									
		Brzina mešanja									
	Umešavanje lubrikansa	Vreme mešanja	Može uticati na oslobađanje lekovite supstance i izged tableta	Predugo i previše intenzivno mešanje lubrikansa može dovesti do oblaganja čestica matriks polimera i usporenog bubrenja što može rezultirati neadekvatnim profilom oslobađanja lekovite supstance, i do oblaganja čestica punioca i do povećane tendencije za habanje tableta.	U okviru razvoja i validacije procesa definišaće se i potvrditi procesni parametri vreme mešanja i brzina mešanja, a optimalna popunjenost mešača obezbediće se pravilnim izborom kapaciteta kontejnerskog mešača.	4	2	3	24	S	
											Popunjenost mešača
											Brzina mešanja

Tabela 3.13 Procena rizika za kvalitet za tablete sa modifikovanim oslobađanjem tramadol-HCl metodom PHA (nastavak)

Izvor rizika		Uticaj na kritične karakteristike kvaliteta (CQA)	Verovatni uzrok	Preventivne akcije/ Komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Oцена rizika	
Kritični parametri procesa	Tabletiranje	Metoda punjenja mašine za tabletiranje	Može uticati na uniformnost doznih jedinica i oslobađanje lekovite supstance	Kod direktne kompresije postoji rizik za segregaciju praškova, lekovite supstance i matriks polimera	U okviru validacije procesa predviđene su provere uniformnosti distribucije lekovite supstance i uniformnost oslobađanja lekovite supstance.	4	1	3	12	N
		Brzina mašine za tabletiranje	Može uticati na oslobađanje lekovite supstance i izgled tableta	Može uticati na način deformacije praškova, na poroznost tableta i posredno na oslobađanje lekovite supstance, na habanje tableta i izgled	Eksperimentalno će se ispitivati uticaj brzine mašine za tabletiranje, odnosno vremena prenošenja kompresije i vremena deformacije na mehaničke karakteristike tableta i oslobađanje lekovite supstance	3	3	2	18	S
		Brzina zvezdastog mešača	Može uticati na uniformnost doznih jedinica	Može uticati na distribuciju praška u matrice i na varijaciju mase tableta i posledično na variranje sadržaja	U okviru razvoja procesa definišaće se parametar procesa i u okviru validacije procesa predviđene su provere uniformnosti distribucije lekovite supstance	3	1	2	6	N
		Sila/ pritisak kompresije	Može uticati na oslobađanje lekovite supstance i izgled tableta	Direktno utiče na CQA. Mogu se dobiti tablete sa lošim oslobađanjem lekovite supstance i lošim mehaničkim svojstvima	Eksperimentalno će se ispitivati uticaj na kritične karakteristike kvaliteta kao pritisak kompresije zbog različitih dimenzija tableta	4	4	2	32	S
		Sila/pritisak predpritiska	Može uticati na izgled tableta	Može uticati na deformaciju praška u matrici i može dovesti do povećanog habanja tableta	U okviru razvoja i validacije procesa definišaće se i potvrditi parametar procesa	2	2	2	8	N

Tabela 3.13 Procena rizika za kvalitet za tablete sa modifikovanim oslobađanjem tramadol-HCl metodom PHA (nastavak)

Izvor rizika		Uticaj na kritične karakteristike kvaliteta (CQA)	Verovatni uzrok	Preventivne akcije/ Komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Oцена rizika	
Instrumenti/merenje	Karakteristike merila	Rezolucija	Neadekvatna osetljivost mernih instrumenata	Loše detekcija kritičnih procesnih parametara.	Kritični parametri su međuzavisni i tamo gde postoji mogućnost neadekvatne rezolucije postoji mogućnost dodatne kontrole.	4	1	1	4	N
		Dostupnost za operatera	Loša kontrola merenja	Operater nema vizuelno direktnu observaciju merenja.	Oprema standardizovana i kvalifikovana	3	1	1	3	N
		Frekvencija merenja	Neadekvatna frekvencija beleženja izmerenih vrednosti	Otežana detekcija kritičnog parametra procesa.	Oprema je standardizovana, podešena i kvalifikovana	3	1	2	6	N
Instrumenti/merenje	Etaloniranje	Tačnost	Netačna merenja	Oprema nije kvalifikovana ili na vreme rekvalifikovana, kritični instrumenti nisu etalonirani ili u predviđenom roku izvršeno etaloniranje.	Oprema je kvalifikovana. Postoji evidencija kvalifikacija, preventivnog održavanja, evidencija i procena kritičnosti mernih instrumenata i periodična provera. Etaloniranjem je definisana merna nesigurnost merila	2	1	1	2	N
		Preciznost	Neprecizna merenja			2	1	1	2	N

Tabela 3.13 Procena rizika za kvalitet za tablete sa modifikovanim oslobađanjem tramadol-HCl metodom PHA (nastavak)

Izvor rizika		Uticaj na kritične karakteristike kvaliteta (CQA)	Verovatni uzrok	Preventivne akcije/ Komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Ocena rizika
Ambijentalni uslovi	Temperatura vazduha	Uticaj na degradaciju proizvoda	Pod uticajem povišene temperature može doći do degradacije proizvoda	HVAC sistemi su kvalifikovani i ambijentalna temperatura i vlažnost vazduha su kontrolisani. Studijama stabilnosti potvrđuje se stabilnost proizvoda i uslovi čuvanja.	2	1	1	2	N
	Vlažnost vazduha	Uticaj na degradaciju proizvoda i na proizvodni proces	Pod uticajem povišene vlažnosti vazduha može doći do degradacije proizvoda		3	1	1	3	N
Oprema	Vage i uređaj za sitanje	Rezolucija vage	Neadekvatna rezolucija merila ili merni opseg merila	Sve vage su etalonirane, određena im je merna nesigurnost i postoje periodične provere vaga. Pored merenja postoji i provera svih odmeraka, kao i provera prinosa nakon svake faze.	3	1	1	3	N
		Tip uređaja za sitanje	Neadekvatan tip uređaja za sitanje	Nema uticaja na kvalitet proizvoda	1	1	1	1	N
		Kapacitet uređaja za sitanje	Povećava se dužina trajanja procesa sitanja i potencijalan uticaj na neželjenu degradaciju	Neadekvatan kapacitet uređaja ili veličina sita	Nema uticaja na kvalitet proizvoda jer su polazni materijali stabilni u opsezima ambijentalnih uslova u prostorijama za sitanje i merenje. Postoji kontrola ambijentalnih uslova.	1	1	1	1

Tabela 3.13 Procena rizika za kvalitet za tablete sa modifikovanim oslobađanjem tramadol-HCl metodom PHA (nastavak)

Izvor rizika		Uticaj na kritične karakteristike kvaliteta (CQA)	Verovatni uzrok	Preventivne akcije/ Komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Ocena rizika	
Oprema	Mešač	Tip mešača	Nema rizika za kvalitet proizvoda	Nema rizika za kvalitet proizvoda	Odabran je kontejnerski tip mešača obzirom na visoke udele komponenti formulacije koje treba umešati. Nizak intenzitet mešanja smanjuje rizik od „premešavanja“ lubrikansa	1	1	1	1	N
		Oblik suda mešača	Nema rizika za kvalitet proizvoda	Nema rizika za kvalitet proizvoda	Oblik mešača je standardizovan bez mrtvih zona nema kritičnog uticaja kvalitet mešanja	1	1	1	1	N
		Zapremina mešača	Neuniformna distribucija lekovite supstance i matriks polimera	Neadekvatno umešavanje lekovite supstance i matriks polimera	Veličina šarže se usklađuje sa radnom zapreminom mešača	1	1	1	1	N
		Dizajn sistema za punjenje mašine za tabletiranje	Neuniformna distribucija lekovite supstance i matriks polimera	Segregacija pri punjenju mašine za tabletiranje	Mašina za tabletiranje se puni ručno, nema potencijala za segregaciju. Proces mešanja se validira u pogledu homogene distribucije lekovite supstance i ostalih komponenti i uniformnost distribucije polimera i lekovite supstance se potvrđuje i u fazi tabletiranja	3	1	1	3	N

Tabela 3.13 Procena rizika za kvalitet za tablete sa modifikovanim oslobađanjem tramadol-HCl metodom PHA (nastavak)

Izvor rizika		Uticaj na kritične karakteristike kvaliteta (CQA)	Verovatni uzrok	Preventivne akcije/ Komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Ocena rizika	
Oprema	Dizajn alata za tabletiranje	Dizajn alata za tabletiranje: Površina tablete, Zapremina tablete, Debljina, Širina, Dužina	Može uticati na oslobađanje lekovite supstance i izgled tablete	Neadekvatno oslobađanje lekovite supstance može biti posledica odnosa površine i zapremine. Velike tablete podložnije su habanju.	Eksperimentalno će se ispitivati uticaj na kritične karakteristike kvaliteta	4	3	3	36	V
	Uređaj za tabletiranje	tip mašine	Može uticati na brzinu oslobađanja lekovite supstance i izgled tableta	Može uticati na način deformacije praškova i na promenu poroznosti tableta i posredno na oslobađanje lekovite supstance. Može uticati na habanje tableta i izgled.	Eksperimentalno će se simulirati karakteristike ciljne tablet-prese i tipa alata	4	3	2	24	S
		broj stanica								
		tip alata								
Uređaj za tabletiranje	tip sistema za punjenje matrica	Može uticaj na uniformno punjenje matrice i uniformnost doznih oblika	Neadekvatno punjenje praška u matrice	Dizajn zvezdastog mešača je standardizovan i performanse potvrđene	3	1	1	3	N	

Sumarni pregled procene rizika primenom PHA za različite kritične karakteristike proizvoda prikazan je u tabeli 3.14.

Tabela 3.14 Sumarni pregled procene rizika za CQA

CQA	Izgled proizvoda	Sadržaj i identifikacija lekovite supstance	Uniformnost doznih jedinica	Proizvodi degradacije	Oslobađanje lekovite supstance	Mikrobiološki kvalitet proizvoda	Sadržaj vode
Rizik							
Udeo lekovite supstance	V	S	S	S	V	N	N
Fizička svojstva lekovite supstance	V	N	N	N	N	N	N
Tip polimera	V	N	N	S	V	N	N
Udeo polimera	V	N	N	S	V	N	S
Tip punioca	V	N	N	V	V	N	S
Mehanička svojstva punioca	V	N	N	N	N	N	N
Mešanje praškastih komponenti	N	S	S	N	S	N	N
Umešavanje lubrikansa	S	N	N	N	S	N	N
Brzina tabletiranja	S	N	S	N	V	N	N
Sila/ pritisak kompresije	V	N	N	N	V	N	N
Dizajn/tip alata	V	N	N	N	V	N	N
Karakteristike mašine za tabletiranje	S	N	N	N	S	N	N

3.2.2 Ispitivanje fizičkih karakteristika praškova

3.2.2.1 Ispitivanje realne gustine praškova

Rezultati merenja helijumskim piknometrom realne gustine praškova korišćenih za izradu smeša za tabletiranje u formulacijama F1-F8, F1a-F8a i F1b-F8b dati su tabeli 3.15.

Tabela 3.15 Realna gustina praškova merena helijumskim piknometrom

	ρ_1 (g/cm ³)	ρ_2 (g/cm ³)	ρ_3 (g/cm ³)	ρ_4 (g/cm ³)	ρ_5 (g/cm ³)	ρ_{sr} (g/cm ³)
Tramadol-Hidrohlorid	1,1752	1,1751	1,1749	1,1750	1,1747	1,1750
HPMC 100000 mPas	1,3057	1,3043	1,3050	1,3052	1,3048	1,3050
HPC HXF	1,1876	1,1870	1,1871	1,1879	1,1877	1,1875
POE WSR Koagulant	1,2255	1,2253	1,2257	1,2256	1,2254	1,2255
MCC PH102	1,5564	1,5577	1,5582	1,5594	1,5580	1,5579
Starch 1500	1,4825	1,4828	1,4818	1,4825	1,4822	1,4824
Silicijum-oksidi	2,3601	2,3211	2,2853	2,2454	2,2878	2,2999
Magnezijum-stearat	1,0630	1,0607	1,0603	1,0600	1,0598	1,0608

Dobijene srednje vrednosti realnih gustina za sirovine korišćene su za izračunavanje realne gustine smeše praškova formulacija F1-F8, F1a-F8a i F1b-F8b u skladu sa procentnim udelom svake sirovine u smeši.

Tabela 3.16 Realne gustine smeša praškova formulacija F1-F8, F1a-F8a i F1b-F8b

Formulacije sa HPMC	Realna gustina smeše (g/cm ³)	Formulacije sa HPC	Realna gustina smeše (g/cm ³)	Formulacije sa POE	Realna gustina smeše (g/cm ³)
F1	1,255	F1a	1,225	F1b	1,235
F2	1,240	F2a	1,201	F2b	1,214
F3	1,264	F3a	1,234	F3b	1,244
F4	1,244	F4a	1,205	F4b	1,218
F5	1,337	F5a	1,304	F5b	1,315
F6	1,321	F6a	1,276	F6b	1,291
F7	1,364	F7a	1,330	F7b	1,341
F8	1,341	F8a	1,295	F8b	1,311

*Formulacije sa oznakom F pripremane su sa polimerom HPMC 2208 100000 mPas

Formulacije sa oznakom Fa pripremane su sa polimerom HPC HXF

Formulacije sa oznakom Fb pripremane su sa polimerom POE WSR Koagulant

Izračunate realne gustine smeša praškova korišćene su za izračunavanje poroznosti smeša praškova koje su korišćene za izradu tableta.

3.2.2.2 Ispitivanje nasipne i tapkane gustine praškova i analiza poroznosti i protočnosti praškova

U tabeli 3.17 navedene su izmerene nasipne gustine i izračunate poroznosti za lekovitu supstancu, punioce i matriks polimere korišćene u formulacijama F1-F8, F1a-F8a, F1b-F8b.

Tabela 3.17 Nasipna gustina i poroznost materijala korišćenih u F1-F8, F1a-F8a i F1b-F8b

	Nasipna gustina (g/cm ³)	Poroznost (%)
Tramadol-HCl	0,550	53,19
HPMC	0,330	74,73
HPC	0,410	65,48
POE	0,500	59,20
MCC PH102	0,320	79,44
Starch 1500	0,610	58,85

Pored karakteristika materijala, u tabelama 3.18, 3.19 i 3.20 prikazane su vrednosti izmerenih nasipnih i tapkanih gustina formulacija F1-F8, F1a-F8a i F1b-F8b i izračunatih poroznosti. Prezentovane su i izračunate vrednosti bezdimenzionalnih veličina za analizu protočnosti, Hausner-ovog odnosa i Indeksa kompresibilnosti.

Tabela 3.18 Nasipna i tapkana gustina, poroznost, Hausner-ov odnos i Indeks kompresibilnosti ispitivanih formulacija sa HPMC, F1-F8

	Nasipna gustina (g/cm ³)	Tapkana gustina (g/cm ³)	Poroznost (%)	Hausner-ov odnos	Indeks kompresibilnosti (%)
F1	0,494	0,685	60,63	1,387	27,88
F2	0,482	0,627	61,14	1,301	23,13
F3	0,431	0,604	65,90	1,401	28,64
F4	0,451	0,592	63,76	1,313	23,82
F5	0,493	0,692	63,12	1,404	28,76
F6	0,464	0,619	64,87	1,334	25,04
F7	0,370	0,511	72,88	1,381	27,59
F8	0,387	0,513	71,15	1,326	24,56

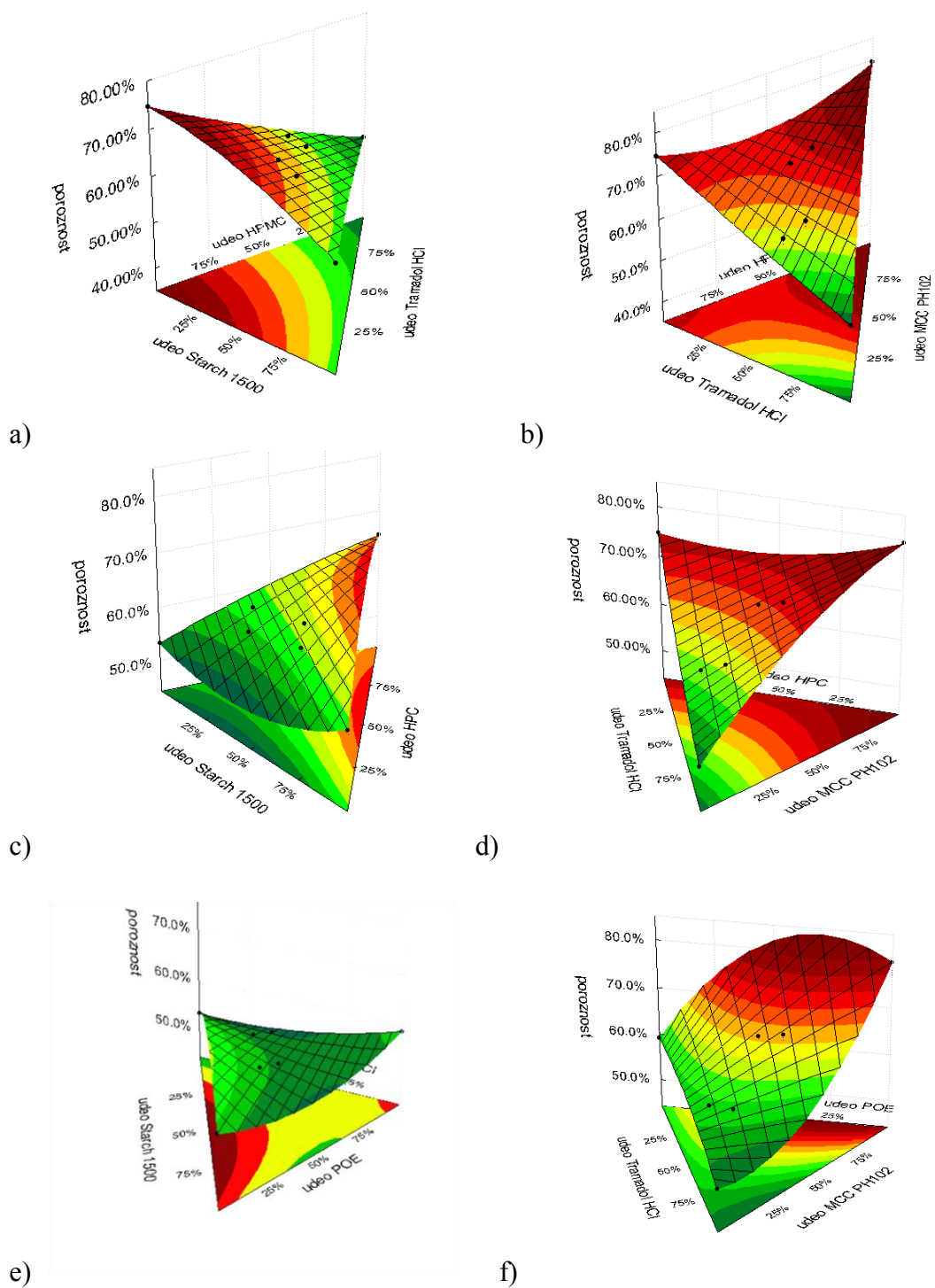
Tabela 3.19 Nasipna i tapkana gustina, poroznost, Hausner-ov odnos i Indeks kompresibilnosti ispitivanih formulacija sa HPC, F1a-F8a

	Nasipna gustina (g/cm ³)	Tapkana gustina (g/cm ³)	Poroznost (%)	Hausner-ov odnos	Indeks kompresibilnosti (%)
F1a	0,527	0,730	56,99	1,385	27,81
F2a	0,496	0,645	58,69	1,300	23,10
F3a	0,453	0,614	63,30	1,355	26,22
F4a	0,465	0,610	61,39	1,312	23,77
F5a	0,524	0,711	59,81	1,357	26,30
F6a	0,493	0,643	61,36	1,304	23,33
F7a	0,390	0,507	70,67	1,300	23,08
F8a	0,394	0,521	69,58	1,322	24,38

Tabela 3.20 Nasipna i tapkana gustina, poroznost, Hausner-ov odnos i Indeks kompresibilnosti ispitivanih formulacija sa POE, F1b-F8b

	Nasipna gustina (g/cm ³)	Tapkana gustina (g/cm ³)	Poroznost (%)	Hausner-ov odnos	Indeks kompresibilnosti (%)
F1b	0,539	0,653	56,37	1,212	17,46
F2b	0,548	0,681	54,86	1,243	19,53
F3b	0,510	0,638	59,02	1,251	20,06
F4b	0,495	0,618	59,36	1,248	19,90
F5b	0,550	0,734	58,18	1,335	25,07
F6b	0,557	0,696	56,86	1,250	19,97
F7b	0,417	0,565	68,91	1,355	26,19
F8b	0,418	0,521	68,11	1,246	19,77

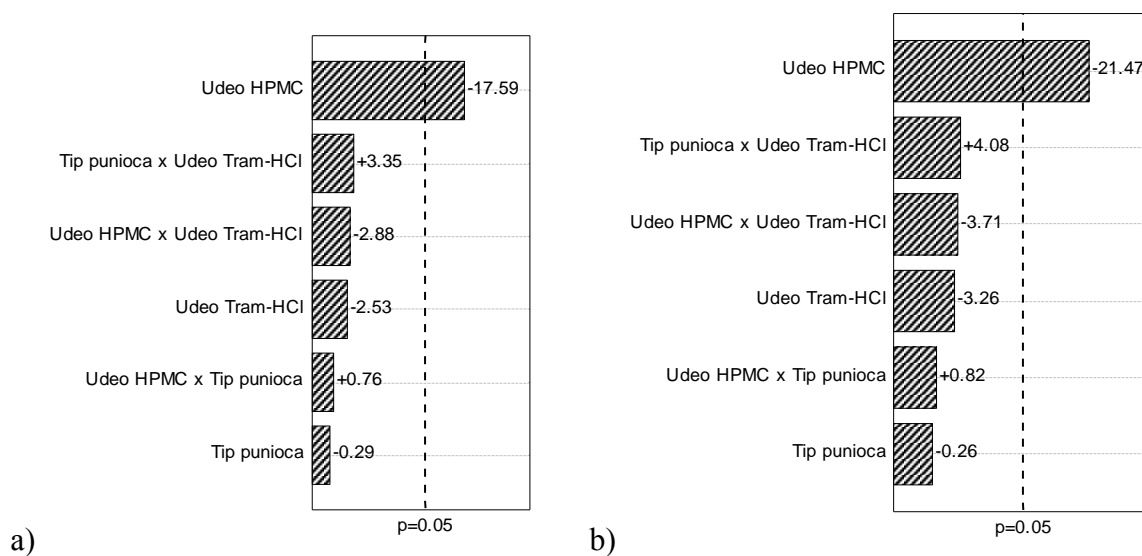
Analiziran je uticaj sastava formulacije na poroznost smeša praškova koji su korišćeni za izradu tableta. Na graficima na slici 3.2 prikazani su profili poroznosti u zavisnosti od udela tri osnovne komponente praškaste smeše tramadol-hidrohlorida, polimera i punioca. Prikazane su sve kombinacije polimera i punioca, a korišćena je konturna površina kvadratne funkcije koja je pokazala visok nivo korelacije ($R^2 \geq 0,99$), viši od linearne.



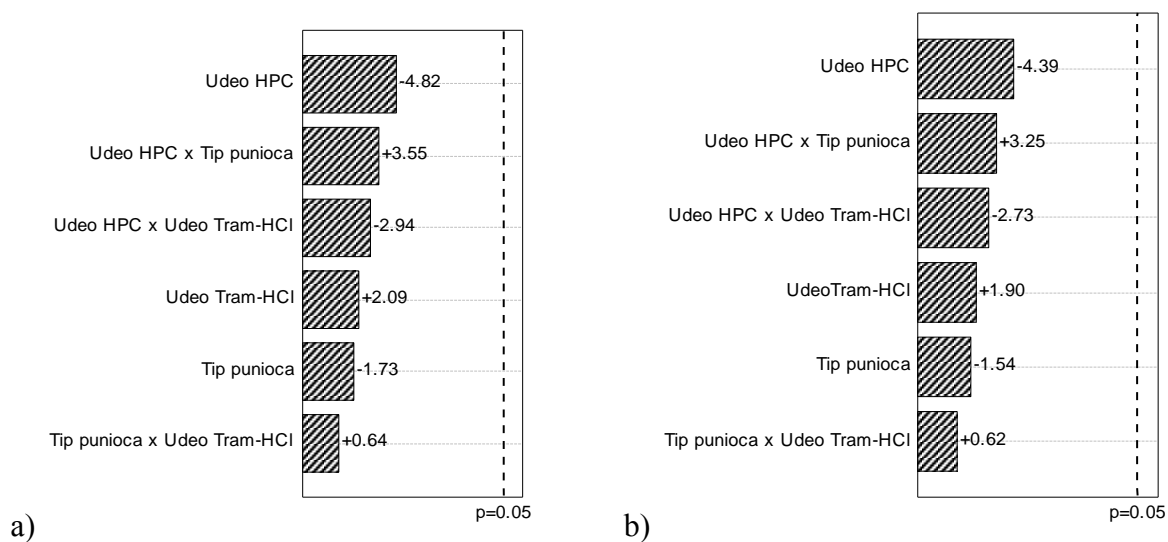
Slika 3.2 Poroznost formulacija smeša za tabletiranje a)sa HPMC i Starch 1500; b)sa HPMC i MCC PH102; c) sa HPC i Starch 1500; d)sa HPC i MCC PH102; e)sa POE i Starch 1500; f)sa POE i MCC PH102

Sa grafika na slici 3.2 vidi se da formulacije smeša praškova koje sadrže POE kao polimer i Starch 1500 kao punilac imaju najmanju poroznost dok upotreba MCC kao punioca i HPMC i HPC kao polimera dovodi do povećanja poroznosti formulacije. Samim tim očekuje se veća kompresibilnost, tj. veća redukcija zapremine pri kompresiji, formulacija tramadol-hidrohlorida sa HPMC i HPC odnosno sa MCC. Ovakva poroznost formulacija posledica je gustina i poroznosti samih susptanci: $\rho_{\text{HPMC}} < \rho_{\text{HPC}} < \rho_{\text{POE}}$. Dominantan uticaj na poroznost formulacija praška ima efekat faktora tip punioca, MCC, kao i njegovog udela u odnosu na efekat udela matriks polimera što se može videti iz sličnih vrednosti za poroznost kod formulacija matriks tableta sa HPMC i HPC sa većim udelom MCC u formulaciji. U navedenim formulacijama bez obzira na razlike samih ekscipijenasa HPMC i HPC u gustini, formulacije sa većim udelom MCC imaju sličnu poroznost bez obzira na korišćeni matriks polimer.

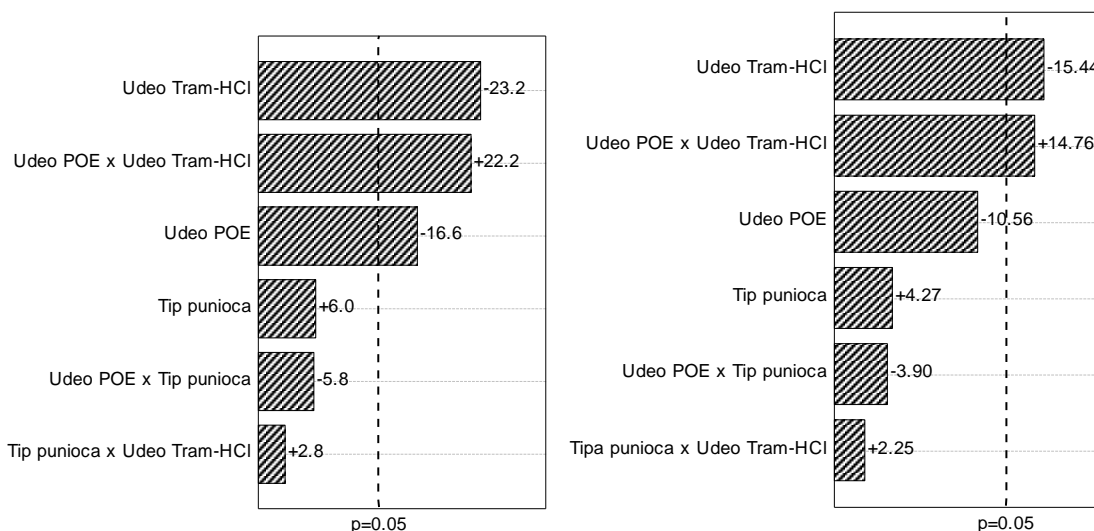
Zavisnost protočnosti od različitih formulacijskih faktora ispitivana je preko indeksa kompresibilnosti i Hausner-ovog odnosa i ocenjivana prema skali protočnosti prikazanoj u tabeli 3.12. Formulacije sa POE kao matriks polimerom imaju najbolju protočnost i sve se nalaze u grupi „prilično dobra“ osim formulacije koja ima punilac MCC PH 102 i to u kombinaciji sa udelom polimera i udelom tramadol-hidrohlorida na nižim vrednostima i koja spada u kategoriju „prihvatljiva“. Sve formulacije sa HPC i HPMC kao matriks polimerima se nalaze u kategoriji protočnosti „prihvatljiva“ do „loša“. Analiza uticaja tri ulazna faktora formulacije (tabela 3.8), udela polimera, udela tramadol-hidrohlorida i tipa punioca na Hausner-ov odnos i indeks kompresibilnosti, odnosno na protočnost, vršena je pomoću faktorijalnog dizajna 2^3 prikazanog u tabeli 3.9. Uticaj ispitivanih faktora prikazan je na Pareto dijagramima za obe veličine, Hausner-ov odnos i indeks kompresibilnosti za formulacije sa sva tri matriks polimera, HPMC (slika 3.3), HPC (slika 3.4) i POE (slika 3.5).



Slika 3.3 Pareto dijagram efekata ispitivanih formulacijskih faktora na protočnost smeša za tabletiranje sa HPMC matriks polimerom a)Hausner odnos, b)Indeks kompresibilnosti



Slika 3.4 Pareto dijagram efekti ispitivanih formulacijskih faktora na protočnost smeša za tabletiranje sa HPC matriks polimerom a)Hausner odnos, b)Indeks kompresibilnosti



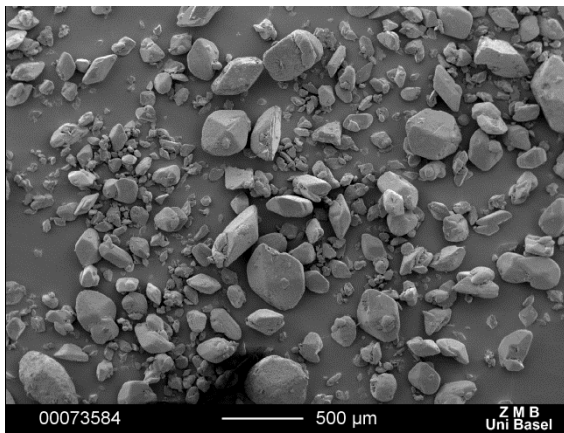
a)

Slika 3.5 Pareto dijagram efekti ispitivanih formulacijskih faktora na protočnost smeša za tabletiranje sa POE matriks polimerom a) Hausner odnos, b) Indeks kompresibilnosti

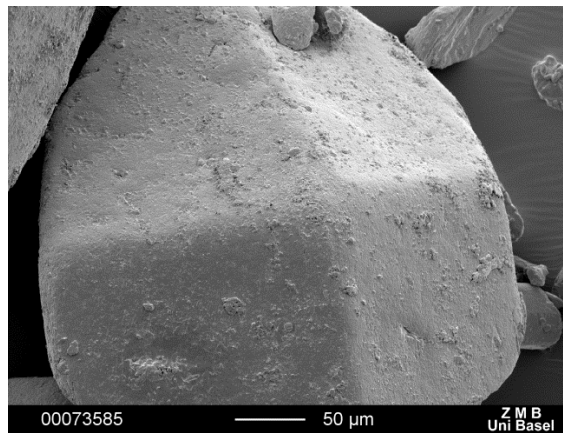
Sa dijagrama se može zaključiti da kvalitativna promenljiva tip punioca nema statistički značajan uticaj na protočnost, odnosno na Hausner-ov odnos i na indeks kompresibilnosti, bez obzira na tip polimera korišćen u formulaciji. Za kvantitativne promenljive, udeo polimera i udeo tramadol-HCl, u formulacijama sa matriks polimerom HPMC, udeo polimera ima statistički značajan uticaj na protočnost u ispitivanom opsegu. Sa povećanjem udela HPMC u formulaciji protočnost praška opada. Kod formulacija sa matriks polimerom POE značajan je uticaj faktora udeo tramadol-hidrohlorida, kao i interakcija sa udelom POE kod obe veličine (Hausner odnos i indeks kompresibilnosti), dok samo Hausner-ov odnos zavisi značajno od udela polimera.

3.2.2.3 Skenirajuća elektronska mikroskopija praškova

Na slici 3.6 prikazane su fotografije sa SEM uređaja čestica tramadol-hidrohlorida posmatrane sa različitim uvećanjem, 35 puta i 300 puta. Čestice su krupne, nepravilnog oblika ali se mogu svrstati u kategoriju „ekvantičnih“ čestica, odnosno približno jednakih različitih dimenzija. Poroznost samog tramadol-hidrohlorida nije velika, najmanja je od svih ispitivanih što se može objasniti mogućnošću relativno gustog pakovanja. Takođe, zbog veličine i oblika čestica očekivana je i dobra protočnost same praškaste supstance.



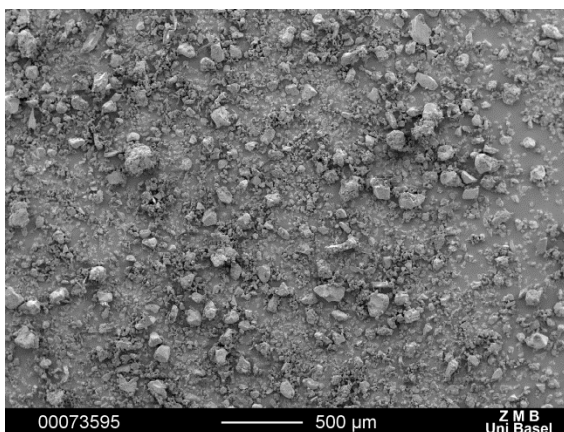
a)



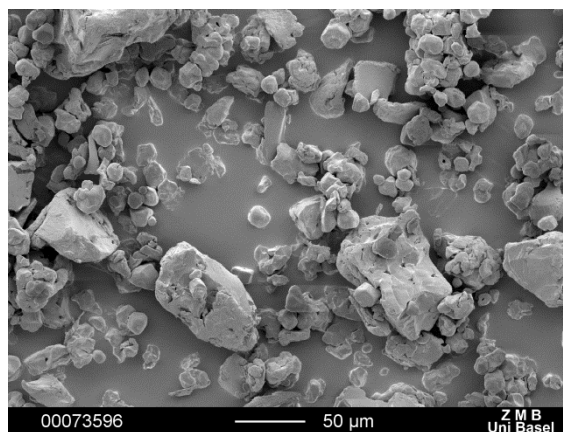
b)

Slika 3.6 SEM fotografije čestica tramadol-hidrohlorida, a) uvećanje 35 puta, b) uvećanje 300 puta

U poređenju sa fizičkim karakteristikama praška tramadol-hidrohlorida, punioci koji su korišćeni, parcijalno pregelirani skrob i MCC, imaju značajno različite karakteristike u pogledu izgleda čestica (slike 3.7 i 3.8).



a)

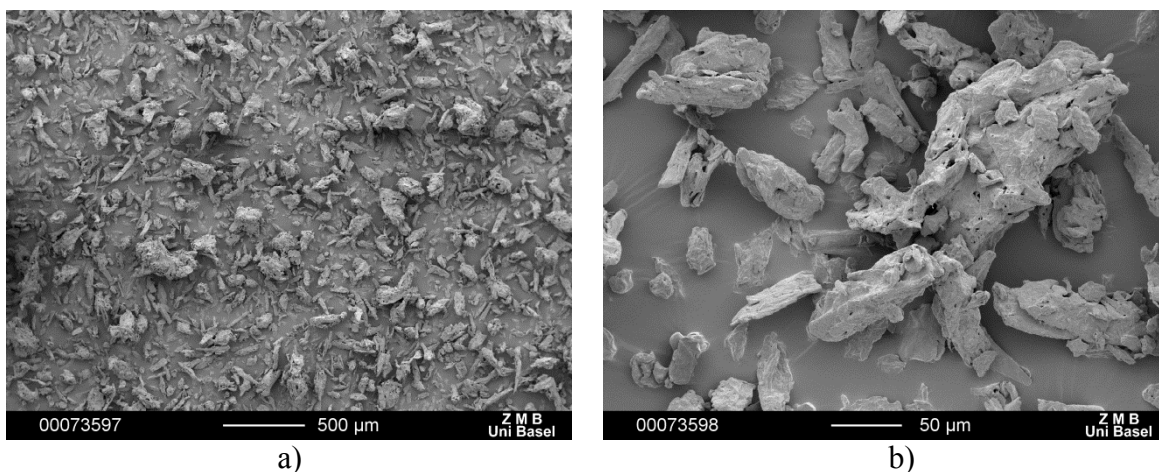


b)

Slika 3.7 SEM fotografije čestica parcijalno pregeliranog skroba (Starch 1500), a) uvećanje 35 puta, b) uvećanje 300 puta

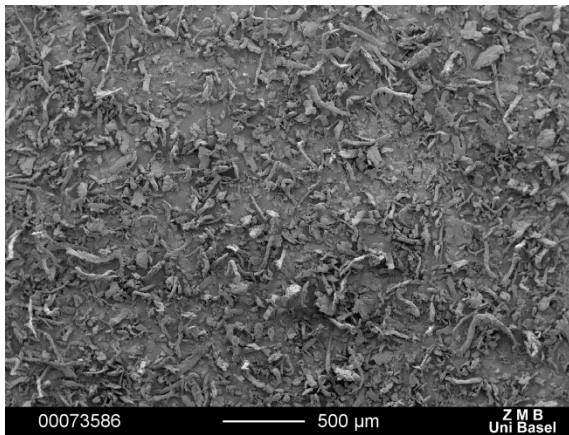
Čestice Starch 1500 su sitnije od tramadol-hidrohlorida, dok je oblik čestica sličan, približno jednak u sve tri dimenzije. Stoga poroznost Starch 1500 slično kao kod tramadol-hidrohlorida nije izražena, a kao posledica toga i smeše koje sadrže ove dve komponente

nemaju veliku poroznost. Rezultat male poroznosti je i mala kompresibilnost, odnosno elastična i svojstva pri kompresiji.

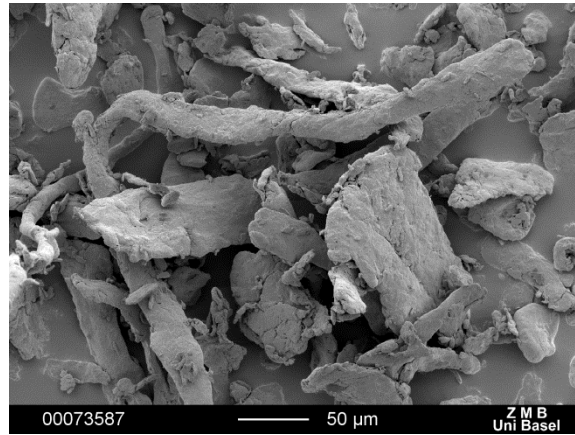


Slika 3.8 SEM fotografije čestica MCC PH102, a) uvećanje 35 puta, b) uvećanje 300 puta

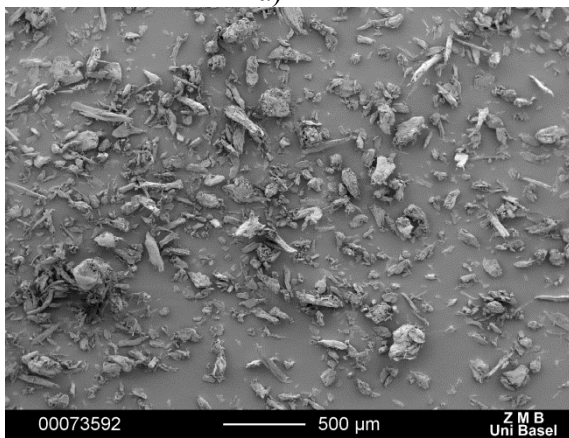
Punilac mikrokristalna celuloza tip PH 102 za razliku od parcijalno pregeliranog skroba ima mnogo nepravilniji oblik čestica koje se mogu svrstati u kategoriju stubastih čestica. Ovaj materijal ima vrlo veliku poroznost koja je posledica pakovanja čestica čiji je oblik i tekstura takva da omogućava izraženo interlokiranje i nepravilno pakovanje sa dosta praznog prostora između čestica. Mikrokristalna celuloza je vrlo kompresibilna što se može i videti kroz uticaj na poroznost smeša u čiji sastav ulazi. Iz rezultata eksperimentalnog dizajna vidi se da tip punioca nije statistički značajan faktor za protočnost kod smeša ni sa jednim od ispitivanih polimera, u ispitivanom opsegu udela tramadol-hidrohlorida i matriks polimera. Stoga, može se zaključiti da u ispitivanom opsegu udela ostalih komponenti u formulaciji oblik čestica punioca nema značajan uticaj na protočnost i da je slična veličina čestica oba punioca najverovatniji razlog sličnih protočnih osobina formulacija smeša za tabletiranje sa ispitivana dva tipa punioca. Uticaj udela polimera u ispitivanom opsegu ima različit statistički značaj kod formulacija sa različitim polimerima. Na odgovarajućim slikama prikazane su SEM fotografije čestica HPMC (slika 3.9, a i b), HPC (slika 3.9, c i d) i POE (slika 3.9, e i f) posmatrane pod različitim uvećanjima, 35 i 300 puta.



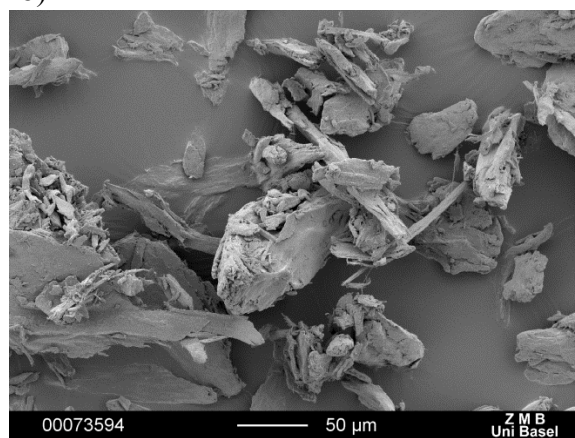
a)



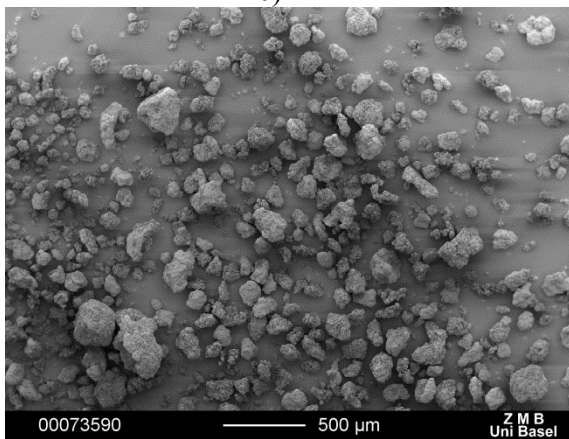
b)



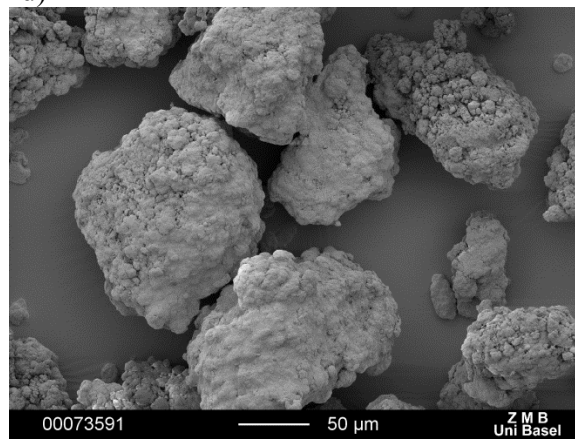
c)



d)



e)



f)

Slika 3.9 SEM fotografije: čestice HPMC, a) uvećanje 35 puta, b) uvećanje 300 puta; čestice HPC, c) uvećanje 35 puta d) uvećanje 300 puta; čestice POE, e) uvećanje 35 puta, f) uvećanje 300 puta

Sa slika se može zaključiti da su čestice HPMC i HPC vrlo sličnog oblika i da su kao i kod čestica MCC, koji je isto derivat celuloze, dominantno prisutne čestice stubastog oblika pomešano sa sitnijim i krupnijim ekvantnim česticama, dok su čestice POE približno sferičnog oblika i dosta krupnije u odnosu na čestice ostala dva ispitivana polimera. Stoga, rezultati ispitivanja poroznosti i izraženog uticaja prisustva celuloznih derivata u formulaciji, HPMC, HPC i MCC, zavise najviše od oblika čestica i gustine pakovanja koja je značajno manja u odnosu na sferične čestice praškova POE, Starch 1500 i tramadol-hidrohlorida. Kod ispitivanja protočnosti statistički značaj negativnog uticaja udela HPMC na protočnost smeša za tabletiranje povezan je verovatno sa oblikom i veličinom čestica HPMC. Kako je poroznost HPC nešto manja u odnosu na HPMC može se pretpostaviti da je kod HPC udeo čestica sa približno istim dimenzijama nešto veći u odnosu na čestice stubastog oblika u odnosu na HPMC, te je zbog toga i uticaj na protočnost udela polimera statistički beznačajan kod formulacija sa HPC za razliku od formulacija sa HPMC kao matriks polimerom. Kod formulacija sa POE, u smeši praškova dominiraju krupne sferične čestice koje potiču od tramadol-hidrohlorida i POE u odnosu na ostale komponente formulacije tako da najveći uticaj na protočnost smeše za tabletiranje imaju faktori udela polimera i lekovite supstance kao i njihova interakcija.

Fizička svojstva praškova, poroznost i protočnost zavise od različitih karakteristika, veličine čestica i oblika, kao i udela komponenti u formulaciji. Rezultat, tj., protočnost i poroznost je složena kombinacija navedenih faktora i efekat zavisi od više komponenti u formulaciji, njihovih karakteristika, udela i načina pakovanja. U skladu sa opštim pravilima komponente sa krupnim, približno sferičnim česticama imaju najbolju protočnost i najmanju kompresibilnost. Intenzitet i značaj uticaja komponenti formulacije na protočnost i kompresibilnost zavisi od udela i od kombinacije komponenti.

3.2.3 Ispitivanje mehaničkih karakteristika matriks tableta

3.2.3.1 Ispitivanje mehaničkih karakteristika matriks tableta sa HPMC

U tabelama 3.21 – 3.28 prikazane su karakteristike tableta tramadol-HCl sa produženim oslobađanjem kod kojih je korišćen HPMC kao matriks polimer dobijene tabletiranjem formulacija F1 – F8 u skladu sa eksperimentalnim dizajnom prikazanim u tabeli 3.11. U tabelama su prikazani parametri tabletiranja, sila kompresije, odnosno, izračunati pritisak kompresije, simulirana brzina za izabranu mašinu za tabletiranje, Korsch Pharmapress 336[®], karakteristike tableta, dimenzije, masa, čvrstina i izračunate veličine, površina, zapremina, poroznost, zatezna čvrstina i Heckel-ov broj (izračunat iz tablete, „*out of die*“). Na slikama 3.10 – 3.17 prikazani su profili tabletabilnosti, kompaktilnosti i kompresibilnosti, kao i Heckel-ovi dijagrami za formulacije F1-F8 sa HPMC kao matriks polimerom u skladu sa eksperimentalnim dizajnom prikazanim u tabeli 3.11. Za konstrukciju Heckel-ovog dijagrama za vrednost pritiska 0 MPa korišćena je vrednost tapkane gustine, kao maksimalna gustina koju prašak postiže bez dejstva spoljašnjeg pritiska.

Tabela 3.21 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F1

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	7,7	97,2	3,20	3,54	356,2	4,23	10,03	2,91	0,33	1,07	15,0	85,0	39	58,5	1,90
	8,6	108,7	3,20	3,65	359,2	4,22	10,03	2,91	0,33	1,08	14,1	85,9	46	69,2	1,96
	11,8	148,3	3,00	3,58	363,7	4,18	10,06	2,91	0,33	1,10	12,7	87,3	55	83,3	2,06
	15,5	195,0	2,80	3,47	361,5	4,11	10,07	2,89	0,33	1,10	11,9	88,1	63	97,0	2,13
	20,5	258,0	2,60	3,39	361,1	4,04	10,07	2,87	0,32	1,12	10,5	89,5	68	106,5	2,25
	25,6	322,3	2,40	3,39	359,6	4,01	10,06	2,86	0,32	1,13	10,0	89,0	73	115,3	2,30
	30,3	382,4	2,20	3,30	357,6	3,98	10,05	2,84	0,32	1,13	9,7	90,3	74	117,8	2,34
	36,5	461,6	2,00	3,17	355,7	3,95	10,03	2,82	0,31	1,14	9,1	90,9	75	120,6	2,40
43200	38,8	491,8	2,00	3,20	362,9	4,01	10,03	2,84	0,32	1,15	8,7	91,3	76	120,4	2,45
	32,0	405,5	2,20	3,32	361,0	4,01	10,03	2,84	0,32	1,14	9,1	90,9	75	118,8	2,39
	24,4	308,6	2,40	3,36	357,0	4,00	10,03	2,84	0,32	1,13	9,9	90,1	67	106,4	2,31
	19,9	251,5	2,60	3,43	361,3	4,05	10,04	2,86	0,32	1,13	10,1	89,9	62	97,1	2,29
	15,9	199,8	2,80	3,47	362,7	4,08	10,06	2,88	0,32	1,12	10,8	89,2	55	85,4	2,22
	11,4	143,2	3,00	3,55	360,7	4,16	10,05	2,90	0,33	1,09	12,8	87,2	47	71,6	2,05
	7,9	99,0	3,20	3,65	360,1	4,27	10,05	2,93	0,34	1,06	15,2	84,8	33	49,0	1,88

Tabela 3.22 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F2

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	2,7	69,4	3,70	3,61	181,4	4,51	7,06	1,78	0,18	1,03	17,1	82,9	35	70,0	1,76
	3,1	79,6	3,50	3,48	176,7	4,30	7,06	1,74	0,17	1,05	15,3	84,7	42	88,1	1,88
	7,6	195,9	3,10	3,27	179,4	4,18	7,04	1,70	0,16	1,10	11,1	88,9	75	162,3	2,20
	12,3	315,1	2,90	3,26	183,1	4,17	7,04	1,70	0,16	1,13	9,0	91,0	90	195,3	2,41
	13,3	341,8	2,75	3,14	178,5	4,06	7,05	1,68	0,16	1,13	9,1	90,9	90	200,3	2,39
	18,6	476,9	2,55	3,03	179,6	4,04	7,04	1,67	0,16	1,14	7,9	92,1	98	219,5	2,54
43200	19,5	502,1	2,55	3,08	182,2	4,10	7,04	1,68	0,16	1,14	7,9	92,1	100	220,7	2,54
	13,9	358,3	2,75	3,12	179,7	4,06	7,03	1,67	0,16	1,14	8,0	92,0	91	203,1	2,52
	11,4	294,6	2,90	3,19	179,2	4,10	7,02	1,68	0,16	1,13	8,9	91,1	89	197,0	2,42
	8,1	208,6	3,10	3,30	180,9	4,18	7,02	1,70	0,16	1,12	9,8	90,2	76	165,0	2,32
	4,8	123,4	3,25	3,34	176,9	4,14	7,05	1,70	0,16	1,10	11,7	88,3	58	126,6	2,15
	3,0	78,5	3,50	3,43	176,7	4,28	7,02	1,72	0,17	1,07	14,0	86,0	40	84,8	1,97

Tabela 3.23 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F3

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	4,6	58,0	3,50	3,80	356,9	4,28	10,07	2,95	0,34	1,05	17,1	82,9	51	75,4	1,76
	7,6	96,0	3,25	3,67	362,7	4,18	10,06	2,91	0,33	1,09	13,6	86,4	81	122,7	2,00
	10,7	135,7	3,00	3,54	358,5	4,01	10,01	2,83	0,32	1,14	10,1	89,9	99	157,1	2,30
	15,9	201,7	2,75	3,41	357,9	3,95	10,01	2,81	0,31	1,15	8,9	91,1	110	180,4	2,42
	23,1	292,6	2,50	3,32	363,4	3,97	10,03	2,83	0,31	1,16	8,3	91,7	120	203,1	2,49
	29,7	378,1	2,25	3,13	360,4	3,93	10,01	2,81	0,31	1,17	7,8	92,2	120	205,6	2,56
43200	32,0	403,7	2,25	3,17	365,1	3,96	10,05	2,84	0,31	1,16	8,0	92,0	122	195,3	2,53
	22,2	281,9	2,50	3,26	360,1	3,95	10,02	2,82	0,31	1,16	8,5	91,5	119	191,5	2,47
	16,2	204,9	2,75	3,40	360,9	3,98	10,05	2,84	0,32	1,14	9,5	90,5	109	173,6	2,35
	11,3	143,2	3,00	3,55	359,6	4,03	10,03	2,85	0,32	1,13	10,6	89,4	96	151,3	2,24
	7,3	91,8	3,25	3,65	359,1	4,14	10,03	2,88	0,33	1,10	13,1	86,9	73	112,0	2,03
	5,3	66,5	3,50	3,85	363,1	4,30	10,04	2,94	0,34	1,07	15,6	84,4	52	76,7	1,86

Tabela 3.24 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F4

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	3,6	93,4	3,50	3,51	180,0	4,21	7,02	1,70	0,16	1,11	11,2	88,8	65	140,1	2,19
	5,4	140,2	3,30	3,40	182,2	4,21	7,01	1,70	0,16	1,12	9,8	90,2	87	187,8	2,32
	8,8	227,5	3,10	3,24	182,2	4,20	7,01	1,70	0,16	1,12	9,6	90,4	103	222,8	2,34
	11,2	289,7	2,90	3,03	178,8	4,07	7,01	1,67	0,16	1,14	8,5	91,5	106	236,6	2,47
	15,7	406,9	2,70	2,98	180,4	4,08	7,01	1,67	0,16	1,15	7,9	92,1	111	247,2	2,54
	18,9	490,2	2,55	2,87	179,2	4,06	7,01	1,67	0,16	1,14	8,0	92,0	114	255,1	2,52
43200	18,7	483,0	2,60	2,80	179,2	4,01	7,02	1,66	0,16	1,16	7,2	92,8	115	260,2	2,64
	16,2	418,2	2,70	2,94	181,7	4,11	7,02	1,68	0,16	1,14	8,2	91,8	115	253,9	2,51
	11,5	297,5	2,90	3,09	180,5	4,09	7,01	1,67	0,16	1,14	8,1	91,9	111	246,6	2,52
	8,4	216,9	3,10	3,18	181,2	4,11	7,01	1,68	0,16	1,14	8,2	91,8	100	221,1	2,51
	5,9	152,9	3,30	3,31	183,0	4,19	7,01	1,69	0,16	1,13	9,0	91,0	91	197,3	2,41
	3,6	93,4	3,50	3,39	180,0	4,21	7,02	1,70	0,16	1,11	11,2	88,8	65	140,1	2,19

Tabela 3.25 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F5

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	5,5	68,9	3,30	3,62	359,5	4,40	10,10	3,00	0,35	1,02	23,7	76,3	19	27,2	1,44
	7,0	88,5	3,10	3,50	357,3	4,27	10,05	2,93	0,34	1,06	21,1	78,9	29	43,0	1,56
	11,5	144,2	2,80	3,34	360,1	4,06	10,08	2,88	0,32	1,11	16,8	83,2	47	73,1	1,78
	17,3	217,8	2,50	3,24	360,9	4,02	10,05	2,85	0,32	1,13	15,3	84,7	63	99,3	1,88
	25,2	317,9	2,20	3,17	359,9	3,96	10,04	2,83	0,31	1,15	14,1	85,9	68	108,9	1,96
	35,3	447,4	1,90	3,09	363,0	3,95	10,03	2,82	0,31	1,16	13,0	87,0	72	115,8	2,04
43200	34,7	438,0	1,90	3,01	359,6	3,88	10,05	2,81	0,31	1,17	12,6	87,4	79	129,0	2,07
	25,0	314,1	2,20	3,16	358,5	3,89	10,06	2,82	0,31	1,16	13,2	86,8	75	122,1	2,02
	22,1	278,8	2,35	3,22	363,5	3,98	10,04	2,84	0,31	1,15	13,7	86,3	70	111,6	1,99
	17,9	226,1	2,50	3,25	363,1	4,01	10,05	2,85	0,32	1,14	14,6	85,4	65	102,7	1,93
	12,0	150,9	2,80	3,33	362,5	4,08	10,05	2,87	0,32	1,12	16,2	83,8	49	76,1	1,82
	7,3	91,6	3,10	3,50	360,8	4,25	10,07	2,94	0,34	1,07	20,2	79,8	29	43,2	1,60

Tabela 3.26 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F6

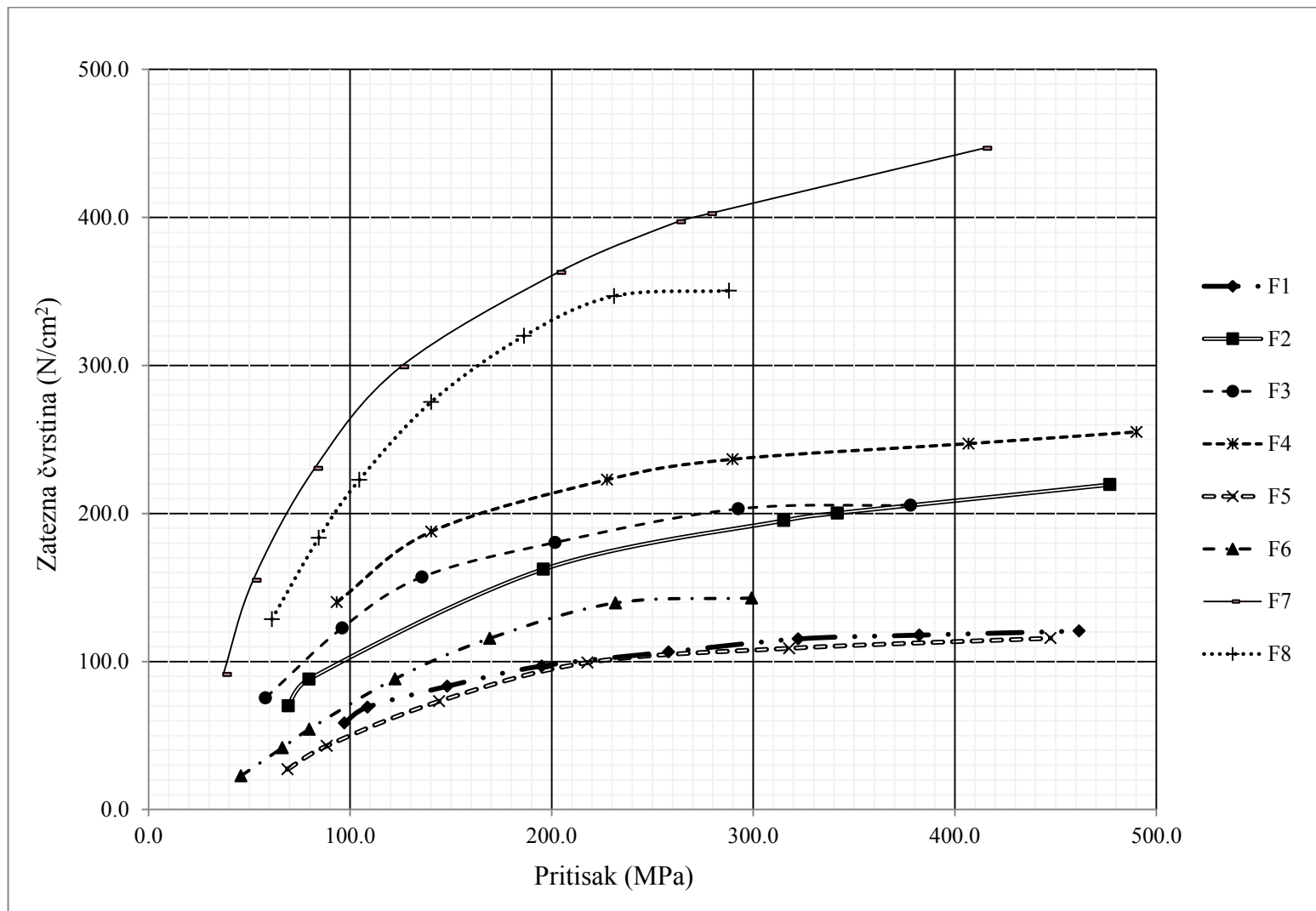
Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Ġustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo ĉvrste frakcije (%)	Ĉvrstina tablete (N)	Zatezna ĉvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	6,2	45,8	3,50	3,91	716,6	5,75	13,17	5,10	0,78	0,92	30,7	69,3	27	22,7	1,18
	9,0	66,4	3,30	3,75	726,1	5,46	13,11	4,95	0,74	0,99	25,4	74,6	47	41,8	1,537
	10,8	79,7	3,10	3,60	721,4	5,28	13,11	4,87	0,71	1,01	23,3	76,7	59	54,3	1,46
	16,5	122,3	2,70	3,39	718,1	5,01	13,10	4,76	0,67	1,06	19,4	80,6	91	88,3	1,64
	22,8	169,3	2,40	3,30	721,2	4,88	13,09	4,70	0,66	1,10	16,8	83,2	116	115,7	1,78
	31,2	231,7	2,10	3,22	722,6	4,81	13,09	4,67	0,65	1,12	15,4	84,6	138	139,6	1,87
	40,1	299,2	1,80	3,15	718,9	4,74	13,07	4,63	0,64	1,13	14,4	85,6	139	142,9	1,94
43200	39,7	296,2	1,80	3,15	718,6	4,74	13,06	4,62	0,63	1,13	14,3	85,7	133	136,8	1,95
	30,6	228,3	2,10	3,20	719,3	4,78	13,07	4,64	0,64	1,12	15,0	85,0	127	129,5	1,90
	21,6	160,9	2,40	3,28	716,3	4,87	13,08	4,69	0,65	1,10	17,1	82,9	98	98,0	1,77
	16,4	121,8	2,70	3,39	718,0	5,00	13,10	4,75	0,67	1,07	19,3	80,7	79	76,8	1,65
	11,9	87,9	3,00	3,54	718,0	5,19	13,12	4,84	0,70	1,02	22,5	77,5	61	57,1	1,49
	8,7	63,9	3,30	3,72	719,5	5,42	13,15	4,95	0,74	0,98	26,0	74,0	42	37,5	1,35

Tabela 3.27 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F7

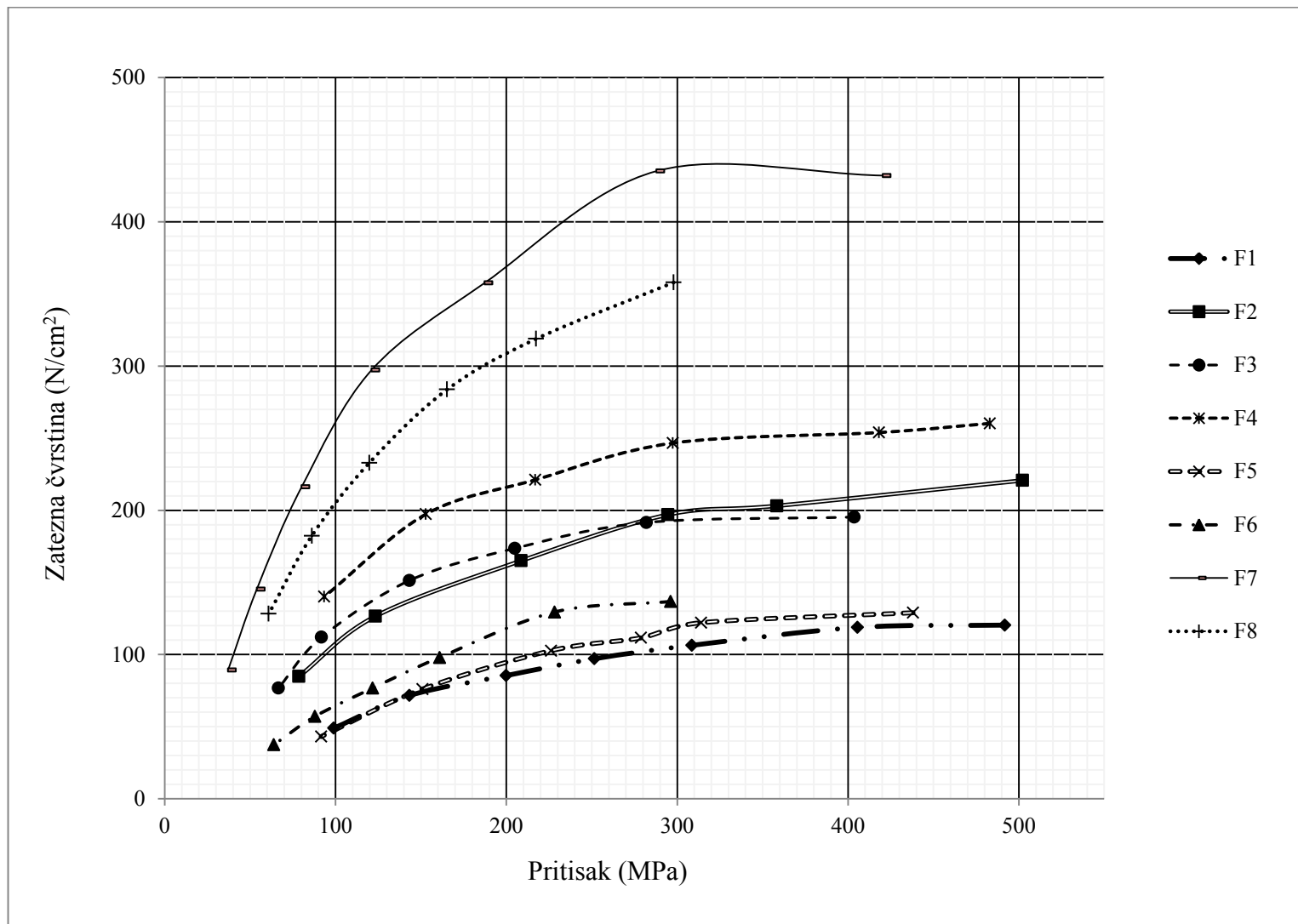
Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	2,9	37,0	3,75	3,96	355,7	4,53	10,02	3,00	0,36	1,00	27,0	73,0	65	91,2	1,31
	4,1	51,8	3,45	3,73	359,6	4,23	10,02	2,91	0,33	1,08	20,9	79,1	103	154,8	1,56
	6,5	82,3	3,15	3,53	362,8	4,01	10,00	2,83	0,31	1,15	15,5	84,5	145	230,3	1,86
	9,8	125,0	2,85	3,32	358,6	3,83	10,01	2,78	0,30	1,19	12,7	87,3	180	299,0	2,06
	15,9	202,9	2,55	3,22	360,7	3,74	10,00	2,74	0,29	1,23	9,9	90,1	213	362,8	2,31
	20,6	262,3	2,35	3,18	360,7	3,69	10,00	2,73	0,29	1,25	8,7	91,3	230	397,0	2,44
	21,8	277,7	2,25	3,05	355,5	3,64	10,00	2,71	0,29	1,24	8,8	91,2	230	402,5	2,43
	32,5	414,3	1,95	2,96	361,6	3,65	10,00	2,72	0,29	1,26	7,5	92,5	256	446,7	2,59
43200	33,0	420,4	1,95	2,92	362,2	3,73	10,00	2,74	0,29	1,24	9,3	90,7	253	432,0	2,37
	22,6	287,9	2,25	3,06	359,8	3,66	10,00	2,72	0,29	1,25	8,2	91,8	250	435,1	2,50
	14,7	187,3	2,55	3,24	358,2	3,74	10,01	2,74	0,29	1,22	10,6	89,4	210	357,6	2,25
	9,5	121,1	2,85	3,34	357,8	3,79	10,01	2,76	0,30	1,20	12,0	88,0	177	297,2	2,12
	6,3	80,2	3,15	3,51	359,7	4,03	10,01	2,84	0,32	1,13	16,8	83,2	137	216,3	1,78
	4,3	53,9	3,45	3,73	358,8	4,28	10,04	2,93	0,34	1,06	22,3	77,7	98	145,3	1,50
	2,9	37,1	3,75	3,96	355,8	4,55	10,03	3,01	0,36	0,99	27,4	72,6	64	89,3	1,29

Tabela 3.28 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F8

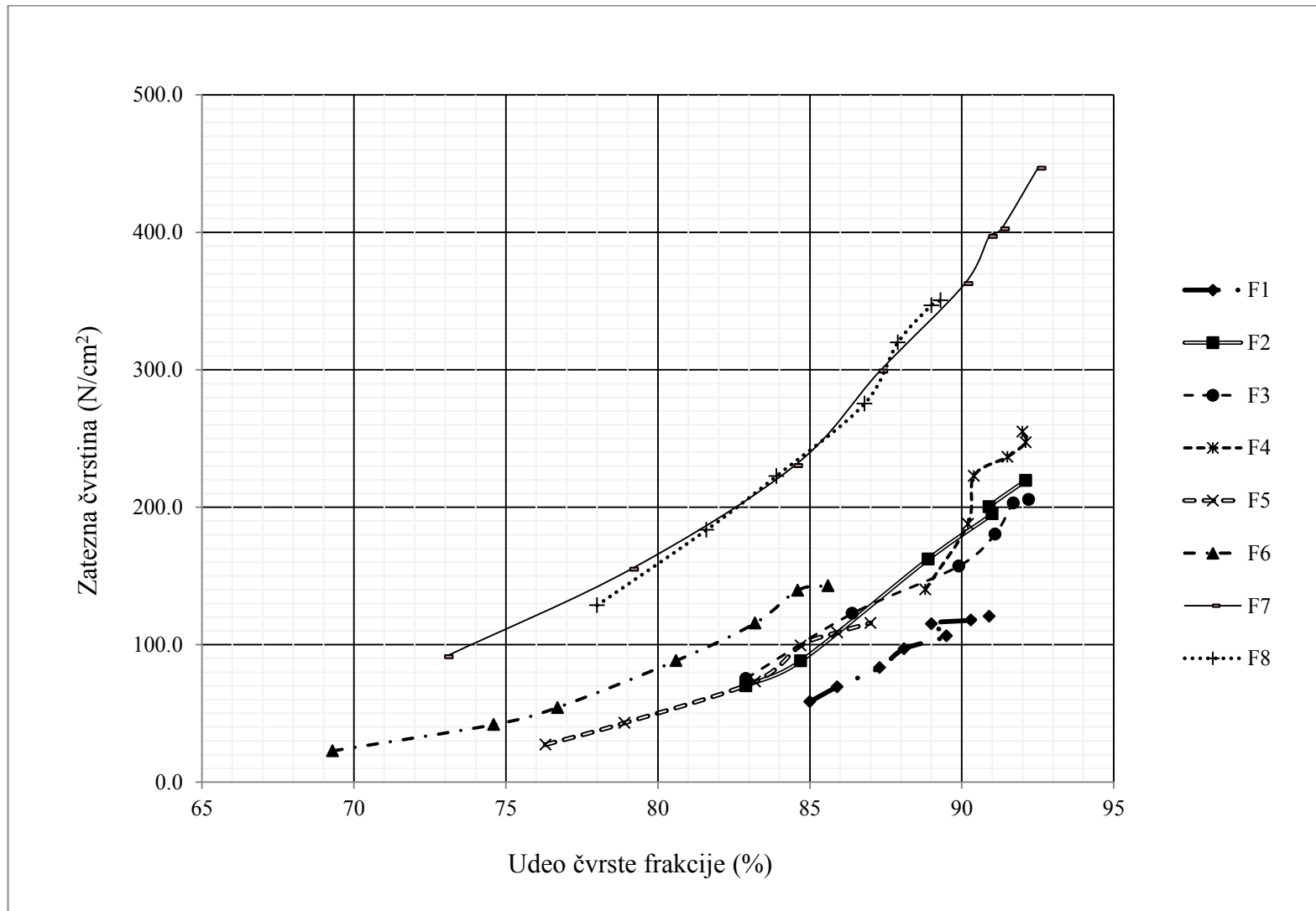
Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	8,2	61,2	3,30	3,74	716,8	5,12	13,06	4,78	0,69	1,05	22,0	78,0	135	128,6	1,51
	11,3	84,5	3,05	3,58	725,2	4,94	13,07	4,71	0,66	1,09	18,4	81,6	186	183,5	1,69
	14,0	104,6	2,80	3,40	714,8	4,76	13,04	4,62	0,64	1,13	16,1	83,9	217	222,7	1,82
	18,7	140,2	2,55	3,30	719,6	4,63	13,04	4,57	0,62	1,16	13,2	86,8	261	275,3	2,03
	24,9	186,3	2,30	3,24	720,8	4,58	13,04	4,54	0,61	1,18	12,1	87,9	300	319,9	2,11
	30,8	231,0	2,05	3,18	720,2	4,52	13,04	4,52	0,60	1,19	11,0	89,0	321	346,9	2,21
	38,5	288,0	1,80	3,07	715,5	4,47	13,05	4,51	0,60	1,20	10,7	89,3	321	350,5	2,23
43200	39,8	297,9	1,80	3,09	720,3	4,49	13,04	4,51	0,60	1,20	10,4	89,6	329	357,9	2,26
	29,0	217,4	2,10	3,18	718,6	4,52	13,04	4,52	0,60	1,19	11,2	88,8	295	318,8	2,19
	22,1	165,3	2,40	3,26	719,6	4,58	13,04	4,54	0,61	1,18	12,2	87,8	266	283,7	2,10
	16,0	119,8	2,70	3,39	723,9	4,74	13,04	4,61	0,63	1,14	14,7	85,3	226	232,9	1,92
	11,5	86,1	3,00	3,52	720,0	4,90	13,05	4,68	0,66	1,10	18,1	81,9	183	182,3	1,71
	8,2	60,9	3,30	3,71	714,0	5,13	13,07	4,79	0,69	1,04	22,6	77,4	135	128,2	1,49



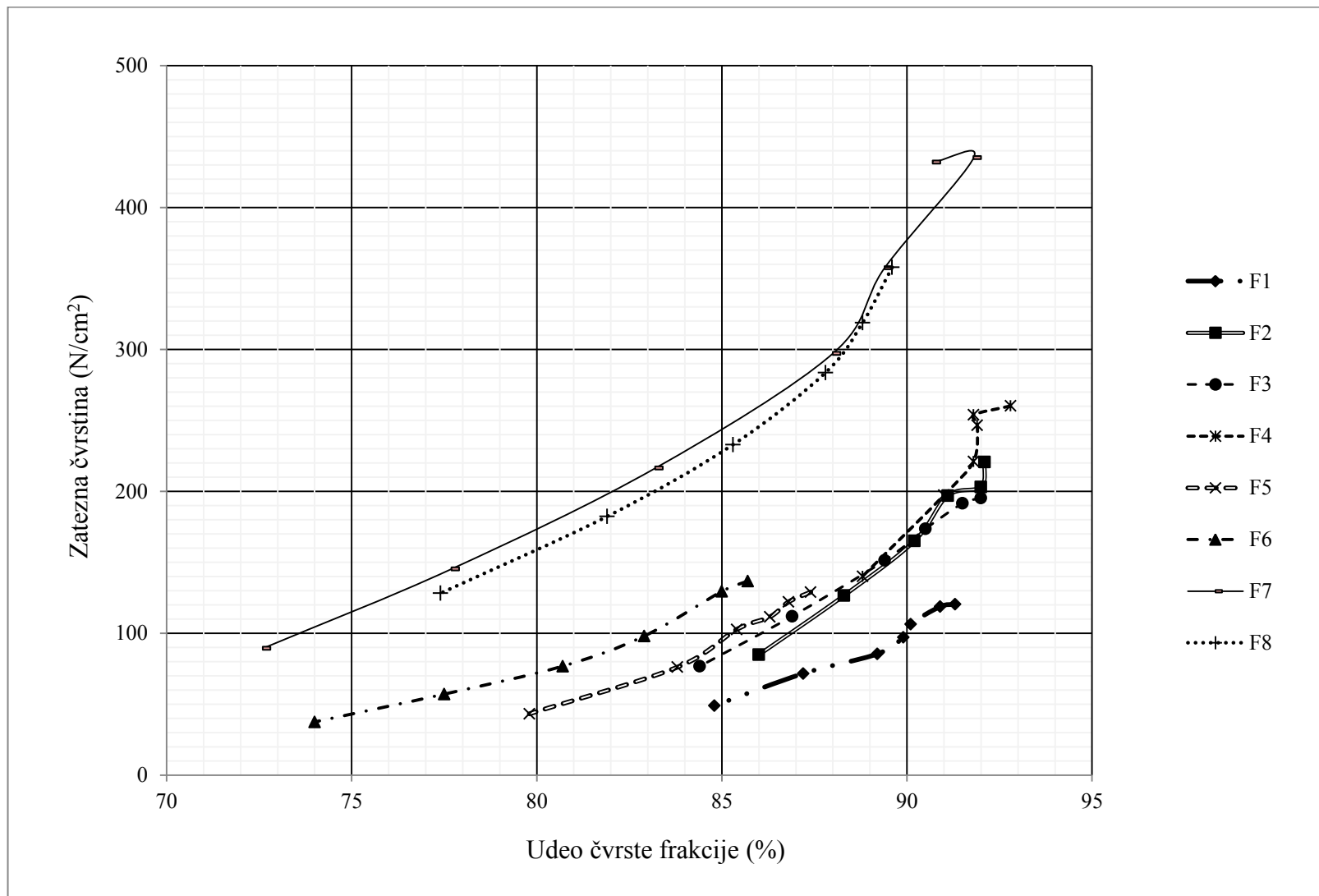
Slika 3.10 Profil tabletabilnosti formulacija F1 – F8 na simuliranoj brzini 64800 tbl/h



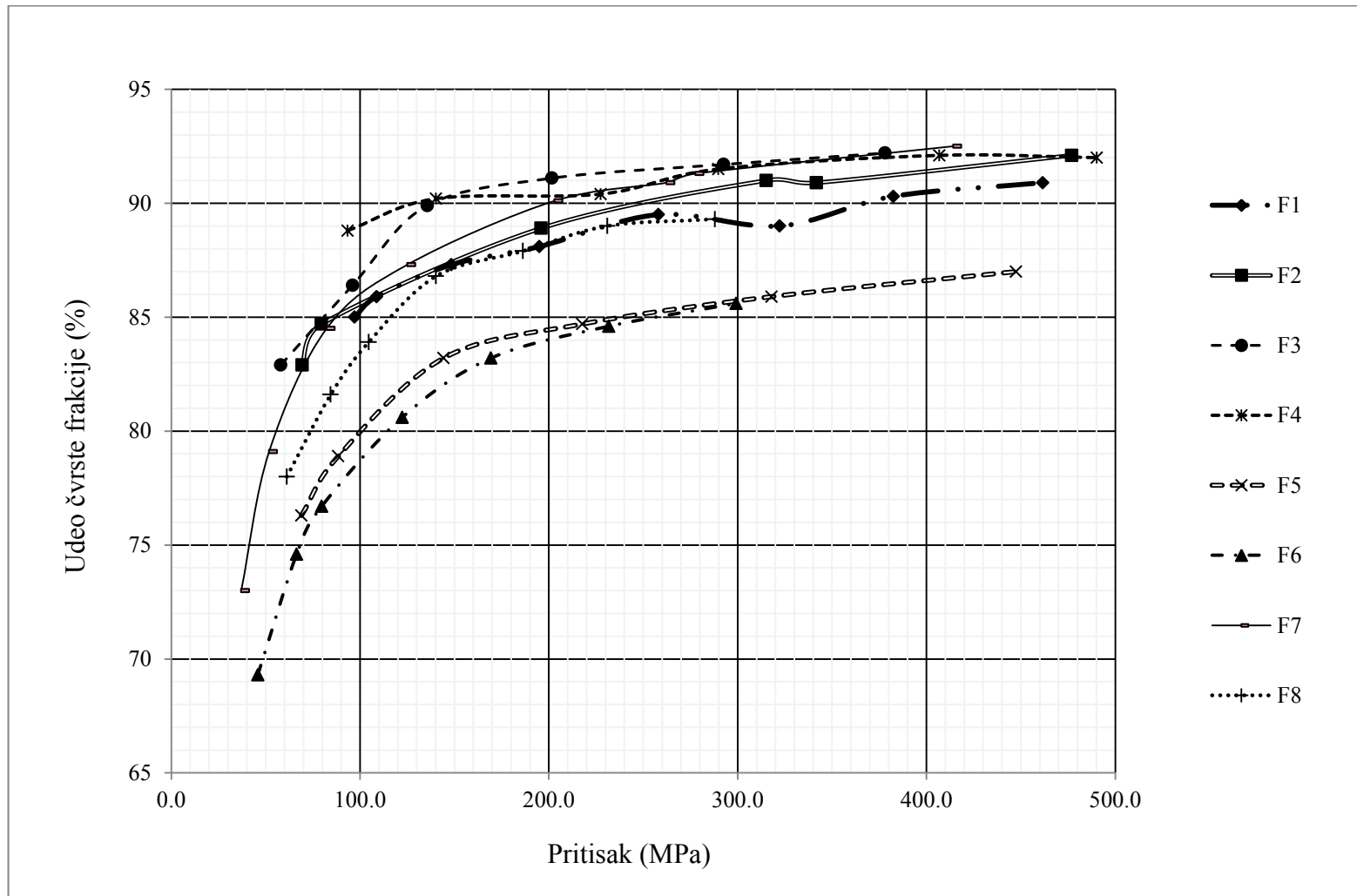
Slika 3.11 Profil tabletabilnosti formulacija F1 – F8 na simuliranoj brzini 43200 tbl/h



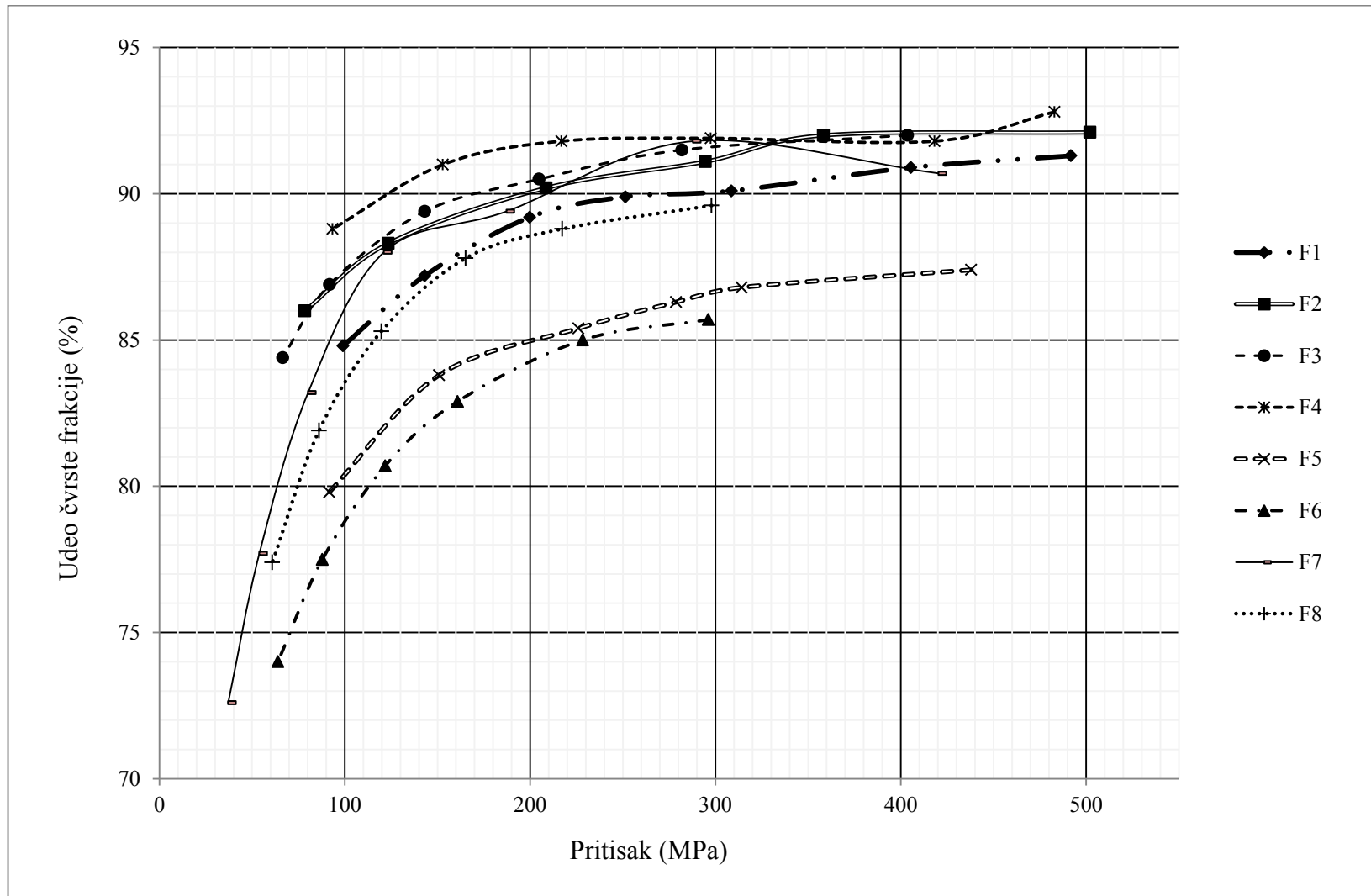
Slika 3.12 Profil kompaktilnosti formulacija F1 – F8 na simuliranoj brzini 64800 tbi/h



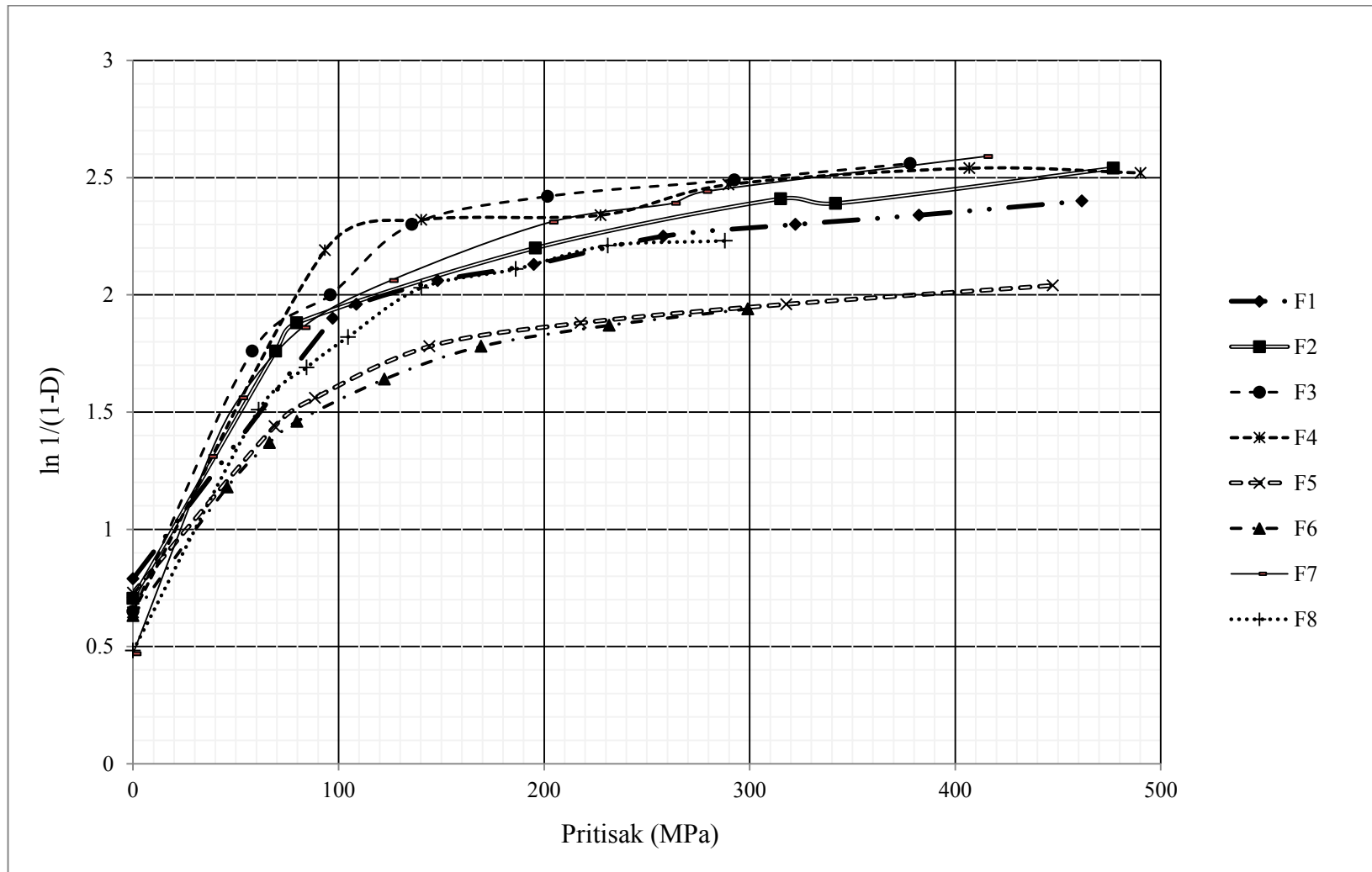
Slika 3.13 Profil kompaktilnosti formulacija F1 – F8 na simuliranoj brzini 43200 t/h



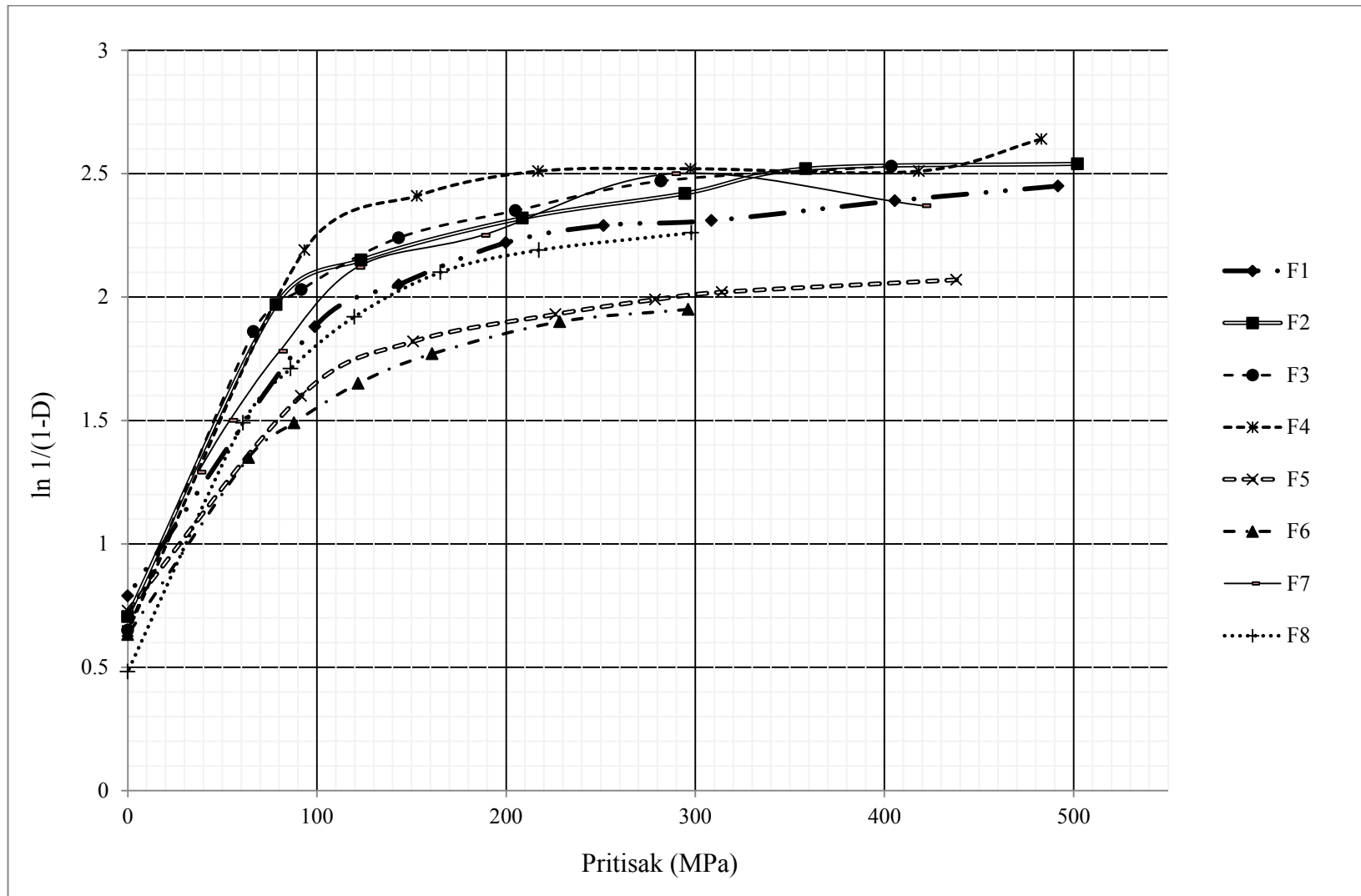
Slika 3.14 Profil kompresibilnosti formulacija F1 – F8 na simuliranoj brzini 64800 t/h



Slika 3.15 Profil kompresibilnosti formulacija F1 – F8 na simuliranoj brzini 43200 t/h



Slika 3.16 Heckel-ov dijagram formulacija F1 – F8 na simuliranoj brzini 64800 t/h



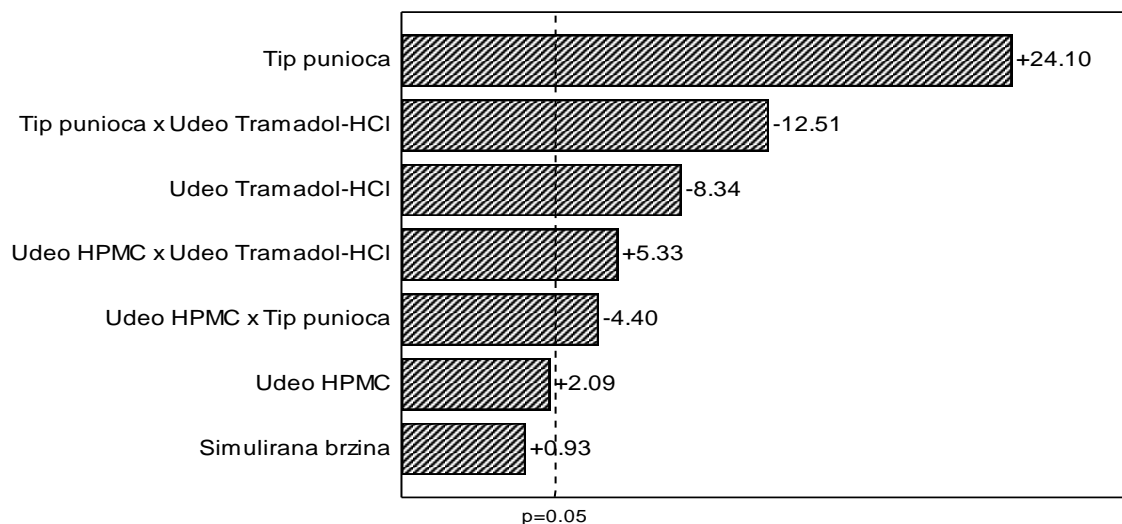
Slika 3.17 Heckel-ov dijagram formulacija F1 – F8 na simuliranoj brzini 43200 tbi/h

Analizom trendova sa dijagrama profila tabletabilnosti može se videti da sa povećanjem pritiska kompresije do 150 MPa raste linerano zatezna čvrstina tableta, a da se daljim povećavanjem pritiska umanjuje koeficijent nagiba. Iznad 200 MPa dostiže se „plato“, i sa daljim povećavanjem pritiska kompresije ne dobija se povećanje zatezne čvrstine. Ova pojava izražena je kod svih formulacija osim kod F7 i F8 gde se plato oblast dostiže na većim vrednostima pritiska kompresije, iznad 250 MPa. U navedenim formulacijama korišćen je tip punioca MCC, sa većim udelom, 45,7% i 35,7%, što utiče na bolje mehaničke karakteristike tableta. Poređenjem rezultata na manjoj i većoj simuliranoj brzini može se zaključiti da brzina, odnosno vreme vršenja kompresije i kontaktno vreme, nema značajnog uticaja u ispitivanom opsegu. Analiza efekata ispitivanih formulacijskih faktora u skladu sa eksperimentalnim dizajnom prikazanim u tabeli 3.11 izvršena je u odnosu na zateznu čvrstinu na niskom i visokom pritisku kompresije, 120 i 250 MPa. U tabeli 3.29 dati su faktori i vrednosti faktora i zatezna čvrstina očitana sa grafika tabletabilnosti za simulirane brzine 64800 tbl./h i 43200 tbl./h.

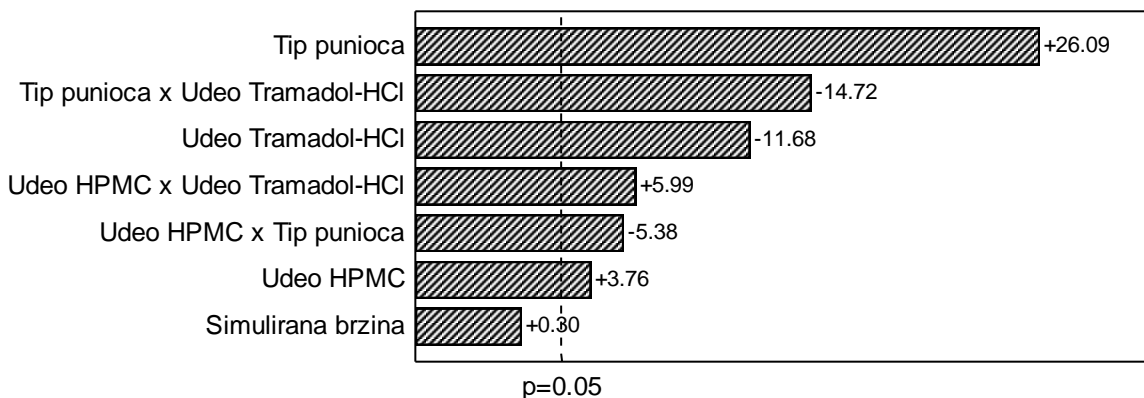
Tabela 3.29 Zatezne čvrstine različitih formulacija matriks tableta tramadol-HCl sa HPMC (F1 - F8) na pritiscima kompresije 120 i 250 MPa

Formulacija	X1 Udeo HPMC (%)	X2 Tip punioca	X3 Udeo tramadol- HCl (%)	X4 Simulirana brzina mašine za tabletiranje			
				64800 tbl./h		43200 tbl./h	
				Pritisak kompresije			
				120 MPa	250 MPa	120 MPa	250 MPa
				Zatezna čvrstina (N/cm ²)			
F1	25	Starch 1500	55,6	75	105	60	95
F2	35	Starch 1500	55,6	115	180	120	180
F3	25	MCC	55,6	145	195	135	185
F4	35	MCC	55,6	170	230	170	230
F5	25	Starch 1500	27,8	60	105	60	105
F6	35	Starch 1500	27,8	85	140	75	135
F7	25	MCC	27,8	295	390	295	415
F8	35	MCC	27,8	245	350	235	335

Na slikama 3.18 i 3.19 prikazani su Pareto dijagrami intenziteta efekata ispitivanih faktora u modelu sa interakcijama drugog reda za pritiske kompresije 120 i 250 MPa. Iz modela su isključene interakcije drugog reda bez statističkog značaja.



Slika 3.18 Pareto dijagram intenziteta efekata faktora sa značajnim interakcijama drugog reda za pritisak kompresije 120 MPa



Slika 3.19 Pareto dijagram intenziteta efekata faktora sa značajnim interakcijama drugog reda za pritisak kompresije 250 MPa

Sa Pareto dijagrama intenziteta efekata može se videti da od ispitivanih faktora formulacije i procesa na zateznu čvrstinu tableta pri pritisku kompresije od oko 120 MPa najviše utiče tip punioca, MCC PH102 ili Starch 1500. Korišćenjem MCC PH102 dobija se statistički značajno povećanje zatezne čvrstine tableta u odnosu na parcijalno pregelirani skrob pri istom pritisku kompresije. U slučaju korišćenja MCC vidi se značajna zavisnost

od udela u formulaciji poređenjem formulacija F3 i F4 sa formulacijama F7 i F8. Statistički značaj imaju i faktor udeo tramadol-HCl, kao i interakcije faktora tip punioca i udeo tramadol-HCl, udeo HPMC sa udelom tramadol-HCl i tip punioca udeo HPMC. Sa povećanjem udela tramadol-HCl smanjuje se zatezna čvrstina tableta, a budući da je intenzitet uticaja interakcije udela tramadol-HCl i tipa punioca veći od intenziteta uticaja samog faktora udela tramadol-HCl može se zaključiti da se upotrebom Starch 1500 kao punioca potencira negativni efekat povećanja udela tramadol-HCl. Pri pritisku kompresije 250 MPa isti faktori i interakcije imaju značajan uticaj kao na 120 MPa. Dodatni statistički značajan uticaj detektuje se kod faktora udeo HPMC, gde sa povećanjem udela raste zatezna čvrstina pri upotrebi jednakog pritiska kompresije. Intenzitet svih efekata na pritisku kompresije 250 MPa je veći u odnosu na 120 MPa što znači da pritisak kompresije potencira uticaj svih faktora i interakcija. Najveći uticaj pri pritisku kompresije od 250 MPa ima faktor tip punioca, kao i pri pritisku kompresije 120 MPa. Simulirana brzina u ispitivanom opsegu nije kritičan faktor ni u jednom setu eksperimenata te se može zaključiti da u ispitivanom opsegu simulirane brzine formulacije ne pokazuju viskoelastična svojstva.

Sa grafika profila kompaktilnosti može se videti da su vrednosti zatezne čvrstine u funkciji udela čvrste frakcije za formulacije F7 i F8 značajno veće nego kod ostalih formulacija, najverovatnije zbog tipa i udela punioca MCC. Takođe, postoji blagi prevoj krive za sve formulacije u opsegu udela čvrste frakcije 80-85%, odnosno, opsegu 15-20% poroznosti tableta. Sa daljom redukcijom poroznosti zatezna čvrstina tableta se brže povećava što je posledica najverovatnije gušćeg pakovanja čestica, stvaranja interpartikularnih veza većeg intenziteta, kao i deformacije čestica fragmentacijom i povećanja površine za uspostavljanje interpartikularnih veza. Sa grafika profila kompresibilnosti može se videti da kod svih formulacija postoji linearan odnos između primenjenog pritiska i udela čvrste faze do vrednosti od oko 80-85%, odnosno 15-20% poroznosti tableta. Kombinovanom analizom profila kompaktilnosti i kompresibilnosti može se zaključiti da se u opsegu poroznosti većim od 15-20%, zavisno od formulacije, energija primenjenog pritiska kompresije troši na redukciju zapremine smeše praškova, smanjenje interpartikularnih šupljina i stvaranja koherentnog sistema, tablete. Daljom

redukcijom poroznosti energija pritiska kompresije troši se i na fragmentaciju čestica i redukciju intrapartikularnih šupljina. Sa grafika profila kompresibilnosti takođe se može videti i da postoje dve oblasti u odnosu primenjenog pritiska kompresije i udela čvrste faze: pri nižim vrednostima postoji strmi nagib odnosa pritiska kompresije i udela čvrste faze, odnosno, redukcije poroznosti, dok pri pritisku kompresije iznad 100-150 MPa nagib značajno opada. Plato za udeo čvrste faze kod svih formulacija nalazi se iznad vrednosti 90% osim kod formulacija F5 i F6 kod kojih je na vrednosti ~85%. U formulacijama F5 i F6 prisutan je punilac Starch 1500 u visokom udelu, 45,7% i 35,7%, te verovatno visok udeo ovog punioca potencira elastična svojstva smeše praškova, dok je kod ostalih formulacija moguća vrlo efikasna redukcija poroznosti primenom pritiska. Analizom Heckel-dijagrama vidi se da je nagib lineranog dela u oblasti pritiska kompresije do 100-120 MPa u zavisnosti od formulacije najveći kod formulacija F7 i F8, najmanji kod formulacija F5 i F6, dok je za ostale formulacije vrlo sličan. Obzirom na to da je u formulacijama F7 i F8 punilac MCC prisutan u visokom procentu, a u formulacijama F5 i F6 punilac Starch 1500 prisutan u visokom procentu, to i plastični tip deformacije dominira kada je punilac MCC prisutan u visokom procentu u formulaciji, a elastični kad je punilac Starch 1500 u pitanju.

3.2.3.2 Ispitivanje mehaničkih karakteristika matriks tableta sa HPC

Analogno studiji tableta tramadol-HCl sa produženim oslobađanjem sa HPMC kao matriks polimerom sprovedena je studija sa matriks tabletama tramadol-HCl sa produženim oslobađanjem kod kojih je HPC korišćen kao polimer, koristeći isti eksperimentalni dizajn. Formulacije sa HPC u skladu sa eksperimentalnim dizajnom prikazanim u tabeli 3.11 označene su sa F1a – F8a. U tabelama 3.30 – 3.37 prikazane su karakteristike tableta sa HPC kao matriks polimerom dobijene tabletiranjem formulacija F1a – F8a, analogno formulacijama F1 – F8. Na slikama 3.20 – 3.27 prikazani su profili tabletabilnosti, kompaktilnosti i kompresibilnosti, kao i Heckel-ovi dijagrami za formulacije F1a – F8a sa HPC kao matriks polimerom. Za konstrukciju Heckel-ovog dijagrama za vrednost pritiska 0 MPa korišćena je vrednost tapkane gustine, kao maksimalna gustina koju prašak postiže bez dejstva spoljašnjeg pritiska.

Tabela 3.30 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F1a

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	5,3	67,4	3,40	3,72	360,5	4,30	10,03	2,93	0,34	1,06	13,4	86,6	36	53,2	2,01
	8,9	112,0	3,20	3,64	362,7	4,25	10,04	2,92	0,34	1,08	12,0	88,0	55	82,1	2,12
	11,3	143,4	3,00	3,56	358,0	4,16	10,03	2,89	0,33	1,09	11,1	88,9	64	97,7	2,20
	17,1	217,5	2,80	3,46	360,2	4,11	10,02	2,87	0,32	1,11	9,3	90,7	82	126,8	2,38
	22,7	286,7	2,60	3,35	361,3	4,10	10,04	2,88	0,32	1,11	9,1	90,9	86	133,1	2,39
	27,9	354,1	2,40	3,29	362,3	4,10	10,02	2,87	0,32	1,12	8,5	91,5	92	142,6	2,46
	34,1	431,2	2,20	3,14	360,4	4,08	10,03	2,86	0,32	1,12	8,7	91,3	96	149,4	2,44
43200	33,8	430,0	2,20	3,11	360,0	4,11	10,01	2,86	0,32	1,11	9,1	90,9	94	145,5	2,39
	27,8	351,1	2,40	3,26	362,5	4,11	10,04	2,88	0,33	1,11	9,0	91,0	92	142,0	2,40
	21,7	275,0	2,60	3,38	361,0	4,11	10,02	2,87	0,32	1,11	9,1	90,9	88	136,1	2,40
	16,0	202,6	2,80	3,41	357,3	4,11	10,02	2,88	0,33	1,10	10,0	90,0	77	119,1	2,30
	12,0	152,1	3,00	3,55	358,3	4,12	10,03	2,88	0,33	1,10	10,1	89,9	65	100,2	2,29
	7,7	98,0	3,20	3,63	359,2	4,21	10,03	2,91	0,33	1,08	11,8	88,2	49	73,9	2,13
	5,7	71,6	3,40	3,72	360,7	4,30	10,03	2,93	0,34	1,06	13,3	86,7	38	56,1	2,02

Tabela 3.31 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F2a

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	3,2	83,7	3,50	3,34	178,7	4,31	7,01	1,72	0,17	1,07	10,5	89,5	42	88,5	2,25
	4,6	120,4	3,30	3,37	177,0	4,23	7,01	1,70	0,16	1,08	9,7	90,3	50	107,4	2,34
	7,4	191,7	3,20	3,37	179,8	4,24	7,01	1,70	0,16	1,10	8,4	91,6	65	139,3	2,47
	9,3	241,6	3,10	3,24	180,1	4,26	7,01	1,71	0,16	1,10	8,7	91,3	66	140,8	2,44
	13,9	358,1	2,90	3,27	181,4	4,22	7,02	1,70	0,16	1,11	7,5	92,5	72	154,8	2,60
	16,8	434,7	2,70	3,19	179,7	4,20	7,02	1,70	0,16	1,11	7,9	92,1	77	166,3	2,54
	21,8	564,5	2,55	2,93	180,9	4,24	7,01	1,70	0,16	1,11	7,9	92,1	80	171,4	2,54
43200	20,5	532,3	2,60	2,93	180,9	4,22	7,01	1,70	0,16	1,11	7,5	92,5	82	176,6	2,60
	16,5	429,4	2,75	3,03	179,8	4,19	7,01	1,69	0,16	1,11	7,4	92,6	79	170,2	2,61
	13,5	349,2	2,90	3,14	180,4	4,20	7,01	1,70	0,16	1,11	7,3	92,7	79	170,9	2,62
	12,1	314,3	3,05	3,14	179,8	4,19	7,01	1,69	0,16	1,11	7,4	92,6	79	170,5	2,65
	7,9	203,2	3,20	3,28	182,0	4,26	7,01	1,71	0,16	1,11	7,8	92,2	66	140,8	2,56
	5,2	134,5	3,35	3,29	180,4	4,28	7,00	1,71	0,16	1,10	8,7	91,3	54	114,8	2,44
	3,8	97,5	3,50	3,35	181,0	4,37	7,03	1,74	0,17	1,07	11,1	88,9	45	93,3	2,20

Tabela 3.32 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F3a

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	4,5	57,2	3,50	3,81	363,1	4,29	10,02	2,93	0,34	1,07	13,0	87,0	61	90,4	2,04
	7,9	100,1	3,25	3,67	363,8	4,18	10,02	2,89	0,33	1,10	10,5	89,5	85	129,3	2,25
	11,6	146,9	3,00	3,56	359,4	4,04	10,02	2,85	0,32	1,13	8,6	91,4	102	160,5	2,46
	15,7	199,0	2,75	3,45	355,1	4,00	10,01	2,83	0,31	1,13	8,6	91,4	119	189,3	2,46
	24,2	306,8	2,50	3,29	357,2	3,99	10,03	2,84	0,32	1,13	8,2	91,8	131	208,5	2,51
	30,7	389,9	2,25	3,10	359,1	4,02	10,02	2,84	0,32	1,13	8,2	91,8	137	216,6	2,50
	39,2	496,7	2,00	3,03	359,0	4,01	10,02	2,84	0,32	1,14	8,0	92,0	140	221,9	2,53
43200	39,6	503,6	2,00	3,00	360,7	4,00	10,01	2,83	0,31	1,15	7,1	92,9	138	219,5	2,64
	31,7	401,7	2,25	3,12	360,4	3,99	10,02	2,83	0,31	1,15	7,2	92,8	137	218,3	2,64
	25,1	317,8	2,50	3,33	364,3	4,03	10,02	2,84	0,32	1,15	7,1	92,9	133	209,8	2,65
	17,1	216,9	2,75	3,40	359,3	4,02	10,01	2,84	0,32	1,14	7,9	92,1	117	185,2	2,53
	12,3	156,6	3,00	3,58	362,4	4,06	10,02	2,85	0,32	1,13	8,2	91,8	108	169,1	2,50
	7,8	99,0	3,25	3,69	364,3	4,16	10,02	2,89	0,33	1,11	10,0	90,0	87	132,9	2,30
	4,5	56,5	3,50	3,80	359,9	4,29	10,04	2,94	0,34	1,06	14,1	85,9	57	84,3	1,96

Tabela 3.33 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F4a

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	3,8	97,5	3,40	3,42	176,7	4,19	7,02	1,70	0,16	1,09	9,5	90,5	53	114,8	2,35
	6,5	167,2	3,20	3,33	178,6	4,17	7,02	1,69	0,16	1,11	8,1	91,9	74	161,0	2,51
	10,6	276,6	3,00	3,18	179,6	4,19	7,00	1,69	0,16	1,11	7,5	91,9	87	188,9	2,59
	14,4	371,5	2,80	2,98	178,8	4,12	7,02	1,68	0,16	1,12	6,9	93,1	90	198,2	2,68
	19,0	493,5	2,60	2,93	179,2	4,13	7,01	1,68	0,16	1,12	6,6	93,4	94	206,8	2,71
43200	20,8	539,0	2,60	2,88	181,9	4,22	7,01	1,70	0,16	1,12	7,2	92,8	103	221,8	2,63
	15,7	406,2	2,80	3,00	182,2	4,21	7,02	1,70	0,16	1,12	7,1	92,9	97	209,1	2,64
	14,0	361,0	2,90	3,09	182,5	4,22	7,02	1,70	0,16	1,12	7,2	92,8	94	202,1	2,63
	11,2	288,0	3,00	3,10	180,2	4,17	7,03	1,70	0,16	1,11	7,5	92,5	87	189,0	2,59
	7,2	187,3	3,20	3,23	180,3	4,22	7,02	1,70	0,16	1,10	8,3	91,7	77	165,6	2,49
	4,7	122,2	3,40	3,36	180,9	4,28	7,00	1,71	0,16	1,10	8,8	91,2	65	138,2	2,43

Tabela 3.34 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F5a

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	6,3	79,0	3,20	3,58	365,1	4,33	10,04	2,95	0,34	1,07	18,3	81,7	33	48,3	1,70
	8,5	107,0	3,00	3,44	360,4	4,18	10,04	2,90	0,33	1,09	16,4	83,6	45	68,3	1,81
	12,4	156,1	2,80	3,39	363,1	4,14	10,05	2,89	0,33	1,11	15,2	84,8	61	93,4	1,89
	16,5	209,0	2,60	3,30	361,2	4,05	10,04	2,86	0,32	1,13	13,6	86,4	77	120,6	2,00
	20,6	260,3	2,40	3,24	358,0	4,00	10,04	2,84	0,32	1,13	13,2	86,7	83	131,6	2,02
	28,1	355,6	2,20	3,13	363,4	4,01	10,04	2,85	0,32	1,15	12,2	87,8	91	144,0	2,11
	32,5	411,3	2,00	2,97	358,8	3,95	10,03	2,82	0,31	1,15	11,8	88,2	92	147,9	2,14
	39,8	504,2	1,80	3,16	361,1	3,98	10,03	2,83	0,31	1,15	11,9	88,1	99	158,0	2,13
43200	40,9	518,2	1,80	2,89	361,8	3,97	10,03	2,83	0,31	1,15	11,5	88,5	104	166,4	2,16
	30,9	392,9	2,05	3,01	360,3	4,01	10,01	2,83	0,32	1,14	12,4	87,6	98	155,5	2,09
	23,8	300,5	2,30	3,10	359,0	3,95	10,04	2,83	0,31	1,15	11,9	88,1	91	146,2	2,13
	17,1	215,5	2,55	3,24	359,3	4,00	10,04	2,84	0,32	1,14	12,9	87,1	82	130,1	2,05
	11,7	147,4	2,80	3,36	360,7	4,06	10,05	2,87	0,32	1,12	14,1	85,9	63	98,3	1,96
	7,3	92,5	3,05	3,46	357,9	4,16	10,06	2,90	0,33	1,08	16,9	83,1	41	62,4	1,78

Tabela 3.35 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F6a

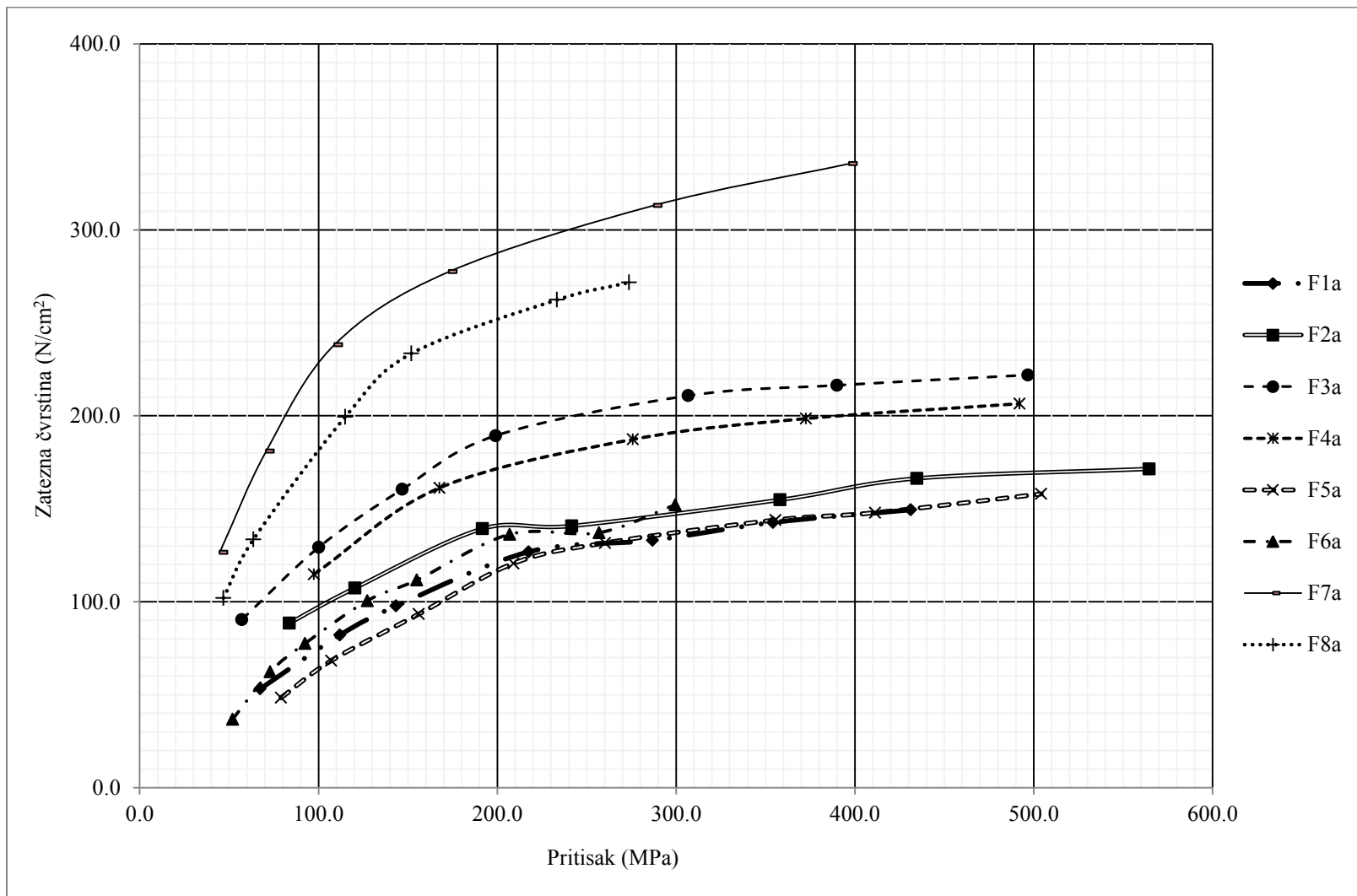
Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	7,1	52,0	3,30	3,68	716,7	5,37	13,20	4,96	0,73	0,98	23,5	76,5	41	36,8	1,45
	9,9	73,0	3,10	3,57	721,6	5,22	13,11	4,85	0,70	1,02	19,7	80,3	67	62,4	1,62
	12,4	92,5	2,90	3,45	714,7	5,09	13,07	4,77	0,68	1,05	17,9	82,1	81	77,6	1,72
	17,1	127,3	2,70	3,38	715,6	4,99	13,07	4,73	0,67	1,07	16,2	83,8	103	100,6	1,82
	20,9	155,0	2,50	3,33	715,0	4,92	13,10	4,72	0,66	1,08	15,5	84,5	113	111,7	1,87
	27,8	207,0	2,30	3,32	721,4	4,93	13,08	4,71	0,66	1,09	14,6	85,4	138	136,3	1,92
	34,5	256,9	2,10	3,29	723,3	4,90	13,08	4,70	0,66	1,10	13,9	86,1	138	137,1	1,98
	40,1	299,5	1,90	3,17	714,1	4,81	13,06	4,65	0,64	1,11	13,1	86,9	150	152,1	2,03
43200	39,9	297,3	1,95	3,23	720,2	4,87	13,07	4,68	0,65	1,10	13,6	86,4	154	154,1	2,00
	31,3	233,3	2,20	3,29	720,5	4,87	13,07	4,68	0,65	1,10	13,5	86,5	140	140,1	2,00
	23,2	172,3	2,45	3,34	719,9	4,91	13,10	4,71	0,66	1,09	14,7	85,3	125	123,8	1,92
	16,8	124,7	2,70	3,40	715,7	4,97	13,10	4,74	0,67	1,07	16,2	83,8	97	94,9	1,82
	12,9	95,9	2,95	3,51	725,0	5,25	13,10	4,85	0,71	1,03	19,7	80,3	84	77,8	1,63
	7,9	58,5	3,20	3,61	714,4	5,26	13,13	4,88	0,71	1,00	21,3	78,7	51	47,0	1,54

Tabela 3.36 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F7a

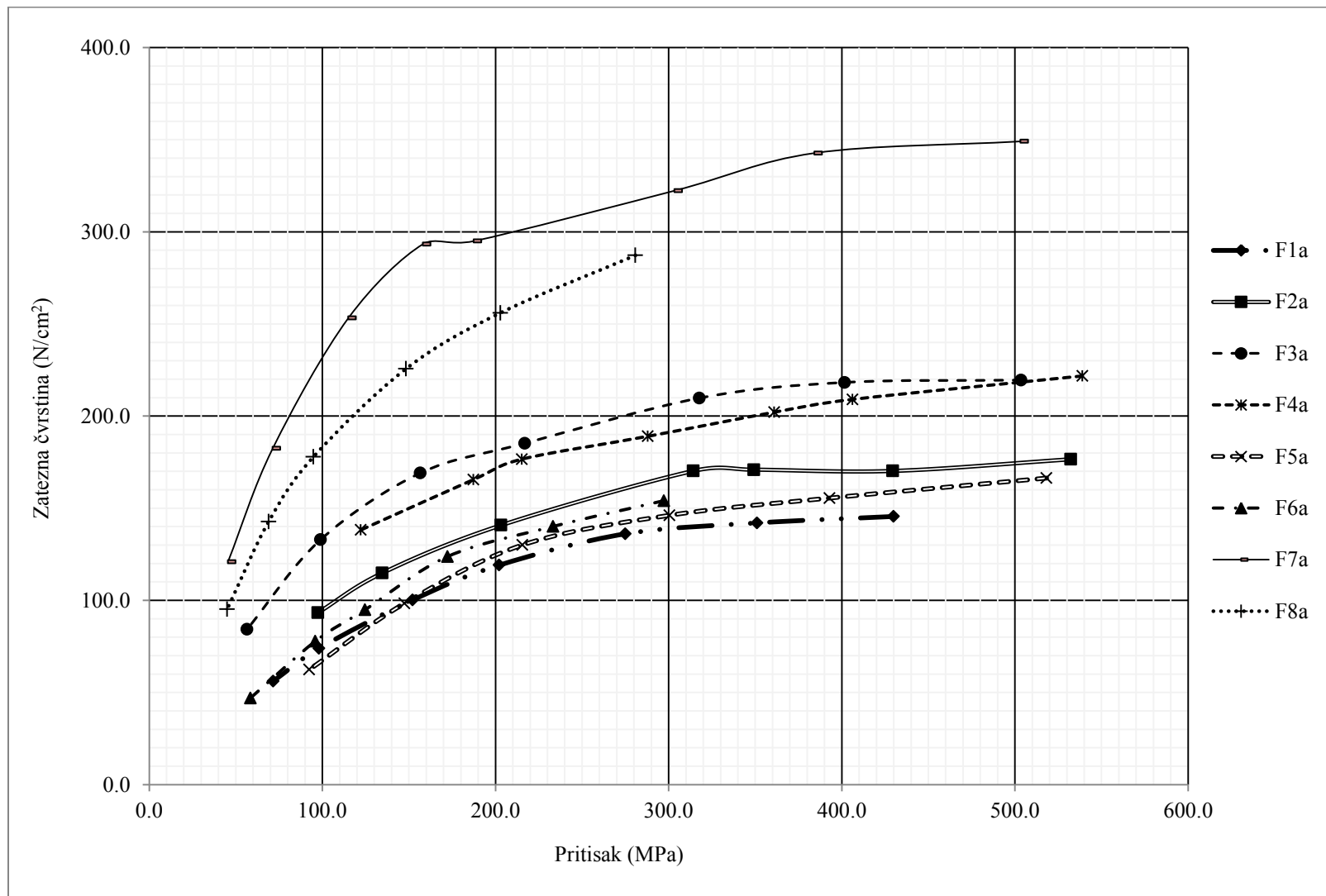
Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	3,5	44,7	3,50	3,76	361,3	4,33	10,00	2,93	0,34	1,06	20,1	79,9	86	126,5	1,61
	5,6	70,7	3,20	3,54	360,2	4,11	10,02	2,87	0,32	1,11	16,4	83,6	117	181,0	1,81
	8,6	108,9	2,90	3,38	356,8	3,95	10,02	2,82	0,31	1,15	13,8	86,2	148	238,2	1,98
	13,6	173,0	2,70	3,33	363,6	3,99	10,01	2,83	0,31	1,16	12,9	87,1	174	277,5	2,05
	22,6	287,5	2,30	3,10	359,8	3,78	10,01	2,76	0,30	1,21	9,0	91,0	186	313,1	2,41
	31,3	396,7	2,05	3,01	364,1	3,77	10,02	2,76	0,30	1,23	7,8	92,2	199	335,5	2,54
	39,9	507,3	1,80	3,17	363,9	3,84	10,01	2,78	0,30	1,20	9,4	90,6	198	328,1	2,36
43200	39,6	503,2	1,80	2,90	364,6	3,81	10,01	2,77	0,30	1,22	8,5	91,5	209	349,0	2,46
	30,2	384,3	2,05	2,97	360,5	3,80	10,00	2,76	0,30	1,21	9,1	90,6	205	342,7	2,39
	23,9	303,5	2,30	3,10	362,9	3,83	10,01	2,78	0,30	1,20	9,4	90,6	194	322,3	2,36
	14,8	187,5	2,60	3,29	361,2	3,84	10,01	2,78	0,30	1,20	10,1	89,9	178	295,0	2,30
	12,4	157,5	2,70	3,30	358,0	3,80	10,02	2,77	0,30	1,20	10,1	89,9	175	292,7	2,29
	9,1	115,1	2,90	3,41	360,5	3,92	10,01	2,81	0,31	1,17	12,1	87,9	156	253,2	2,11
	5,6	71,4	3,20	3,57	361,7	4,11	10,02	2,87	0,32	1,12	16,0	84,0	118	182,5	1,83
	3,6	45,5	3,50	3,74	358,3	4,31	10,02	2,93	0,34	1,05	20,7	79,3	82	120,9	1,58

Tabela 3.37 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F8a

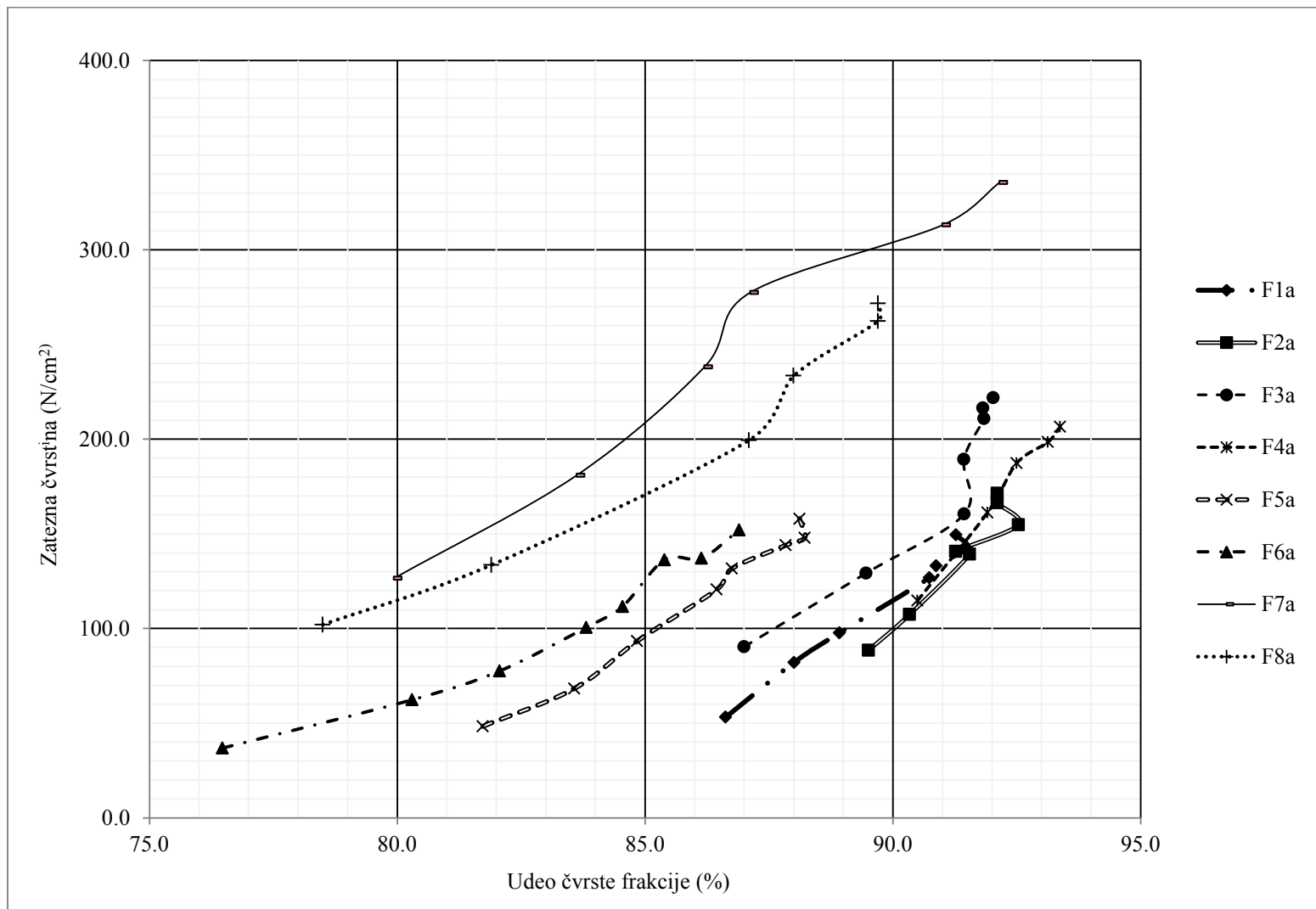
Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	6,3	46,8	3,40	3,72	716,5	5,25	13,08	4,84	0,71	1,02	21,5	78,5	110	102,0	1,53
	8,5	63,6	3,20	3,59	715,9	5,04	13,06	4,74	0,67	1,06	18,1	81,9	138	133,5	1,71
	15,4	115,0	2,80	3,42	722,7	4,80	13,04	4,64	0,64	1,13	12,9	87,1	196	199,5	2,05
	20,3	151,9	2,60	3,39	725,8	4,77	13,04	4,62	0,64	1,14	12,0	88,0	228	233,5	2,12
	31,1	233,4	2,20	3,28	723,7	4,68	13,02	4,57	0,62	1,16	10,3	89,7	251	262,4	2,27
	36,5	273,7	2,00	3,22	716,6	4,62	13,04	4,56	0,62	1,16	10,3	89,7	257	271,7	2,27
43200	37,4	280,9	2,00	3,24	725,1	4,65	13,02	4,56	0,62	1,17	9,5	90,5	273	287,2	2,35
	27,0	202,8	2,30	3,28	718,4	4,64	13,03	4,56	0,62	1,16	10,3	89,7	243	256,0	2,27
	19,8	148,3	2,60	3,37	725,3	4,74	13,04	4,61	0,63	1,15	11,5	88,5	219	225,7	2,16
	12,7	94,9	2,90	3,47	721,6	4,86	13,04	4,66	0,65	1,11	14,1	85,9	177	177,9	1,96
	9,2	69,0	3,20	3,62	725,2	5,03	13,04	4,73	0,67	1,08	16,6	83,4	147	142,7	1,80
	6,0	45,0	3,50	3,81	723,2	5,32	13,07	4,87	0,71	1,01	21,7	78,3	104	95,3	1,53



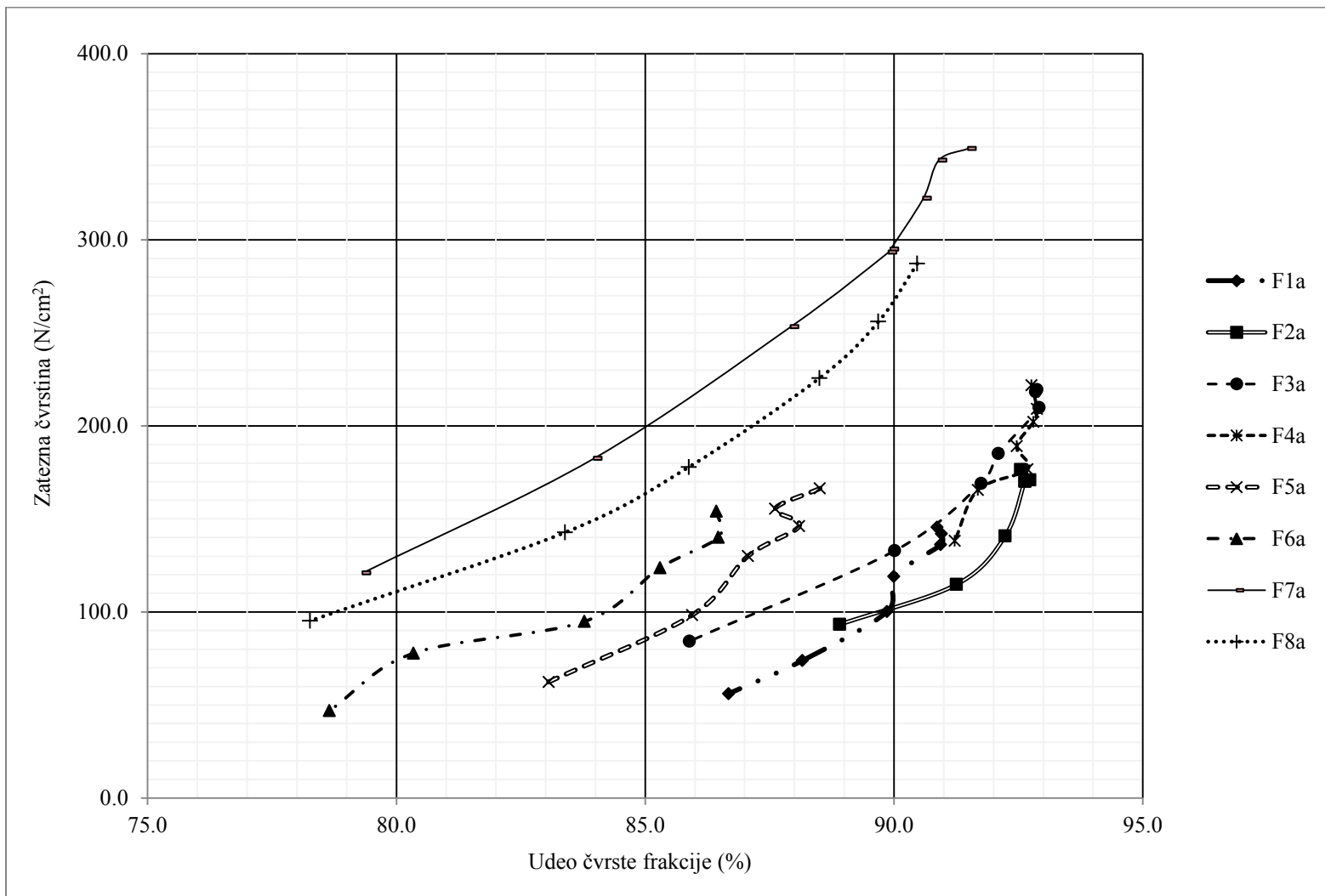
Slika 3.20 Profil tabletabilnosti formulacija F1a – F8a na simuliranoj brzini 64800 tbl/h



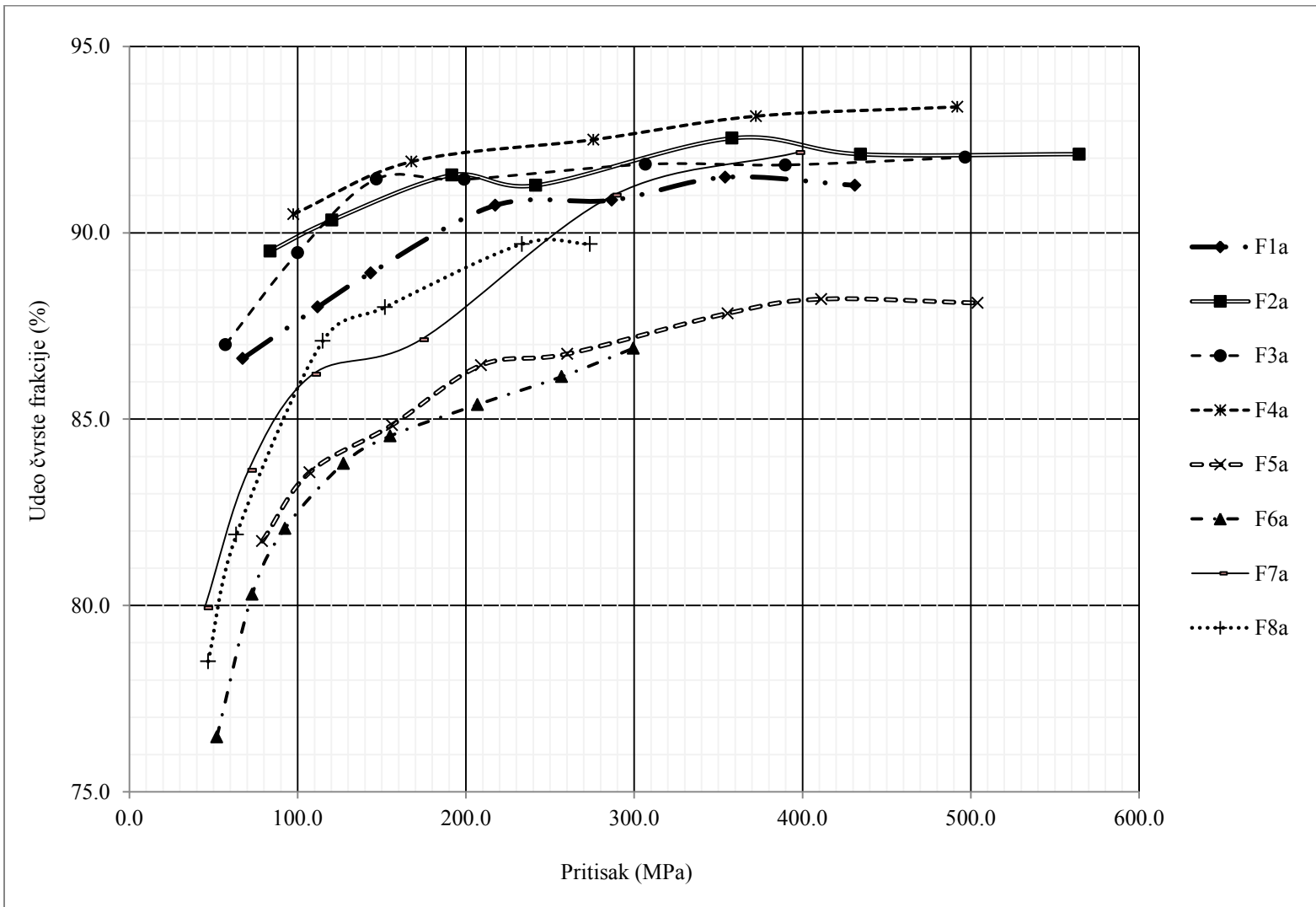
Slika 3.21 Profil tabletabilnosti formulacija F1a – F8a na simuliranoj brzini 43200 tbl/h



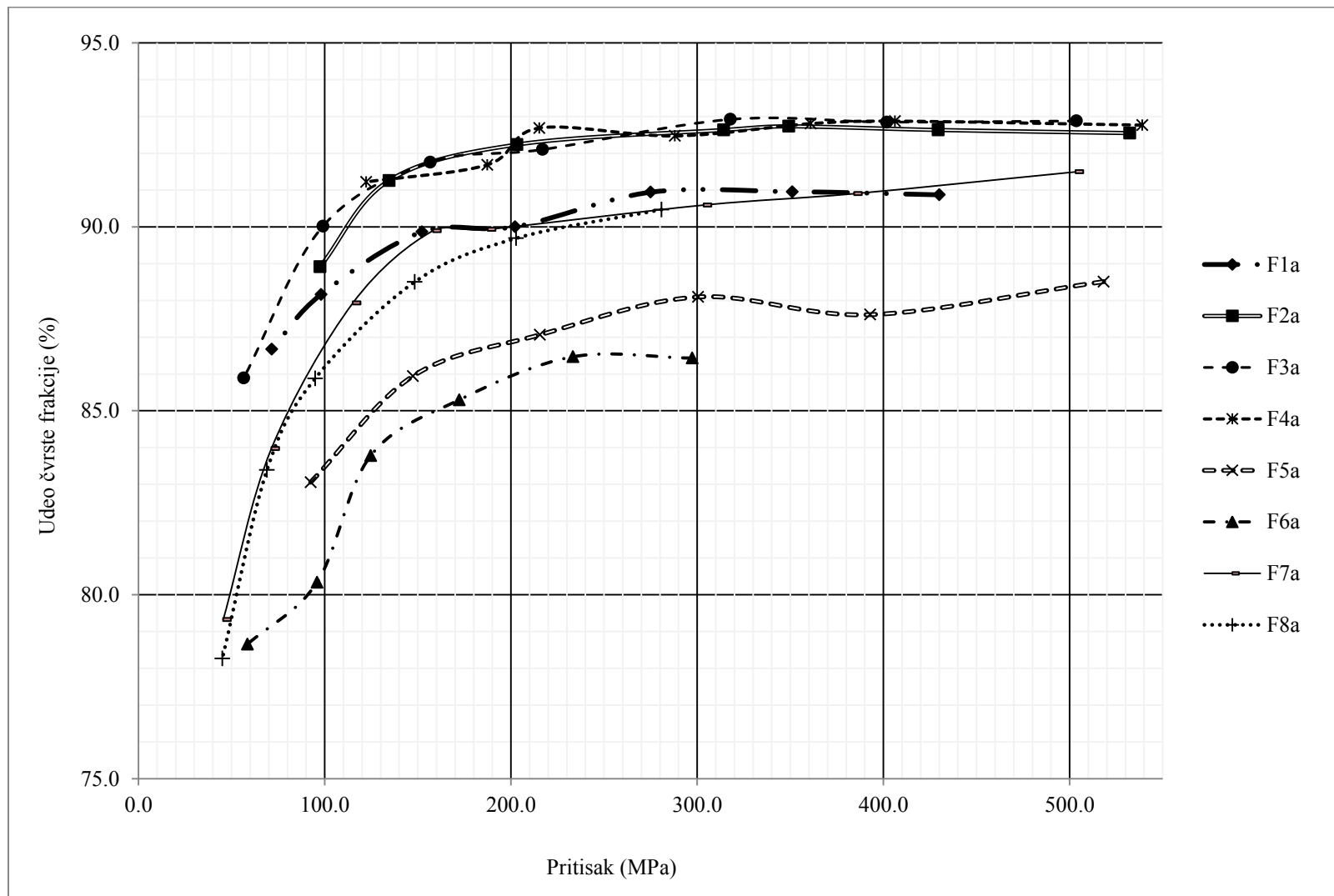
Slika 3.22 Profil kompaktilnosti formulacija F1a – F8a na simuliranoj brzini 64800 tbi/h



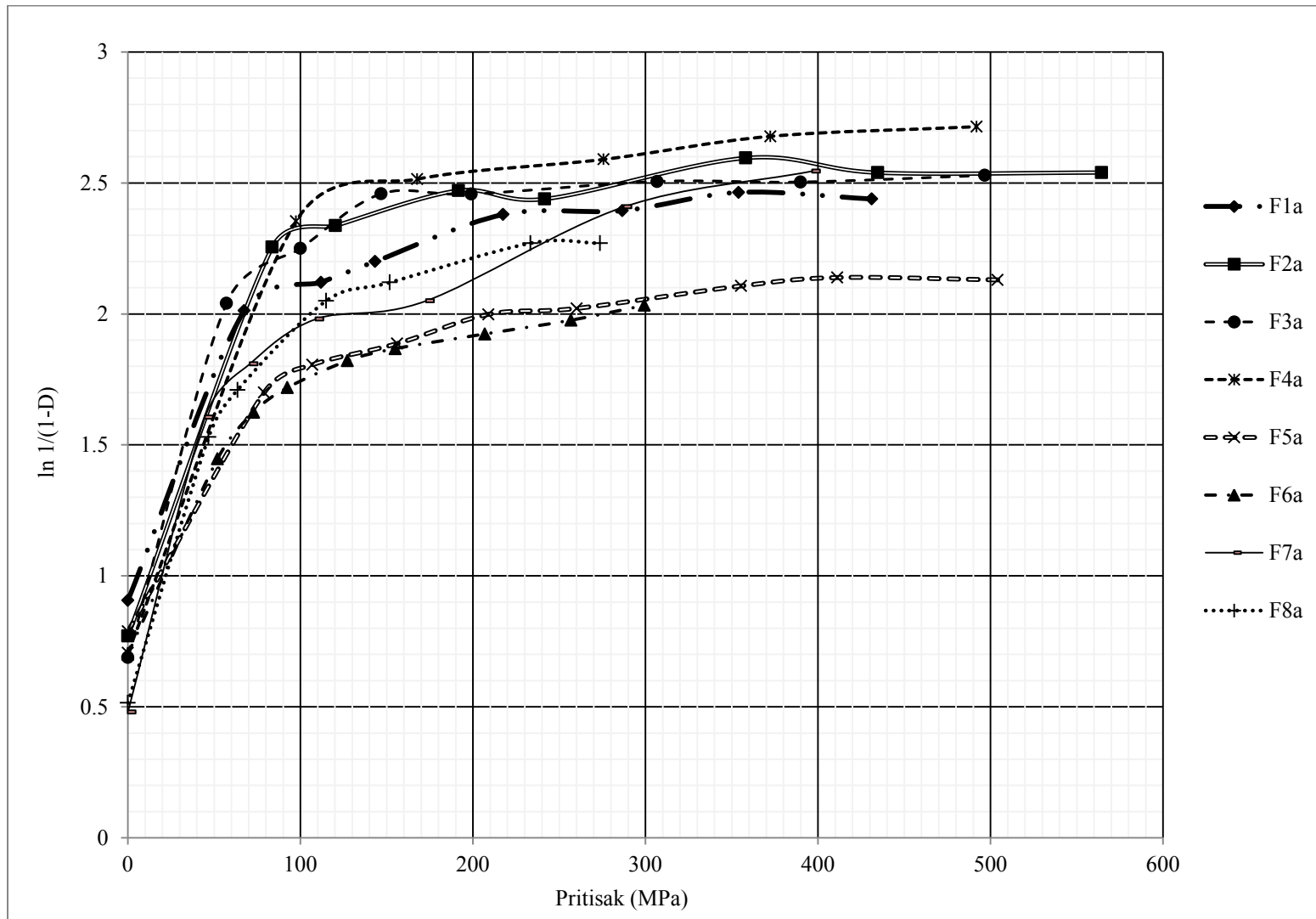
Slika 3.23 Profil kompaktilnosti formulacija F1a – F8a na simuliranoj brzini 43200 tbi/h



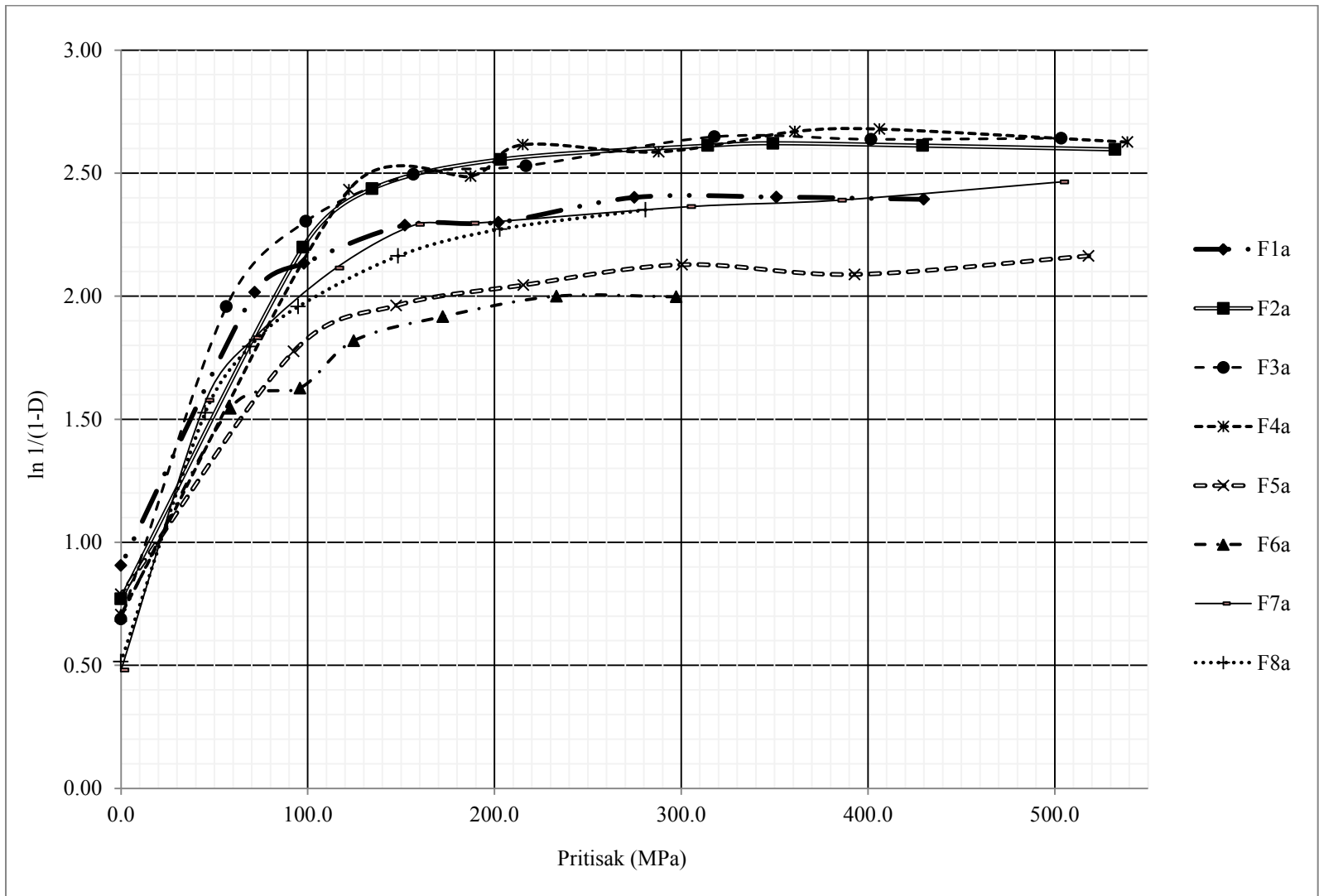
Slika 3.24 Profil kompresibilnosti formulacija F1a – F8a na simuliranoj brzini 64800 tbi/h



Slika 3.25 Profil kompresibilnosti formulacija F1a – F8a na simuliranoj brzini 43200 tbi/h



Slika 3.26 Heckel-ov dijagram formulacija F1a – F8a na simuliranoj brzini 64800 tbl/h



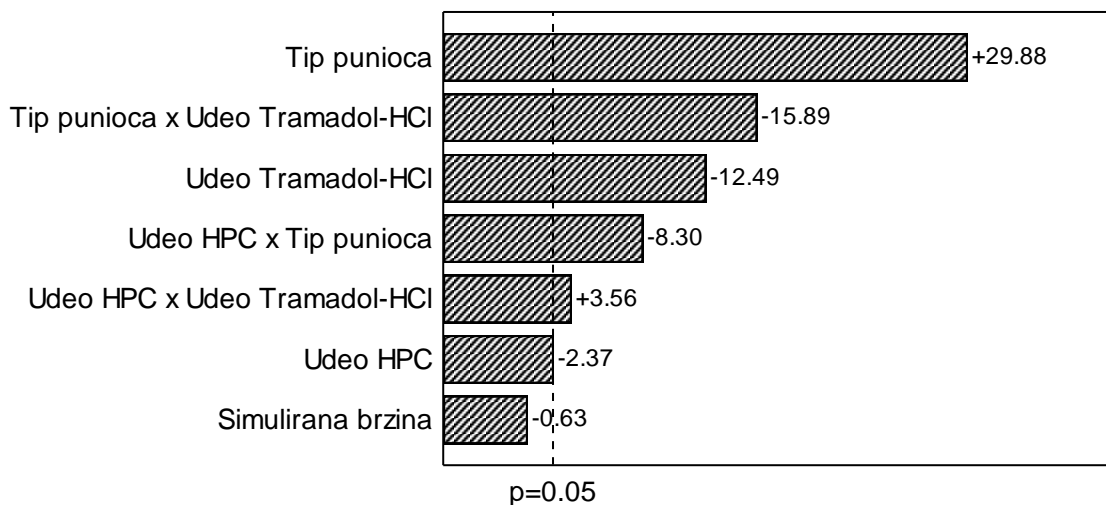
Slika 3.27 Heckel-ov dijagram formulacija F1a – F8a na simuliranoj brzini 43200 tbl/h

Slično formulacijama matriks tableta sa tramadol-HCl u kojima je HPMC korišćen kao matriks polimer i u formulacijama sa HPC se detektuju: oblast linearne korelacije između zatezne čvrstine i pritiska kompresije, prelazna oblast, u kojoj se nagib krive zavisnosti zatezne čvrstine od pritiska kompresije smanjuje i plato oblast, u kojoj sa daljim povećanjem pritiska kompresije ne dolazi do povećanja zatezne čvrstine. U odnosu na formulacije sa HPMC gde prelazna oblast počinje pri primeni pritiska kompresije već oko 150 MPa, a plato faza počinje pri vrednostima pritiska kompresije iznad 200 MPa, kod matriks tableta sa HPC prelazna faza je pomerena blago ka višim vrednostima pritiska kompresije, dok plato faza počinje u oblasti pritiska od 200 do 250 MPa. Slično formulacijama matriks tableta sa HPMC analogne formulacije sa HPC kod kojih je veći udeo MCC, F7a i F8a (45,7% i 35,7 %), odstupaju od ovog pravila i kod njih se plato faza dostiže pri pritisku kompresije iznad 250 MPa. Veliki udeo MCC u formulacijama utiče na veću interpartikularnu frikciju zbog oblika čestica, tako da se energija kompresije troši i na savladavanje međučestičnog trenja. U tom slučaju je za redukciju poroznosti potrebna veća sila, odnosno, pritisak kompresije. Takođe, zbog manje poroznosti, gustog pakovanja čestica, kao i interlokiranja i drugih interakcija između čestica, veća je i čvrstina tableta sa velikim udelom punioca sa boljim kompresibilnim i kompaktilnim svojstvima. U poređenju sa formulacijama F7 i F8 kod kojih je korišćen HPMC, tablete sa analognim formulacijama, F7a i F8a, sa polimerom HPC, dostižu niže vrednosti zatezne čvrstine. Imajući u vidu gotovo istu poroznost tableta analognih formulacija sa različitim matriks polimerima ukazuje na jače međučestične veze koje se stvaraju pri korišćenju HPMC u odnosu na HPC. Analogija sa formulacijama sa HPMC postoji i pri korišćenju Starch 1500 kao punioca, ali tu postoji manje izražena razlika između formulacija u kojima se kao matriks polimer koristi HPMC i HPC. Analogno sa formulacijama matriks tableta sa HPMC analiza efekata ispitivanih formulacijskih faktora u skladu sa eksperimentalnim dizajnom prikazanim u tabeli 3.11 izvršena je u odnosu na zateznu čvrstinu na niskom i visokom pritisku kompresije, 120 MPa i 250 MPa, i kod matriks tableta sa HPC. U tabeli 3.38 dati su faktori u skladu sa eksperimentalnim dizajnom iz tabele 3.11 i vrednosti faktora i zatezna čvrstina očitana sa grafika tabletabilnosti za simulirane brzine 64800 tbl./h i 43200 tbl./h za izabranu mašinu za tabletiranje Korsch Pharmapress 336®.

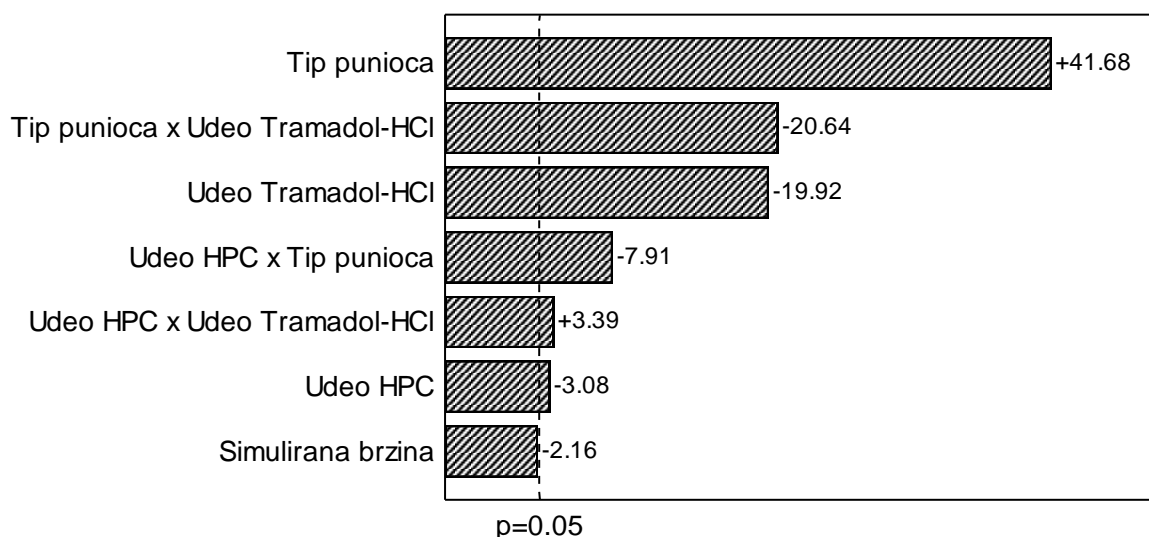
Tabela 3.38 Zatezne čvrstine različitih formulacija matiks tableta tramadol-HCl sa HPC (F1a – F8a) na pritisima kompresije 120 i 250 MPa

Formulacija	X1 Udeo HPC (%)	X2 Tip punioca	X3 Udeo tramadol- HCl (%)	X4 Simulirana brzina tablet-prese			
				64800 tbl./h		43200 tbl./h	
				Pritisak kompresije			
				120 MPa	250 MPa	120 MPa	250 MPa
				Zatezna čvrstina (N/cm ²)			
F1a	25	Starch 1500	55,6	85	130	85	130
F2a	35	Starch 1500	55,6	107	140	107	155
F3a	25	MCC	55,6	145	201	150	195
F4a	35	MCC	55,6	130	182	136	182
F5a	25	Starch 1500	27,8	75	130	80	138
F6a	35	Starch 1500	27,8	95	135	91	145
F7a	25	MCC	27,8	253	305	260	310
F8a	35	MCC	27,8	205	265	202	275

Na slikama 3.28 i 3.29 na Pareto dijagramima prikazani su intenziteti efekata ispitivanih faktora u modelu sa interakcijama drugog reda za pritiske kompresije 120 i 250 MPa. Kao u slučaju sa formulacijama sa HPMC i u eksperimentalnom dizajnu sa HPC kao polimerom iz modela su isključene interakcije drugog reda bez statističkog značaja.



Slika 3.28 Pareto dijagram intenziteta efekata faktora sa značajnim interakcijama drugog reda za pritisak kompresije 120 MPa



Slika 3.29 Pareto dijagram intenziteta efekata faktora sa značajnim interakcijama drugog reda za pritisak kompresije 250 MPa

Kao i kod formulacija sa HPMC i u formulacijama gde je HPC korišćen kao polimer kod obe ispitivane oblasti vrednosti pritiska kompresije tip punioca ima najkritičniji uticaj na zateznu čvrstinu tableta. Upotrebom MCC PH102 se postižu značajno veće vrednosti zatezne čvrstine u odnosu na korišćenje Starch 1500. Simulirana brzina nema statistički značaj u ispitivanom opsegu u odnosu na ostale ispitivane procesno-formulacijske faktore. Nasuprot tome, udeo tramadol-HCl i udeo HPC imaju negativni efekat, tj., povećanje njihovog udela dovodi do smanjenja zatezne čvrstine komprimovanih tableta. Uticaj oba navedena faktora je izraženiji na većem pritisku kompresije sa dosta značajnijim uticajem udela tramadol-HCl u odnosu na udeo HPC. Interakcije sva tri ispitivana formulacijska faktora imaju statistički značajan uticaj, a najznačajnija je interakcija faktora tip punioca sa udelom tramadol-HCl. Slično formulacijama sa HPMC i ovde dolazi do potenciranja efekta, odnosno sinergističkog uticaja, samo je kod formulacija sa HPC potenciranje uticaja manje izraženo. U odnosu na pritisak kompresije 120 MPa efekat je manje izražen na pritisku kompresije 250 MPa. Slično formulacijama sa HPMC intenzitet uticaja svih faktora je veći na pritisku kompresije 250 MPa. Analizom profila tabletabilnosti formulacija F1a – F8a (polimer HPC) vidi se jasnija razlika između formulacija koje sadrže punilac MCC u odnosu na formulacije sa Starch 1500 u poređenju sa razlikama uočenim na profilima

tabletabilnosti analognih formulacija F1 - F8 (polimer HPMC). Razlog za ovo je nešto niži plato zatezne čvrstine kod formulacija sa Starch 1500 koji je kod formulacija F1a – F8a na vrednosti $\sim 150 \text{ N/cm}^2$ kod obe simulirane brzine u odnosu na formulacije F1 – F8. Sa grafika profila kompaktilnosti mogu se identifikovati vrlo slični trendovi kao na profilima kompaktilnosti formulacija sa HPMC. Kod formulacija F7a i F8a vrednosti zatezne čvrstine su značajno veće od ostalih zbog većeg udela kompaktilnog punioca MCC. Formulacije F1a – F4a imaju nižu poroznost, odnosno veći udeo čvrste frakcije, u odnosu na formulacije F5a – F8a, što je posledica većeg udela lekovite supstance. Budući da su zatezne čvrstine niže ili iste kod poroznijih formulacija verovatni razlog za to je manji intenzitet čvrstine veza između čestica što može biti posledica male površine čestica lekovite supstance, tj., veličine čestica. Čestice lekovite supstance su krupnije od ostalih komponenti u formulaciji, i oblika koji je približno jednak u sve tri dimenzije, dužina, širina, visina, tako da je i površina za stvaranje međučestičnih veza manja. Sa grafika profila kompresibilnosti vidi se da kod formulacija sa velikim udelom punioca Starch, F5a i F6a, plato poroznosti se dostiže na vrednosti $\sim 15\%$ (udeo čvrste frakcije je $\sim 85\%$) slično analognim formulacijama sa HPMC. Razlog su verovatno izražene elastične karakteristike punioca Starch 1500 što dovodi do većih međučestičnih šupljina u tabletama pri istim primenjenim pritiscima kompresije u odnosu na ostale formulacije u eksperimentalnom dizajnu F1a – F8a. Nagibi lineranih delova Heckel-ovih dijagrama su najniži kod formulacija F5a i F6a, što potvrđuje navedeni zaključak zbog visokog udela punioca Starch 1500 u navedenim formulacijama. Prevoji na profilima kompaktilnosti su manje izraženi nego kod formulacija sa HPMC, ali se nalaze u sličnoj oblasti (80 – 85 % čvrste frakcije). Maksimalne vrednosti zatezne čvrstine su značajno niže kod analognih formulacija, te verovatno dolazi i do manje fragmentacije čestica u odnosu na formulacije sa HPMC na višim pritiscima kompresije, što ima za posledicu manju površinu za vezivanje. Sa Heckel-ovih dijagrama vidi se i da formulacije sa velikim udelom MCC kao punioca imaju najveće nagibe linearnih delova grafika što ukazuje na najveću kompresibilnost formulacija. Ovi rezultati za punioce MCC i Starch 1500 direktno koreliraju sa kvantifikacijom kritičnosti uticaja punioca na mehaničke karakteristike tableta iz eksperimentalnog dizajna gde uticaj tipa punioca ima najviše izraženi efekat na mehaničke karakteristike tableta. Slično

formulacijama sa HPMC i kod formulacija sa HPC postoji slično ponašanje na ispitivanim simuliranim brzinama, tj., formulacije nemaju izražene viskoelastične osobine u ispitivanom opsegu.

3.2.3.3 Ispitivanje mehaničkih karakteristika matriks tableta sa POE

Uticaj identifikovanih kritičnih parametara formulacije i procesa na mehaničke karakteristike matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl, gde je POE korišćen kao polimer za kontrolu oslobađanja, ispitivan je u skladu sa eksperimentalnim dizajnom prikazanim u tabeli 3.11 kao i za ostale ispitivane matriks polimere. Formulacije tableta sa POE kao matriks polimerom označene su F1b – F8b. U tabelama 3.39 – 3.46 prikazane su karakteristike tableta sa POE dok su na slikama 3.30 – 3.37 prikazani profili tabletabilnosti, kompaktilnosti i kompresibilnosti, kao i Heckel-ovi dijagrami za formulacije F1b – F8b po analogiji sa formulacijama sa ostali ispitivanim matriks polimerima. Kao i kod formulacija sa ostalim ispitivanim matriks polimerima za konstrukciju Heckel-ovog dijagrama za vrednost pritiska 0 MPa korišćena je vrednost tapkane gustine, kao maksimalna gustina koju prašak postiže bez dejstva spoljašnjeg pritiska.

Tabela 3.39 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F1b

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	10,0	125,5	3,10	3,40	358,9	4,14	10,07	2,90	0,33	1,09	11,8	88,2	29	44,3	2,13
	11,9	149,7	3,00	3,56	359,2	4,11	10,07	2,89	0,33	1,10	11,1	88,9	34	52,3	2,20
	14,0	176,1	2,90	3,54	360,2	4,08	10,08	2,89	0,33	1,11	10,4	89,6	38	58,9	2,26
	19,3	244,2	2,70	3,50	360,7	4,07	10,04	2,87	0,32	1,12	9,3	90,7	45	70,1	2,37
	25,6	323,4	2,60	3,54	368,4	4,13	10,05	2,89	0,33	1,13	8,9	91,1	50	76,7	2,42
	28,8	365,5	2,40	3,45	364,1	4,11	10,02	2,87	0,32	1,12	9,0	91,0	49	75,8	2,41
	32,2	406,2	2,30	3,31	358,8	4,02	10,04	2,85	0,32	1,13	8,7	91,3	49	77,3	2,44
43200	31,4	393,3	2,30	3,29	357,8	4,00	10,08	2,86	0,32	1,12	9,2	90,8	53	83,7	2,38
	27,4	346,4	2,40	3,38	366,1	4,14	10,03	2,88	0,33	1,12	9,4	90,6	53	81,3	2,37
	22,3	282,6	2,60	3,44	356,7	4,03	10,03	2,85	0,32	1,12	9,3	90,7	47	74,1	2,38
	15,4	194,7	2,70	3,40	358,2	4,03	10,05	2,86	0,32	1,12	9,3	90,7	42	66,1	2,38
	9,6	122,0	2,90	3,54	359,4	4,16	10,03	2,89	0,33	1,09	11,4	88,6	28	42,7	2,17

Tabela 3.40 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F2b

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	4,3	110,0	3,40	3,38	179,0	4,23	7,05	1,72	0,17	1,08	10,7	89,3	31	66,2	2,24
	5,7	146,3	3,25	3,23	176,7	4,14	7,04	1,69	0,16	1,10	9,6	90,4	39	85,2	2,34
	8,0	206,2	3,20	3,33	182,5	4,24	7,02	1,71	0,16	1,11	8,4	91,6	46	98,4	2,48
	10,5	272,1	3,00	3,08	178,6	4,14	7,02	1,69	0,16	1,12	8,1	91,9	50	109,6	2,51
	16,2	417,4	2,80	3,04	182,1	4,19	7,03	1,70	0,16	1,12	7,7	92,3	57	123,3	2,56
	18,0	466,2	2,65	2,90	178,4	4,12	7,01	1,68	0,16	1,12	7,5	92,5	55	121,3	2,58
43200	19,9	515,9	2,65	2,98	182,7	4,21	7,01	1,70	0,16	1,12	7,3	92,7	58	125,2	2,61
	14,8	382,7	2,80	3,05	179,6	4,16	7,02	1,69	0,16	1,12	8,1	91,9	55	120,0	2,52
	10,6	274,9	3,00	3,13	179,1	4,15	7,02	1,69	0,16	1,12	8,1	91,9	48	104,9	2,51
	7,5	194,7	3,20	3,32	181,9	4,22	7,01	1,70	0,16	1,12	8,0	92,0	44	94,7	2,53
	4,0	103,4	3,40	3,37	178,1	4,20	7,03	1,70	0,16	1,10	10,0	90,0	31	66,9	2,31

Tabela 3.41 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F3b

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	8,5	107,4	3,15	3,07	359,6	4,18	10,03	2,90	0,33	1,09	10,6	89,4	52	79,0	2,25
	12,5	158,8	3,00	3,03	359,2	4,14	10,03	2,88	0,33	1,10	9,8	90,2	58	89,0	2,32
	16,1	204,2	2,85	2,94	359,9	4,13	10,02	2,88	0,33	1,11	9,2	90,8	65	100,0	2,38
	19,6	247,6	2,70	2,86	357,5	4,10	10,04	2,88	0,32	1,10	9,5	90,5	68	105,2	2,35
	24,3	308,2	2,55	2,79	359,9	4,12	10,03	2,88	0,33	1,11	9,2	90,8	72	111,0	2,39
	29,3	371,5	2,40	2,71	359,6	4,08	10,02	2,86	0,32	1,12	8,2	91,8	75	116,9	2,50
	33,4	424,0	2,25	2,65	358,5	4,04	10,01	2,84	0,32	1,13	7,4	92,6	78	122,9	2,61
43200	36,2	457,5	2,25	2,65	360,2	4,05	10,04	2,86	0,32	1,12	7,7	92,3	81	126,9	2,56
	30,7	389,7	2,40	2,69	358,9	4,06	10,02	2,85	0,32	1,12	7,9	92,1	76	119,0	2,54
	25,5	323,4	2,55	2,74	359,9	4,13	10,03	2,88	0,33	1,10	9,4	90,6	74	113,8	2,36
	20,6	261,9	2,70	2,81	358,4	4,14	10,02	2,88	0,33	1,10	9,8	90,2	68	104,4	2,32
	17,4	220,4	2,85	2,89	360,1	4,14	10,04	2,89	0,33	1,10	9,8	90,2	66	101,1	2,33
	14,0	177,8	3,00	3,01	359,4	4,15	10,03	2,89	0,33	1,10	10,0	90,0	60	91,8	2,31
	9,5	120,7	3,15	3,05	359,6	4,17	10,03	2,89	0,33	1,09	10,3	89,7	52	79,2	2,27

Tabela 3.42 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F4b

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	3,7	94,7	3,50	3,47	182,2	4,22	7,02	1,70	0,16	1,12	10,3	89,7	47	101,1	2,27
	4,8	125,0	3,30	3,38	180,4	4,15	7,02	1,69	0,16	1,12	9,7	90,3	53	115,9	2,33
	8,8	227,2	3,10	3,27	182,6	4,13	7,03	1,69	0,16	1,14	8,4	91,6	64	140,4	2,47
	11,8	303,9	2,90	3,20	180,0	4,09	7,02	1,68	0,16	1,14	8,6	91,4	68	150,9	2,46
	16,5	426,0	2,70	2,95	181,2	4,11	7,02	1,68	0,16	1,14	8,4	91,6	74	163,4	2,47
	21,3	546,3	2,50	2,89	181,1	4,03	7,04	1,67	0,16	1,16	7,2	92,8	77	172,9	2,63
43200	21,0	540,5	2,50	2,84	180,4	4,04	7,04	1,67	0,16	1,15	7,8	92,2	81	181,4	2,56
	14,7	378,4	2,70	2,92	177,7	3,99	7,03	1,66	0,15	1,15	7,7	92,3	74	168,0	2,56
	12,0	309,4	2,90	3,12	181,0	4,08	7,03	1,68	0,16	1,14	8,1	91,9	74	164,3	2,51
	7,4	189,9	3,10	3,18	178,7	4,06	7,04	1,68	0,16	1,13	9,1	90,9	65	144,8	2,40
	5,8	148,9	3,30	3,36	182,3	4,21	7,03	1,70	0,16	1,12	10,3	89,7	60	129,1	2,27
	3,6	92,3	3,50	3,47	181,0	4,26	7,04	1,72	0,17	1,09	12,2	87,8	46	97,7	2,10

Tabela 3.43 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F5b

Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Ġustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo ĉvrste frakcije (%)	Ġvrstina tablete (N)	Zatezna ĉvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	5,8	73,3	3,00	2,91	360,0	4,12	10,05	2,89	0,33	1,10	16,2	83,8	7	10,8	1,82
	14,6	183,7	2,60	3,27	355,7	4,02	10,06	2,86	0,32	1,11	15,3	84,7	27	42,5	1,88
	18,5	233,5	2,45	3,23	355,6	3,94	10,04	2,82	0,31	1,14	13,3	86,7	32	51,5	2,02
	22,5	281,9	2,30	3,20	354,4	3,94	10,08	2,84	0,31	1,13	14,2	85,6	34	54,5	1,95
	28,7	359,3	2,15	3,21	359,5	3,96	10,08	2,85	0,32	1,14	13,4	86,6	36	57,4	2,01
	33,2	418,7	2,00	3,17	360,7	3,95	10,05	2,83	0,31	1,15	12,4	87,6	37	59,4	2,09
	36,3	455,5	1,85	3,11	356,2	3,90	10,08	2,83	0,31	1,14	12,9	87,1	39	63,2	2,05
	38,6	484,5	1,80	3,14	357,6	3,92	10,08	2,84	0,31	1,14	13,0	87,0	40	64,5	2,04
43200	39,5	496,6	1,80	3,15	359,0	3,90	10,06	2,82	0,31	1,16	11,9	88,1	42	68,2	2,13
	37,5	471,6	1,85	3,18	359,4	3,92	10,07	2,83	0,31	1,15	12,4	87,6	43	69,4	2,09
	32,0	401,7	2,00	3,16	356,0	3,90	10,07	2,82	0,31	1,15	12,8	87,2	38	61,6	2,06
	27,6	348,1	2,15	3,19	355,6	3,88	10,04	2,81	0,31	1,16	11,9	88,1	42	68,7	2,13
	23,1	289,7	2,30	3,24	358,6	3,94	10,07	2,84	0,32	1,14	13,1	86,9	38	61,0	2,04
	20,0	250,9	2,45	3,27	359,8	3,97	10,08	2,85	0,32	1,14	13,6	86,4	36	57,3	2,00
	15,8	199,8	2,60	3,29	358,0	3,96	10,05	2,84	0,31	1,14	13,3	86,7	32	51,2	2,02
	8,3	104,5	2,80	3,29	360,1	4,08	10,07	2,88	0,32	1,11	15,7	84,3	14	21,7	1,85

Tabela 3.44 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F6b

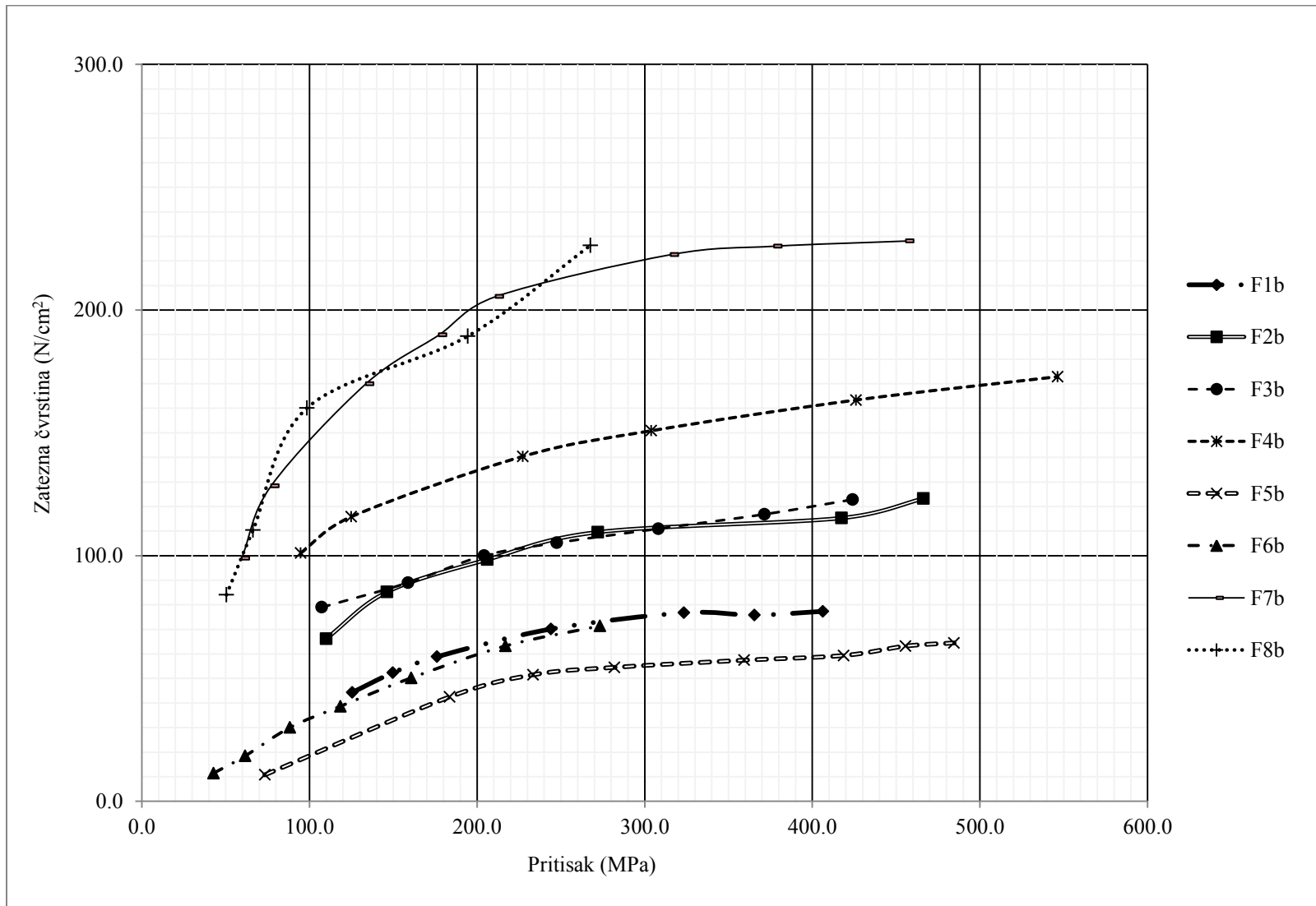
Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	5,8	42,8	3,50	3,81	719,0	5,49	13,18	5,00	0,75	0,96	25,6	74,7	13	11,4	1,36
	8,3	61,6	3,25	3,63	717,8	5,26	13,12	4,87	0,71	1,01	21,8	78,2	20	18,5	1,52
	12,0	88,3	3,00	3,51	725,3	5,16	13,15	4,84	0,70	1,04	19,8	80,2	32	30,0	1,62
	16,1	118,5	2,75	3,41	717,8	5,00	13,17	4,79	0,68	1,05	18,3	81,7	40	38,7	1,70
	21,8	160,8	2,50	3,34	717,5	4,92	13,14	4,74	0,67	1,08	16,7	83,3	51	50,2	1,79
	29,5	217,0	2,25	3,31	720,8	4,90	13,15	4,74	0,67	1,08	16,1	83,9	64	63,3	1,83
	36,9	273,3	2,00	3,20	716,7	4,83	13,11	4,69	0,65	1,10	14,8	85,2	71	71,4	1,91
43200	39,0	290,6	1,95	3,21	717,8	4,80	13,07	4,65	0,64	1,12	13,6	86,4	78	79,2	1,99
	28,9	215,3	2,25	3,28	718,6	4,86	13,08	4,68	0,65	1,10	14,7	85,3	66	66,1	1,92
	20,0	147,4	2,55	3,33	714,7	4,90	13,16	4,74	0,67	1,07	16,9	83,1	54	53,3	1,78
	14,5	107,3	2,85	3,46	723,3	5,07	13,10	4,78	0,68	1,06	18,0	82,0	39	37,4	1,72
	9,3	68,8	3,15	3,58	717,0	5,19	13,15	4,86	0,70	1,02	21,2	78,8	22	20,5	1,55

Tabela 3.45 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F7b

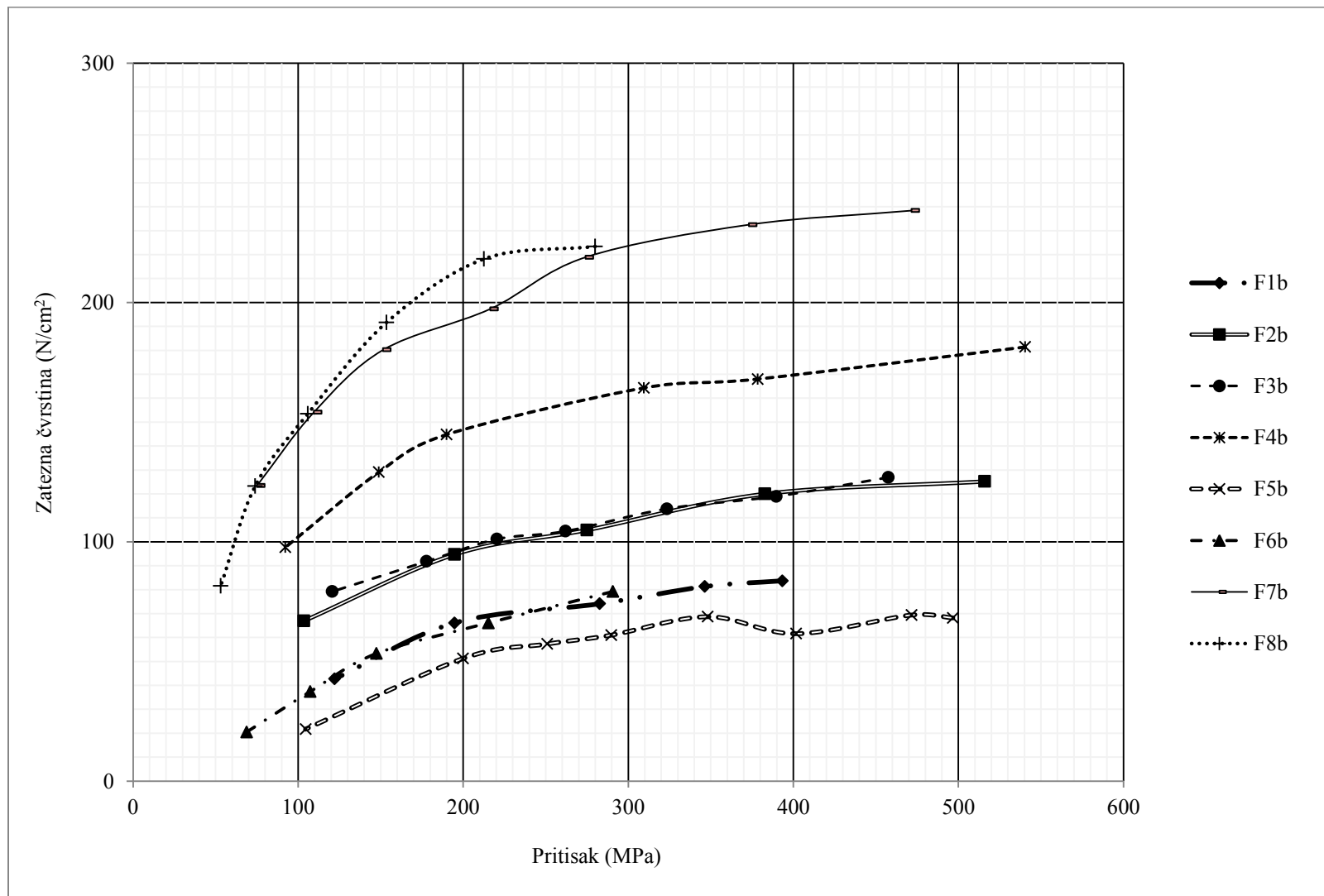
Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	4,7	59,5	3,30	3,62	358,0	4,23	10,04	2,92	0,33	1,07	18,4	81,6	66	99,0	1,69
	6,1	77,2	3,15	3,53	358,4	4,10	10,04	2,88	0,32	1,10	15,7	84,3	83	128,4	1,85
	10,5	133,7	2,85	3,37	356,5	3,93	10,01	2,81	0,31	1,15	12,0	88,0	105	170,0	2,12
	14,0	177,2	2,70	3,33	359,1	3,91	10,04	2,82	0,31	1,16	11,5	88,5	117	189,8	2,17
	16,6	211,2	2,55	3,24	355,6	3,84	10,01	2,78	0,30	1,18	10,2	89,8	124	205,5	2,28
	24,8	315,5	2,25	3,15	356,2	3,86	10,01	2,79	0,30	1,17	10,5	89,5	135	222,5	2,25
	29,8	377,3	2,10	3,11	356,8	3,85	10,03	2,79	0,30	1,17	10,5	89,5	137	226,0	2,26
	35,9	455,8	1,95	3,05	359,0	3,85	10,01	2,78	0,30	1,18	9,6	90,4	138	228,1	2,35
43200	37,1	471,7	1,95	3,03	360,1	3,79	10,01	2,76	0,30	1,21	7,8	92,2	142	238,4	2,55
	29,4	373,1	2,10	3,06	355,0	3,80	10,02	2,77	0,30	1,18	9,6	91,4	139	232,5	2,35
	21,5	274,1	2,40	3,24	356,7	3,87	10,00	2,78	0,30	1,17	10,4	89,3	133	218,9	2,26
	17,0	216,4	2,60	3,29	359,1	3,97	10,00	2,82	0,31	1,15	12,1	87,9	123	197,3	2,11
	11,9	151,5	2,80	3,36	357,6	3,99	10,01	2,83	0,31	1,14	13,1	86,9	113	180,2	2,03
	8,6	109,5	3,00	3,45	356,1	4,13	10,01	2,87	0,32	1,10	16,4	83,6	100	154,1	1,81
	5,9	75,1	3,20	3,55	359,5	4,16	10,04	2,90	0,33	1,09	16,7	83,3	81	123,5	1,79

Tabela 3.46 Parametri kompresije i karakteristike tableta formulacije F8b

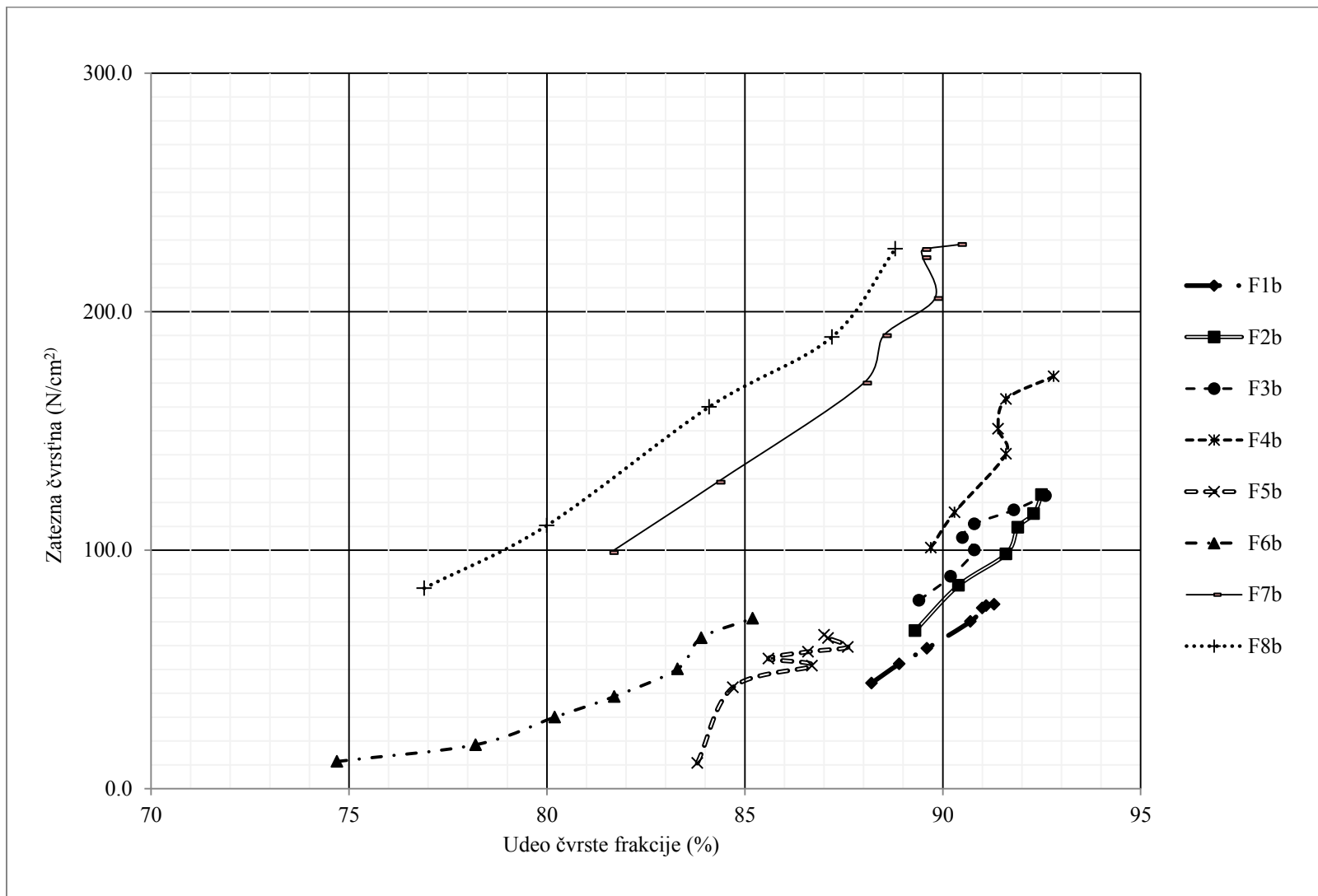
Simulirana brzina (tbl/h)	Sila kompresije (kN)	Pritisak kompresije (MPa)	Pozicija step motora (mm)	Minimalna distanca (mm)	Masa tablete (mg)	Debljina tablete (mm)	Dijametar tablete (mm)	Površina tablete (cm ²)	Zapremina tablete (cm ³)	Gustina tablete (g/cm ³)	Poroznost tablete (%)	Udeo čvrste frakcije (%)	Čvrstina tablete (N)	Zatezna čvrstina (N/cm ²)	Heckel-ov broj (ln 1/1-D)
64800	6,8	50,5	3,45	3,76	722,7	5,21	13,09	4,83	0,70	1,03	23,1	76,9	90	84,1	1,46
	8,9	66,3	3,15	3,58	718,2	4,99	13,07	4,73	0,67	1,07	20,0	80,0	113	110,4	1,61
	13,2	98,5	2,85	3,42	723,0	4,78	13,07	4,64	0,64	1,13	15,9	84,1	157	160,1	1,84
	26,0	194,4	2,25	3,20	725,4	4,64	13,05	4,58	0,62	1,17	12,8	87,2	180	189,3	2,05
	35,8	267,6	1,95	3,17	721,7	4,53	13,05	4,53	0,61	1,19	11,2	88,8	210	226,3	2,19
43200	37,4	279,9	1,90	3,10	720,5	4,50	13,05	4,52	0,60	1,20	10,7	89,3	206	223,4	2,23
	28,4	212,6	2,20	3,21	720,2	4,54	13,05	4,53	0,61	1,19	11,5	88,5	203	218,2	2,16
	20,5	153,5	2,50	3,29	724,4	4,61	13,05	4,56	0,62	1,18	12,4	87,6	181	191,6	2,09
	14,2	105,9	2,80	3,39	721,7	4,73	13,07	4,62	0,63	1,14	15,2	84,8	149	153,5	1,89
	9,9	74,0	3,10	3,56	722,8	4,94	13,07	4,71	0,66	1,09	18,7	81,3	125	123,3	1,68
	7,1	53,1	3,40	3,75	721,0	5,19	13,08	4,82	0,70	1,03	22,9	77,1	87	81,6	1,47



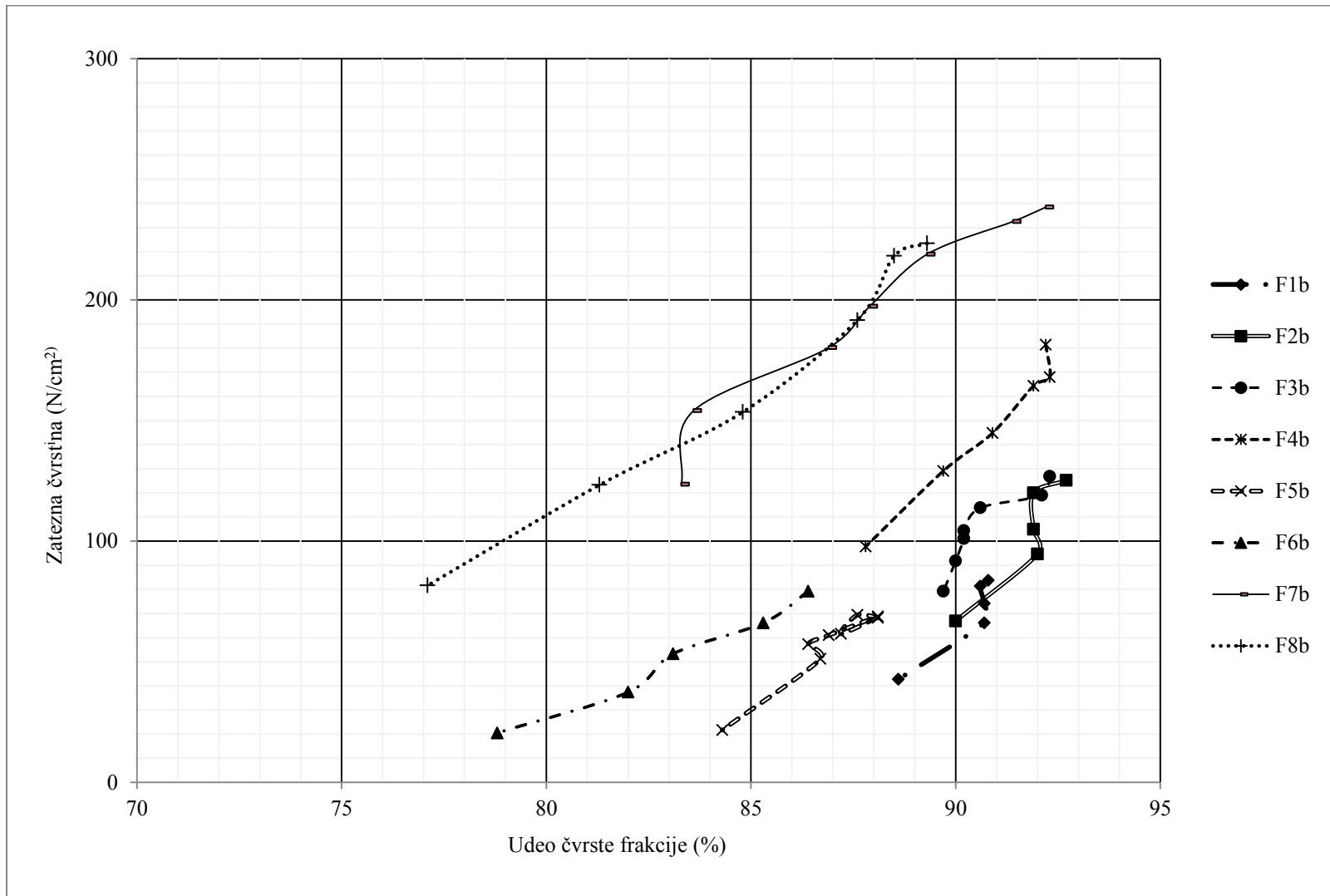
Slika 3.30 Profil tabletabilnosti formulacija F1b – F8b na simuliranoj brzini 64800 tbl/h



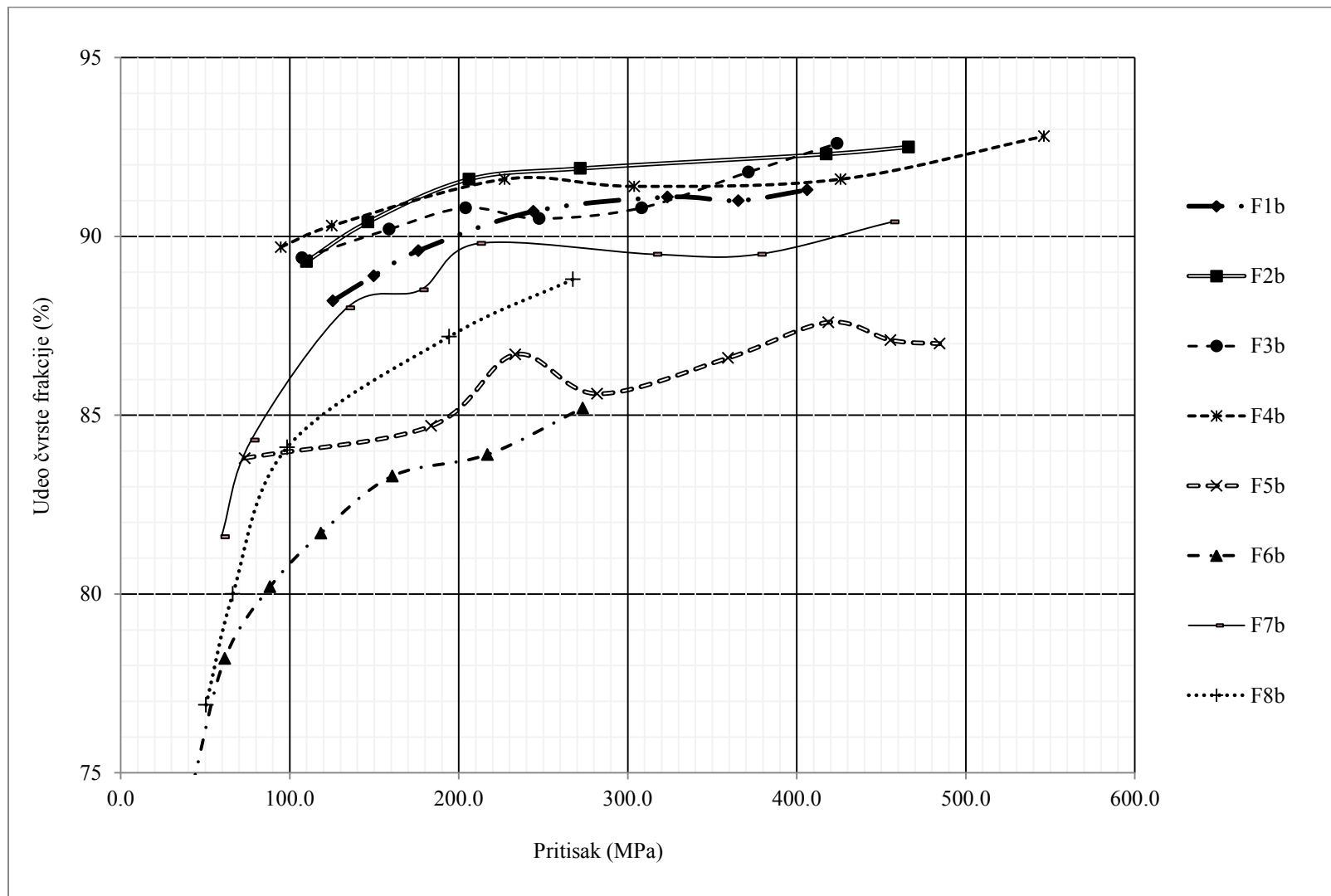
Slika 3.31 Profil tabletabilnosti formulacija F1b – F8b na simuliranoj brzini 43200 tbl/h



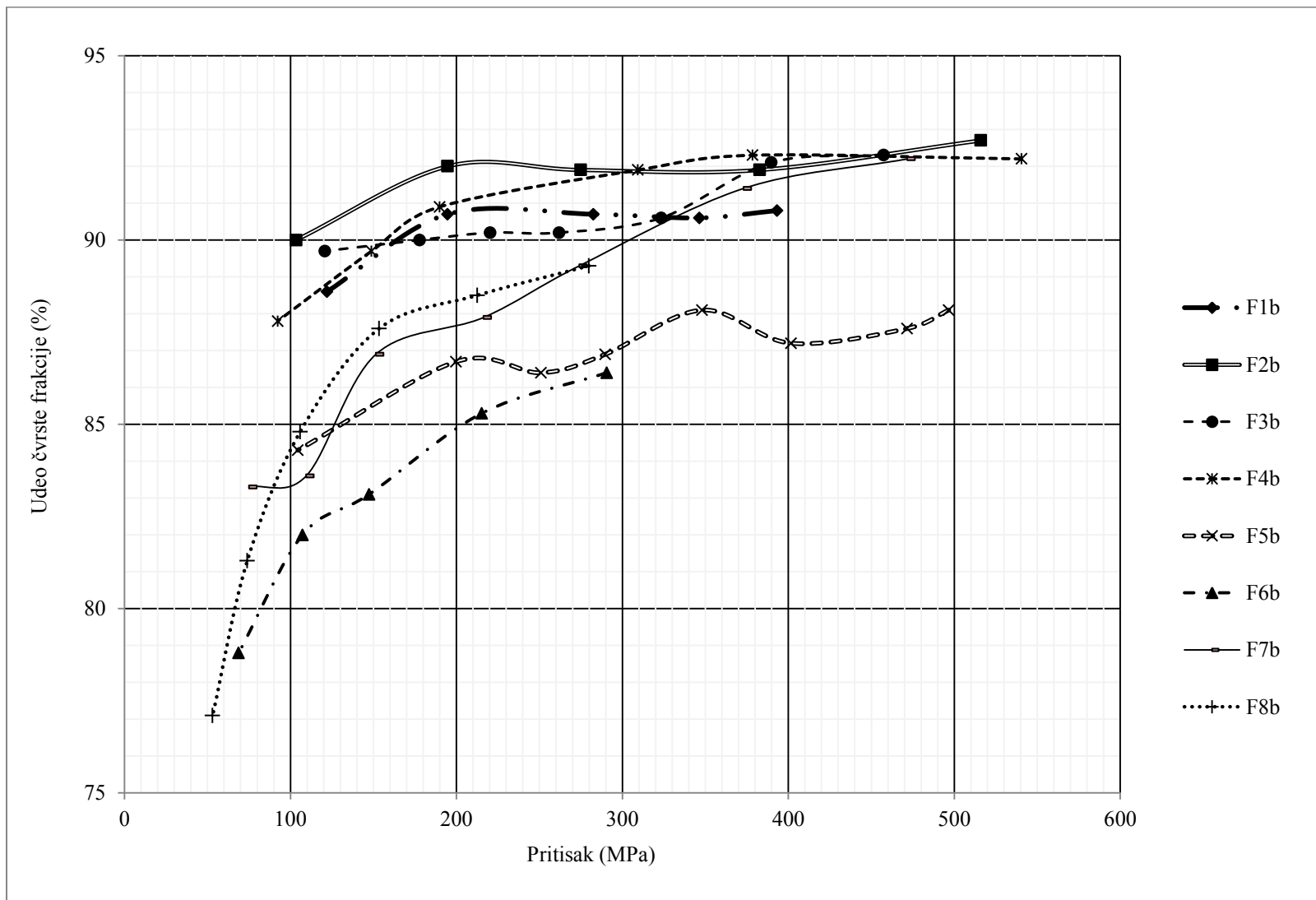
Slika 3.32 Profil kompaktilnosti formulacija F1b – F8b na simuliranoj brzini 64800 tbi/h



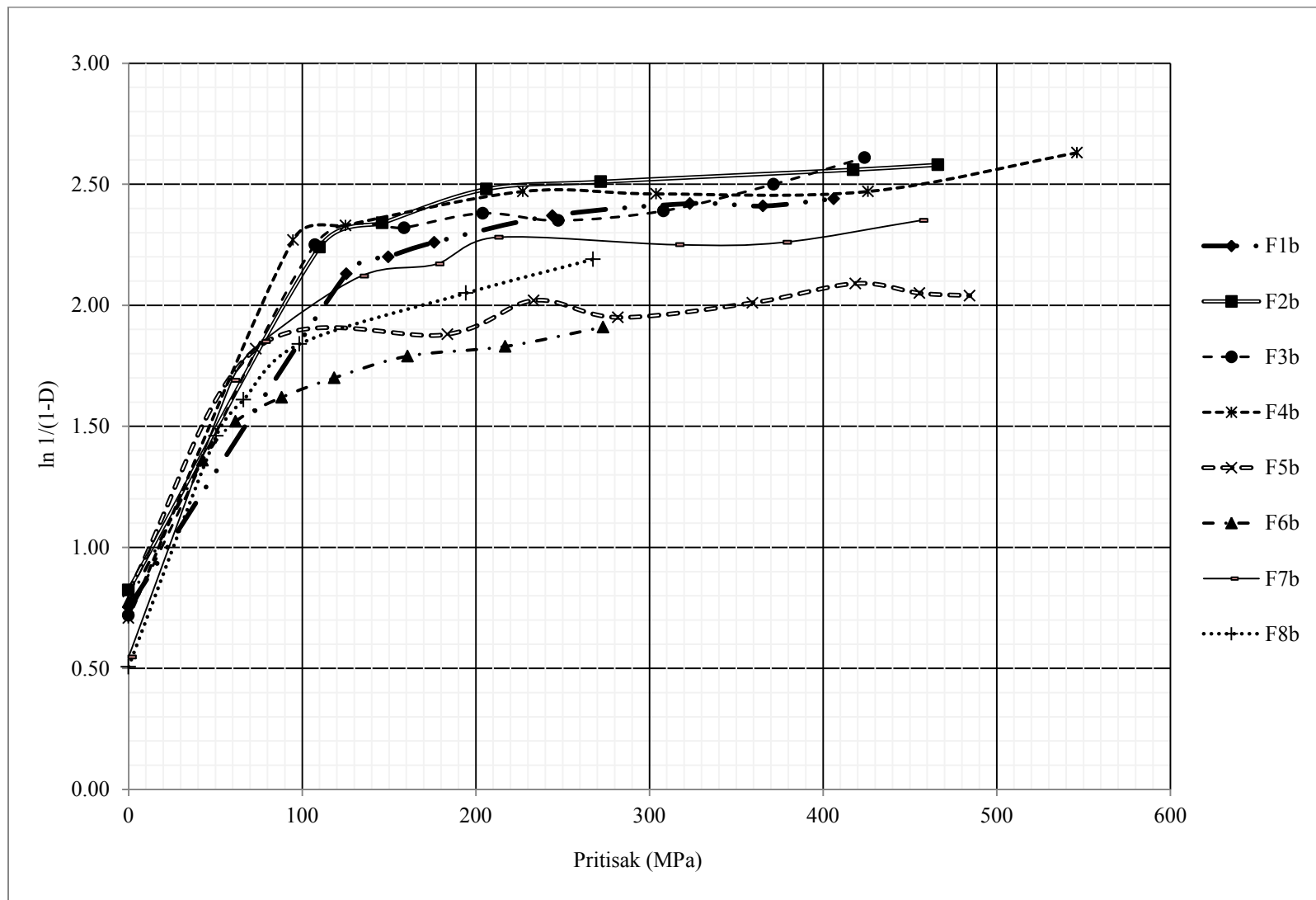
Slika 3.33 Profil kompaktilnosti formulacija F1b – F8b na simuliranoj brzini 43200 tbi/h



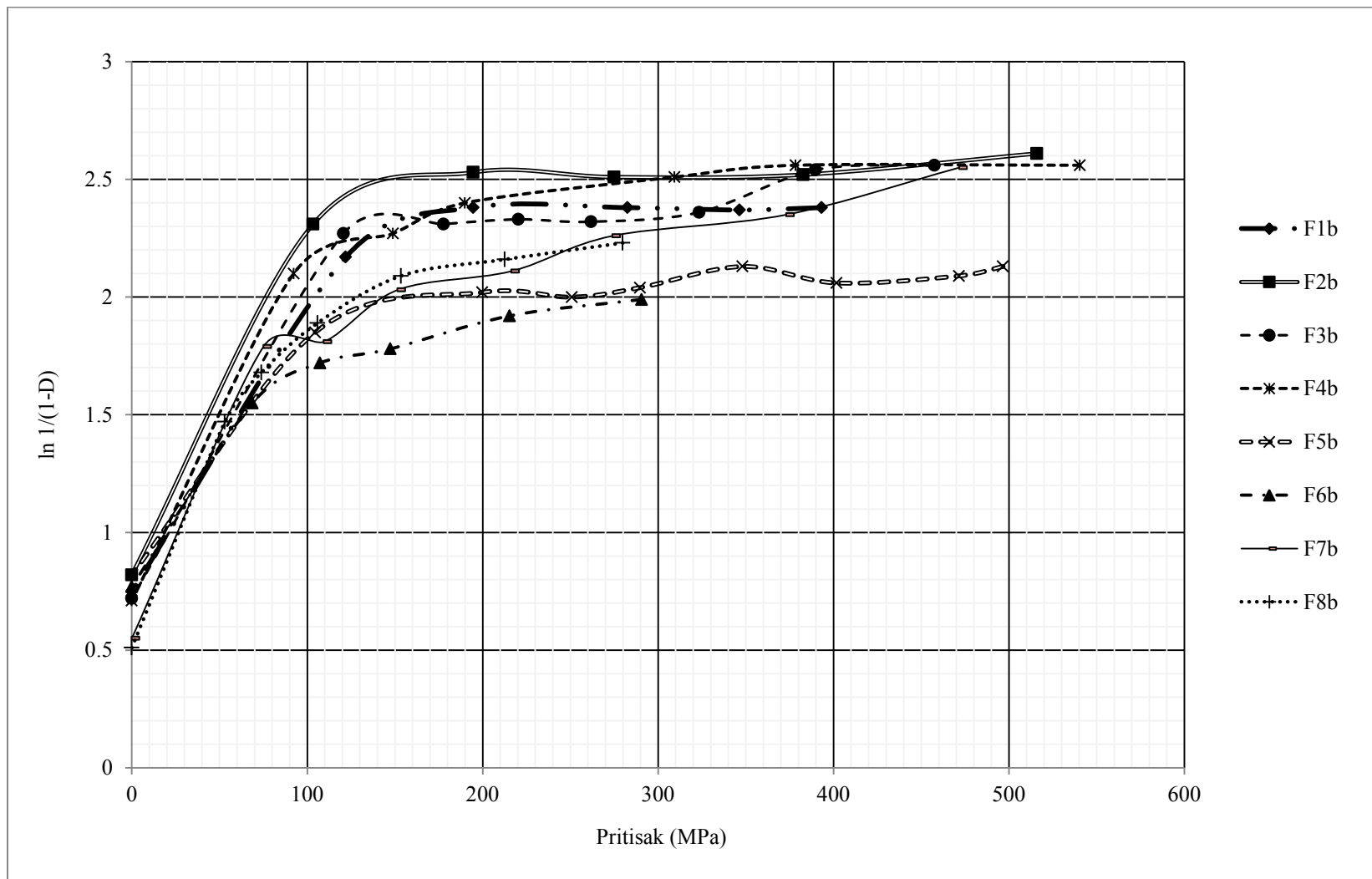
Slika 3.34 Profil kompresibilnosti formulacija F1b – F8b na simuliranoj brzini 64800 tbi/h



Slika 3.35 Profil kompresibilnosti formulacija F1b – F8b na simuliranoj brzini 43200 tbi/h



Slika 3.36 Heckel-ov dijagram formulacija F1b – F8b na simuliranoj brzini 64800 tbi/h



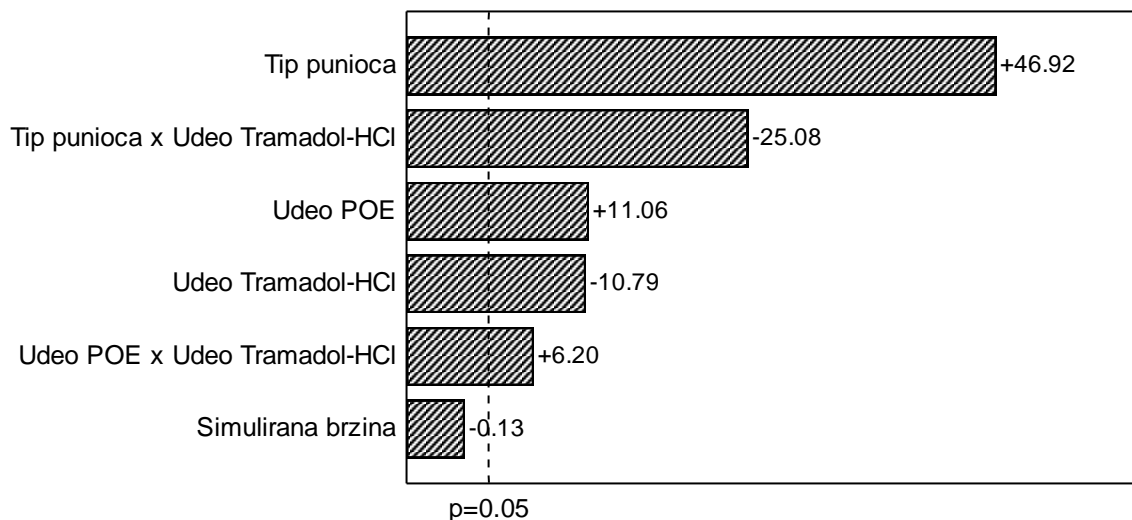
Slika 3.37 Heckel-ov dijagram formulacija F1b – F8b na simuliranoj brzini 43200 tbl/h

Kod formulacija matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl sa POE kao matriks polimerom postoje vrlo blago izraženi prevoji u profilu tabletabilnosti u oblasti pritiska kompresije 150 – 200 MPa. Nešto izraženije razlike nagiba postoje kod formulacija sa visokim udelom MCC, F7b i F8b (45,7% i 35,7%), dok su kod ostalih jedva uočljivi. Vrednosti zatezne čvrstine su prilično niske za sve formulacije osim onih u kojima je MCC prisutan u visokoj koncentraciji bez obzira na udeo čvrste frakcije, a može se videti da se povećanjem udela čvrste frakcije kod svih formulacija, osim F7b i F8b, ne dobija značajno povećanje zatezne čvrstine. Stoga se prisustvo tipa kompaktilnog punioca, potencirano njegovim visokim udelom, može smatrati vrlo bitnim za fizička svojstva smeše praškova, odnosno mehaničke karakteristike tableta. Slično ponašanje formulacija detektovano je i kod formulacija sa ostala dva ispitivana matriks polimera. Obzirom na visoku kompresibilnost većine smeša u formulacijama matriks tableta sa POE, kod svih formulacija osim F7b i F8b se dostiže plato sa pritiskom do 100 MPa. Malo povećanje udela čvrste frakcije, koje se postiže daljim povećanjem pritiska kompresije, kao i vrlo niske zatezne čvrstine u opsezima visokog udela čvrste frakcije, ukazuju na to da se kod formulacija matriks tableta tramadol-HCl sa POE kao matriks polimerom pored lošijih mehaničkih karakteristika mogu očekivati i izražene tendencije za kaping i laminaciju. Krive Heckel-dijagrama na niskim vrednostima pritiska (~100 MPa) postižu plato vrednosti tako da su elastična svojstva ovih praškova evidentna. Kao i kod formulacija sa HPMC i HPC analiza efekata ispitivanih formulacijskih faktora u skladu sa eksperimentalnim dizajnom prikazanim u tabeli 3.11 izvršena je u odnosu na zateznu čvrstinu na niskom i visokom pritisku kompresije, 120 MPa i 250 MPa. U tabeli 3.47 dati su faktori, vrednosti faktora i zatezna čvrstina očitana sa grafika tabletabilnosti za simulirane brzine 64800 tbl./h i 43200 tbl./h.

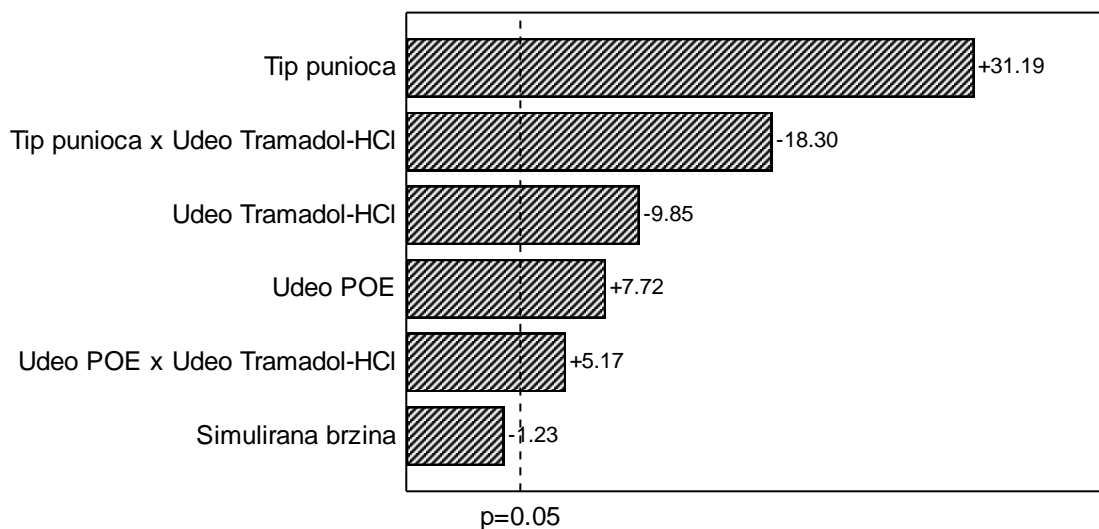
Tabela 3.47 Zatezne čvrstine različitih formulacija matiks tableta tramadol-HCl sa POE (F1b – F8b) na pritiscima kompresije 120 i 250 MPa

Formulacija	X1 Udeo POE (%)	X2 Tip punioca	X3 Udeo tramadol- HCl (%)	X4			
				Simulirana brzina mašine za tabletiranje			
				64800 tbl./h		43200 tbl./h	
				Pritisak kompresije			
				120 MPa	250 MPa	120 MPa	250 MPa
Zatezna čvrstina (N/cm ²)							
F1b	25	Starch 1500	55,6	44	71	41	72
F2b	35	Starch 1500	55,6	71	107	72	102
F3b	25	MCC	55,6	82	105	78	104
F4b	35	MCC	55,6	115	145	115	155
F5b	25	Starch 1500	27,8	25	53	25	57
F6b	35	Starch 1500	27,8	30	68	42	71
F7b	25	MCC	27,8	160	212	161	213
F8b	35	MCC	27,8	170	205	165	222

Na slikama 3.38 i 3.39 dati su Pareto dijagrami intenziteta efekata ispitivanih faktora u modelu sa interakcijama drugog reda za pritiske kompresije 120 i 250 MPa. Modeli su kreirani tako da su iz modela isključene interakcije drugog reda bez statističkog značaja.



Slika 3.38 Pareto dijagram intenziteta efekata faktora sa značajnim interakcijama drugog reda za pritisak kompresije 120 MPa



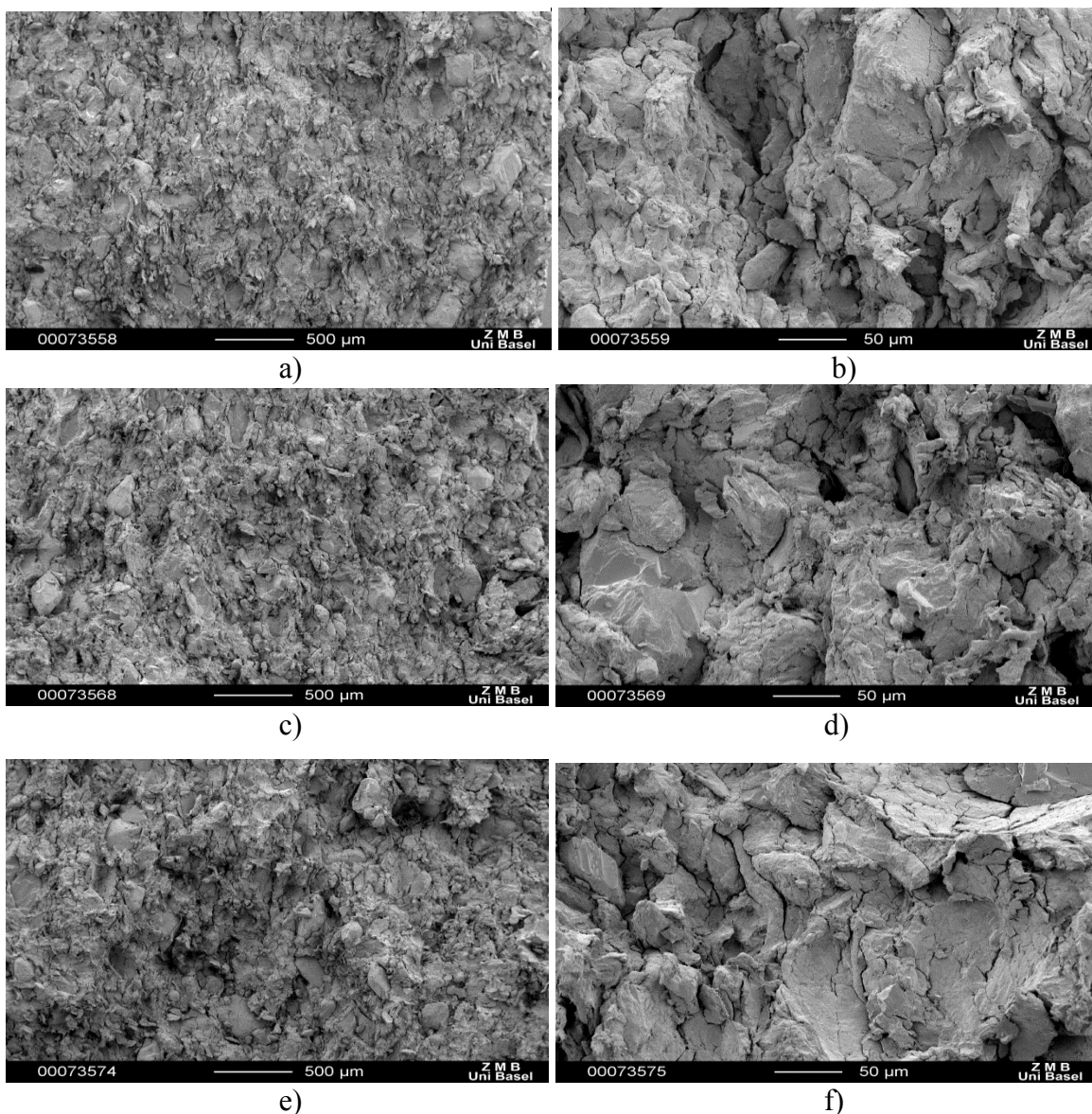
Slika 3.39 Pareto dijagram intenziteta efekata faktora sa značajnim interakcijama drugog reda za pritisak kompresije 250 MPa

Kao i kod formulacija sa ostalim polimerima tip punioca ima najkritičniji uticaj na zateznu čvrstinu tableta pri ispitivanim pritiscima kompresije. Kompresibilni i kompaktilni MCC PH 102 je superioran u odnosu na Starch 1500 u pogledu mehaničkih karakteristika tableta koje se dobijaju. Od ostalih ispitivanih faktora simulirana brzina nema značajan uticaj na ispitivanim vrednostima dok sa povećanjem udela tramadol-HCl u formulaciji opada zatezna čvrstina tableta, a sa povećanjem udela POE zatezna čvrstina tableta raste. Upotreba Starch 1500 kao punioca potencira negativan uticaj povećanja udela tramadol-HCl u formulaciji, kao i kod ostalih polimera, a interakcija udela POE i udela tramadol-HCl ima takođe statistički značajan efekat. Uticaj svih faktora je više izražen na manjem pritisku kompresije za razliku od formulacija gde su HPMC i HPC korišćeni kao polimeri. Plato oblasti profila tabletabilnosti su na приметно nižim vrednostima u odnosu na analogne formulacije sa ostala dva ispitivana polimera i to kod svih formulacija u eksperimentalnom dizajnu. Iz profila kompaktilnosti se može videti da su svojstva analognih formulacija sa POE kao matriks polimerom značajno inferiorna u pogledu mehaničkih karakteristika u odnosu na matriks tablete sa ostalim ispitivanim polimerima. Profili kompaktilnosti i tabletabilnosti obuhvataju vrlo uske oblasti udela čvrste frakcije i niske vrednosti zatezne čvrstine što ukazuje na vrlo malu robusnost formulacija u pogledu

dobijanja tableta zadovoljavajućih mehaničkih karakteristika. Ovakav trend se ne primećuje kod formulacija matriks tableta sa formulacijama sa ostalim ispitivanim matriks polimerima u ispitivanim opsezima udela u formulaciji. Slično kao kod formulacija sa HPMC i HPC primena kompaktilnog punioca MCC u visokom udelu (45,7% i 35,7%) poboljšava mehaničke karakteristike tableta. Formulacije sa visokim udelom punioca Starch 1500 (45,7% i 35,7%) kao i kod formulacija sa HPMC i HPC imaju nešto višu poroznost u odnosu na ostale verovatno zbog dominantnog efekta visoke koncentracije Starch 1500 i njegovih elastičnih svojstava. Niži nagibi profila kompresibilnosti i krivih Heckel-ovih dijagrama u oblastima niskog pritiska kompresije dodatno potvrđuju navedeni zaključak. Niža zatezna čvrstina matriks tableta formulisanih sa POE u odnosu na tablete sa HPC i HPMC verovatno je posledica fizičkih karakteristika POE. Veličina i oblik čestica POE, približno sfernog oblika, i razlika u odnosu na filamentoznu strukturu derivata celuloze, dovodi posledično do manjih interpartikularnih interakcija, a i intenzitet privlačnih sila između čestica je niži zbog prirode materijala.

3.2.4 Skenirajuća elektronska mikroskopija tableta

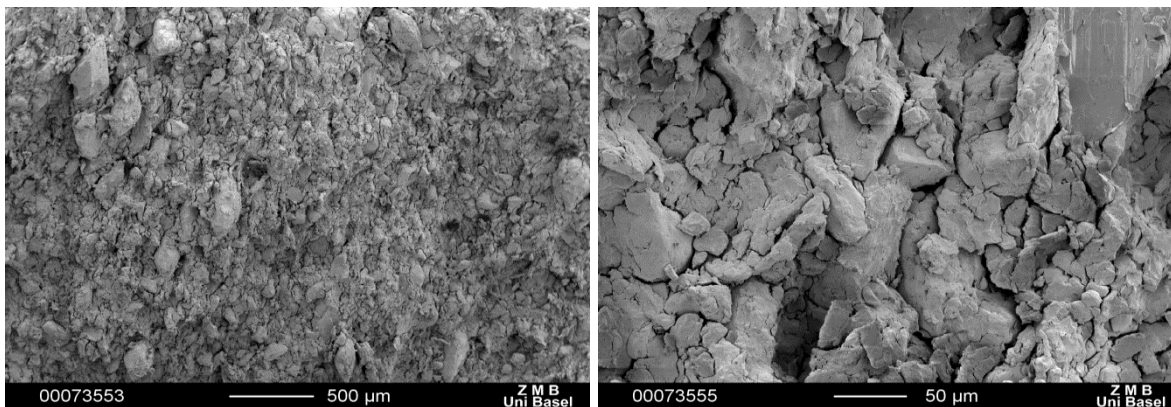
Na slici 3.40 prikazani su SEM preloma tableta formulacija F7, F7a i F7b, u kojima su korišćeni različiti polimeri, HPMC, HPC i POE, u udelu od 25%, kao punilac je korišćena mikrokristalna celuloza (MCC), čiji je udeo u formulaciji je bio 45,7%, dok je udeo lekovite supstance, tramadol-HCl bio 27,8%.



Slika 3.40 SEM preloma tableta formulacija F7 (HPMC), a) uvećanje 35 puta, b) uvećanje 300 puta; F7a (HPC) c) uvećanje 35 puta, b) uvećanje 300 puta i F7b (POE), e) uvećanje 35 puta, f) uvećanje 300 puta

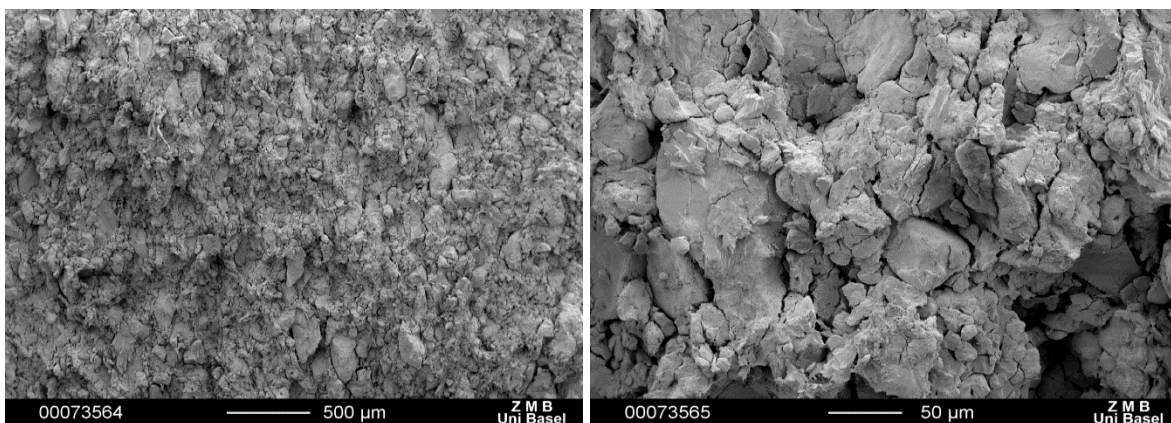
Sa slika se mogu identifikovati intaktne čestice lekovite supstance (krupna, ekvantna struktura), kao i filamentozne strukture celuloznih derivata. Budući da u formulacijama dominira po udelu MCC sa slika se ne može videti jasna razlika između tableta sa različitim polimerima iako postoji velika razlika u obliku čestica polimera koji su derivati celuloze, HPMC i HPC, u odnosu na POE. Budući da su tablete komprimovane pri pritisku kompresije od ~150 MPa vide se interpartikularne šupljine zbog umereno porozne strukture tableta. Evidentno je da su redukcija poroznosti i interpartikularne privlačne sile koje deluju na maloj distanci između čestica dominantni mehanizmi stvaranja tablete kao koherentnog čestičnog agregata. Na slikama nije identifikovana fragmentacija čestica niti fizičko stapanje i formiranje čvrstih veza jer se gotovo intaktne strukture mogu identifikovati. Sa slika se može identifikovati da dolazi do plastične deformacije čestica jer je struktura filamentoznih čestica zadržana u vrlo zbijenom obliku.

Na slici 3.41 prikazane su SEM mikrografije preloma tableta formulacija F5, F5a i F5b u kojima je korišćen Starch 1500 kao punilac, sa udelom 45,7%, kao i polimeri HPMC, HPC i POE u udelu od 25% u odgovarajućoj formulaciji, dok je udeo lekovite supstance, tramadol-HCl, 27,8%. Na slici se jasno mogu identifikovati intaktne čestice iako je korišćen viši pritisak kompresije, ~300 MPa, tako da ne dolazi do fragmentacije čestica. Budući da se mogu jasno identifikovati velike interpartikularne kavernoze šupljine, pri primeni visokog pritiska kompresije (~300 MPa) ne dolazi do velike redukcije poroznosti. Čestice punioca su sferične tako da se ne identifikuju interlokiranja sa ostalim česticama već postoji jasno razgraničenje kao i prisustvo manjih i većih pora. Čestice tramadol-HCl se jasno vide zbog veličine čestica dok se filamentozna struktura čestica derivata celuloze, HPMC i HPC može identifikovati u ovim tabletama ali ne dominira kao kod formulacija F7, F7a i F7b u kojima je bio prisutan veliki udeo celuloznog punioca filamentozne strukture u formulaciji (MCC). Obzirom na to da je u formulaciji F5b korišćen POE koji nema filamentoznu strukturu već sferičnu, gustina pakovanja čestica je najmanja što se vizuelno može i identifikovati sa SEM. Tablete sa POE imaju najmanju zateznu čvrstinu tako da se jasno vidi da je uzrok maloj zateznoj čvrstini u prirodi interakcije između čestica u tableti.



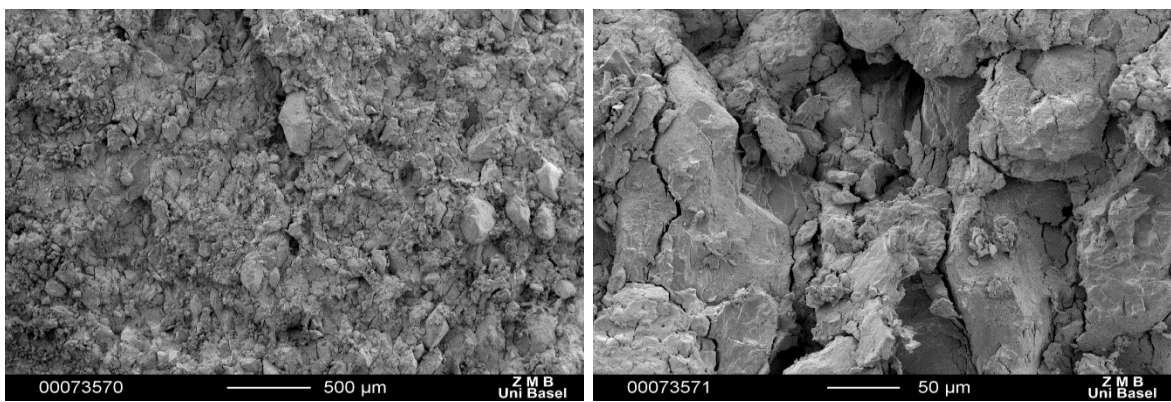
a)

b)



c)

d)



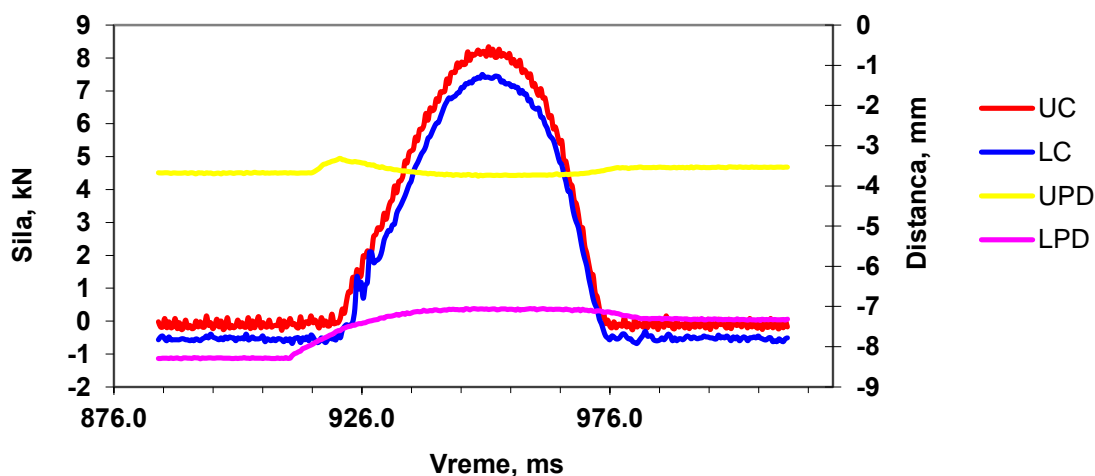
e)

f)

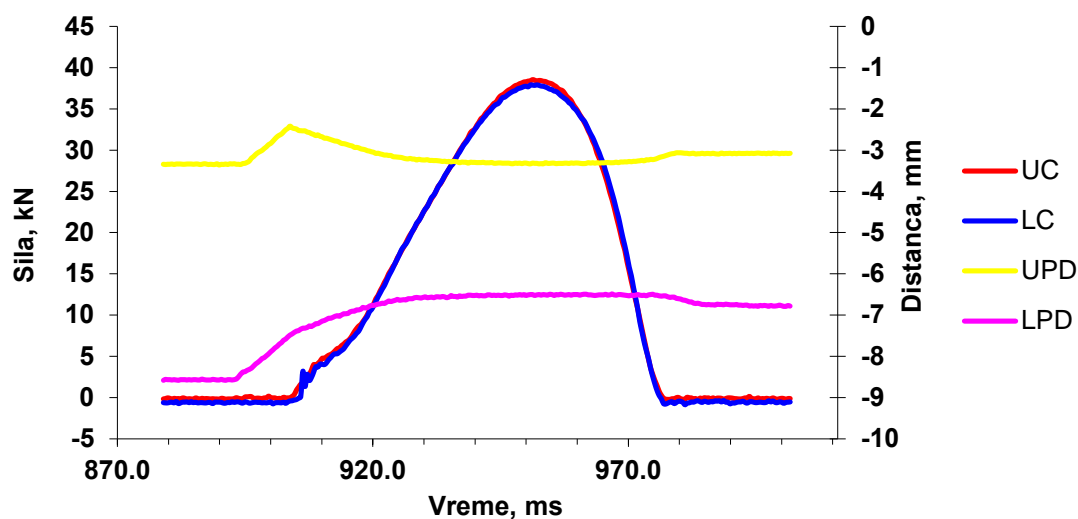
Slika 3.41 SEM preloma tableta formulacija F5 (HPMC) a) uvećanje 35 puta, b) uvećanje 300 puta; F5a (HPC) c) uvećanje 35 puta, b) uvećanje 300 puta i F5b (POE) e) uvećanje 35 puta, f) uvećanje 300 puta

3.2.5 Karakterizacija procesa kompresije matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl formulacije sa različitim polimerima

Zahvaljujući instrumentaciji simulatora kompaktiranja i frekventnom beleženju mernog signala sa instrumenata analizirani su profili kompresije i distance alata u funkciji vremena, kao i sila kompresije u funkciji distance u cilju karakterizacije procesa kompresije i materijala. Različiti profili kompresije iskorišćeni su za identifikaciju vremena prenošenja kompresije, odnosno, kontaktnog vremena, vremena zadržavanja alata u minimalnoj distanci („dwell time“) i vremena spuštanja i dizanja alata u toku kompresije. Na slikama 3.42 i 3.43 prikazani su dijagrami kompresije, sila kompresije i distanca u funkciji vremena za nisku i visoku silu kompresije pri simuliranoj brzini 64800 tableta/h za tablet presu Korsch PH336. Crvenom bojom na dijagramima prikazana je sila kompresije u kN na gornjem alatu (UC, eng. „upper compression“), plavom bojom sila kompresije na donjem alatu (LC, eng. „lower compression“), žutom bojom prikazana je distanca gornjeg, a ljubičastom distanca donjeg alata u mm (UPD, eng. „upper punch distance“, LPD, eng. „lower punch distance“).

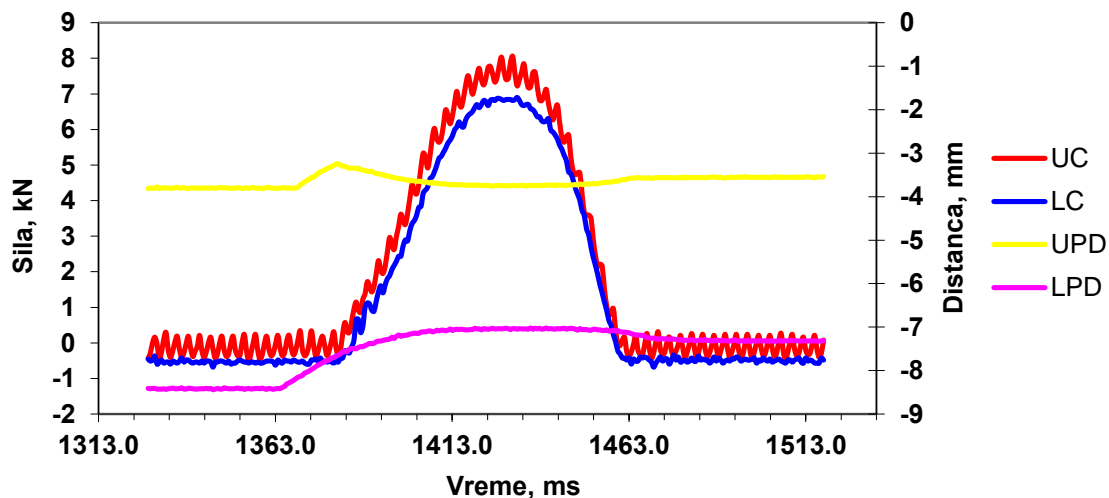


Slika 3.42 Profil kompresije na niskoj sili kompresije sa EuB alatom dijametra pečata 7 mm za simuliranu brzinu 64800 tbl./h

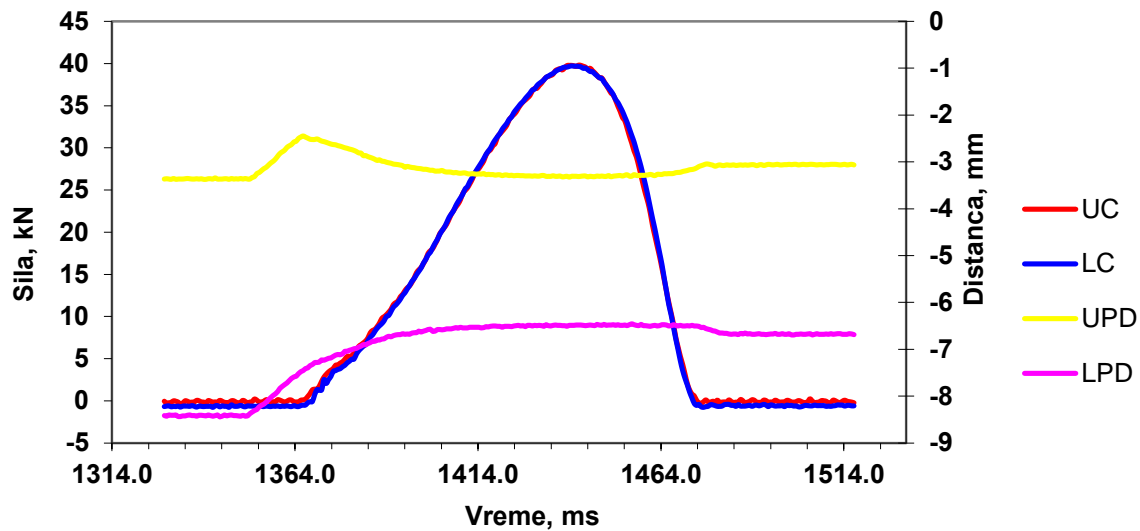


Slika 3.43 Profil kompresije na visokoj sili kompresije sa EuB alatom dijametra pečata 13 mm za simuliranu brzinu 64800 tbl./h

Sa grafika se mogu uočiti sve faze kojima se može vršiti karakterizacija kompresione faze. Kompresioni profili za simuliranu brzinu 43200 tableta/h za tablet-presu Korsch 336 za nisku i visoku silu kompresije prikazani su na slikama 3.44 i 3.45.



Slika 3.44 Profil kompresije na niskoj sili kompresije sa EuB alatom dijametra pečata 7 mm za simuliranu brzinu 43200 tbl./h



Slika 3.45 Profil kompresije na visokoj sili kompresije sa EuB alatom dijametra pečata 13 mm za simuliranu brzinu 43200 tbl/h

Visoka frekvencija merenja (~2380 Hz za izabranu simuliranu brzinu 64800 tbl/h i ~1580 Hz za izabranu simuliranu brzinu 43200 tbl/h) omogućava ekstrapolaciju kritičnih vremena kompresionog profila koja se vrši pomoću programa simulatora kompaktiranja. Analizom faza kod kompresionih ciklusa, vremena kontakta, faze spuštanja i dizanja alata kao i vremena zadržavanja alata („dwell time“) možemo ustanoviti da pored simulirane brzine, kojom se najviše utiče na vreme kontakta, na vreme zadržavanja alata kao i na ostale faze u kompresionom ciklusu utiču i mnogi drugi faktori:

- karakteristike praška koji se komprimuje
- dimenzije pečata alata, odnosno otvora matrice
- sila kompresije
- pritisak kompresije
- karakteristike uređaja - dimenzije valjaka, deformacija i elastičnost
- visina i volumen stuba praška u matrici
- intenzitet primenjenog pretpritiska
- specifikacija/ standard alata - korišćenjem alata sa većom „glavom“, EuD, i većim zaravnjenim delom glave, TSM oblik glave u odnosu na Euronorm oblik, može se povećavati vreme kontakta i vreme zadržavanja alata.

U tabeli 3.48 prikazana su vremena kompresionih profila za sve formulacije matriks tableta sa tramadol-HCl sa HPMC kao matriks polimerom F1 – F8 u skladu sa eksperimentalnim dizajnom u tabeli 3.11 za obe simulirane brzine. Prikazane su vrednosti za minimalnu, maksimalnu ispitivanu silu kompresije i silu kompresije koja odgovara pritisku od oko 200 MPa. Analogno formulacijama matriks tableta u kojima je korišćen HPMC kao polimer, u tabelama 3.49 i 3.50 prikazane su karakteristike kompresionih profila za formulacije matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl sa matriks polimerima HPC (F1a – F8a) i POE (F1b – F8b) u skladu sa istim eksperimentalnim dizajnom iz tabele 3.11.

Tabela 3.48 Parametri kompresije formulacija tramadol-HCl matriks tableta sa HPMC

Formulacija	Dijametar matrice	Simulirana brzina	Sila kompresije	Pozicija step motora	Minimalna distanca	Efektivno vreme prenošenja kompresije	Efektivno vreme spuštanja alata	Efektivno vreme zadržavanja alata	Efektivno vreme dizanja alata
	mm								
F1	10	64800	7,7	3,20	3,54	51,3	14,3	15,1	21,9
			11,8	3,00	3,58	51,8	14,3	16,0	21,5
			36,5	2,00	3,17	62,3	15,6	18,1	28,6
		43200	38,8	2,00	3,20	90,5	20,9	24,7	44,9
			11,4	3,00	3,55	75,3	20,9	22,8	31,6
			7,9	3,20	3,65	74,0	21,5	23,4	29,1
F2	7	64800	2,7	3,70	3,61	46,8	20,2	2,5	24,0
			5,4	3,30	3,38	46,6	13,0	16,4	17,2
			18,6	2,55	3,03	55,2	15,2	17,3	22,8
		43200	19,5	2,55	3,08	82,0	35,3	24,6	35,3
			4,8	3,25	3,34	68,1	20,2	23,3	24,6
			3,0	3,50	3,43	63,7	25,2	19,6	25,2
F3	10	64800	4,6	3,50	3,80	47,6	15,2	16,0	16,4
			10,7	3,00	3,54	52,2	13,9	16,0	22,3
			29,7	2,25	3,13	60,7	15,6	17,7	27,4
		43200	32,0	2,25	3,17	89,0	21,5	23,3	44,2
			11,3	3,00	3,55	77,6	20,8	22,7	34,1
			5,3	3,50	3,85	70,0	24,6	14,5	30,9
F4	7	64800	3,6	3,50	3,51	46,2	12,6	17,6	16,0
			5,4	3,30	3,40	52,1	13,9	16,4	21,9
			18,9	2,55	2,87	55,5	14,7	18,1	22,7
		43200	18,7	2,60	2,80	81,4	21,5	24,6	21,5
			5,9	3,30	3,31	71,3	18,3	22,7	30,3
			3,6	3,50	3,39	67,5	18,3	16,4	18,3
F5	10	64800	5,5	3,30	3,62	50,1	17,7	10,9	21,5
			11,5	2,80	3,34	52,6	14,7	16,0	21,9
			35,3	1,90	3,09	62,7	16,0	17,2	29,5
		43200	34,7	1,90	3,01	90,2	21,5	22,7	46,1
			12,0	2,80	3,33	78,9	22,1	20,8	36,0
			7,3	3,10	3,50	75,7	22,7	20,8	32,2
F6	13	64800	6,2	3,50	3,91	51,3	14,3	17,6	19,3
			16,5	2,70	3,39	56,7	14,3	18,5	24,0
			40,1	1,80	3,15	64,7	14,3	18,1	32,4
		43200	39,7	1,80	3,15	93,6	19,6	23,4	50,6
			16,4	2,70	3,39	81,0	19,6	24,7	36,7
			8,7	3,30	3,72	75,3	20,9	24,0	30,4
F7	10	64800	2,9	3,75	3,96	52,1	18,1	13,9	20,2
			9,8	2,85	3,32	53,8	13,5	17,2	23,1
			32,5	1,95	2,96	63,5	15,1	18,1	30,3
		43200	33,0	1,95	2,92	90,9	21,5	22,7	46,7
			9,5	2,85	3,34	78,9	20,8	20,2	37,9
			2,9	3,75	3,96	73,2	29,7	5,0	38,5
F8	13	64800	8,2	3,30	3,74	51,3	13,9	19,3	18,1
			18,7	2,55	3,30	58,4	13,0	18,5	26,9
			38,5	1,80	3,07	66,0	14,3	17,6	34,0
		43200	39,8	1,80	3,09	95,5	19,0	24,0	52,5
			16,0	2,70	3,39	84,1	21,5	23,4	39,2
			8,2	3,30	3,71	74,6	22,1	22,1	30,4

Tabela 3.49 Parametri kompresije formulacija tramadol-HCl matriks tableta sa HPC

Formulacija	Dijametar matrice	Simulirana brzina	Sila kompresije	Pozicija step motora	Minimalna distanca	Efektivno vreme prenošenja kompresije	Efektivno vreme spuštanja alata	Efektivno vreme zadržavanja alata	Efektivno vreme dizanja alata
	mm								
F1a	10	64800	5,3	3,40	3,72	45,4	13,0	18,1	14,3
			11,3	3,00	3,56	50,8	13,5	15,1	22,3
			34,1	2,20	3,14	60,5	16,0	18,1	26,5
		43200	33,8	2,20	3,11	87,3	21,5	24,7	41,1
			12,0	3,00	3,55	74,0	21,5	19,0	33,5
			5,7	3,40	3,72	67,7	20,2	22,1	25,3
F2a	7	64800	3,2	3,50	3,34	43,7	12,6	15,1	16,0
			4,6	3,30	3,37	45,0	12,6	16,4	16,0
			21,8	2,55	2,93	55,9	15,6	19,3	21,0
		43200	20,5	2,60	2,93	79,7	22,1	23,4	34,2
			5,2	3,35	3,29	67,7	23,4	14,5	29,7
			3,8	3,50	3,35	66,4	19,6	20,2	26,6
F3a	10	64800	4,5	3,50	3,81	44,5	13,5	17,6	13,5
			11,6	3,00	3,56	51,3	13,5	16,4	21,4
			39,2	2,00	3,03	61,8	15,6	18,5	27,7
		43200	39,6	2,00	3,00	88,2	20,8	24,6	42,8
			12,3	3,00	3,58	73,7	20,8	20,8	32,1
			4,5	3,50	3,80	64,9	27,7	12,0	25,2
F4a	7	64800	3,8	3,40	3,42	43,3	13,9	13,4	16,0
			6,5	3,20	3,33	46,6	12,6	14,7	19,3
			19,0	2,60	2,93	54,2	14,7	18,5	21,0
		43200	20,8	2,60	2,88	81,0	22,1	25,3	33,5
			7,2	3,20	3,23	68,9	20,9	18,3	29,7
			4,7	3,40	3,36	64,5	23,4	12,0	29,1
F5a	10	64800	6,3	3,20	3,58	48,3	14,3	15,5	18,5
			12,4	2,80	3,39	52,5	14,7	16,4	21,4
			39,8	1,80	3,16	62,6	15,6	18,9	28,2
		43200	40,9	1,80	2,89	90,5	20,9	24,7	44,9
			11,7	2,80	3,36	77,2	22,1	20,9	34,2
			7,3	3,05	3,46	74,0	20,2	22,8	31,0
F6a	13	64800	7,1	3,30	3,68	48,3	14,3	16,0	18,1
			17,1	2,70	3,38	54,6	13,5	18,5	22,7
			40,1	1,90	3,17	62,2	14,7	18,1	29,4
		43200	39,9	1,95	3,23	88,2	19,5	23,3	45,3
			16,8	2,70	3,40	76,8	19,5	23,9	33,4
			7,9	3,20	3,61	73,7	22,0	20,8	30,9
F7a	10	64800	3,5	3,50	3,76	45,0	15,1	15,1	14,7
			8,6	2,90	3,38	51,7	13,5	16,4	21,9
			39,9	1,80	3,17	62,2	15,6	18,5	28,2
		43200	39,6	1,80	2,90	89,4	21,4	23,9	44,1
			9,1	2,90	3,41	74,9	20,2	23,3	31,5
			3,6	3,50	3,74	67,4	31,5	8,8	27,1
F8a	13	64800	6,3	3,40	3,72	50,6	15,2	14,3	21,1
			15,4	2,80	3,42	53,5	13,5	17,3	22,8
			36,5	2,00	3,22	62,3	14,3	17,3	30,8
		43200	37,4	2,00	3,24	91,1	19,6	24,0	47,4
			19,8	2,60	3,37	81,0	19,0	23,4	38,6
			6,0	3,50	3,81	71,5	24,7	16,4	30,4

Tabela 3.50 Parametri kompresije formulacija tramadol-HCl matriks tableta sa POE

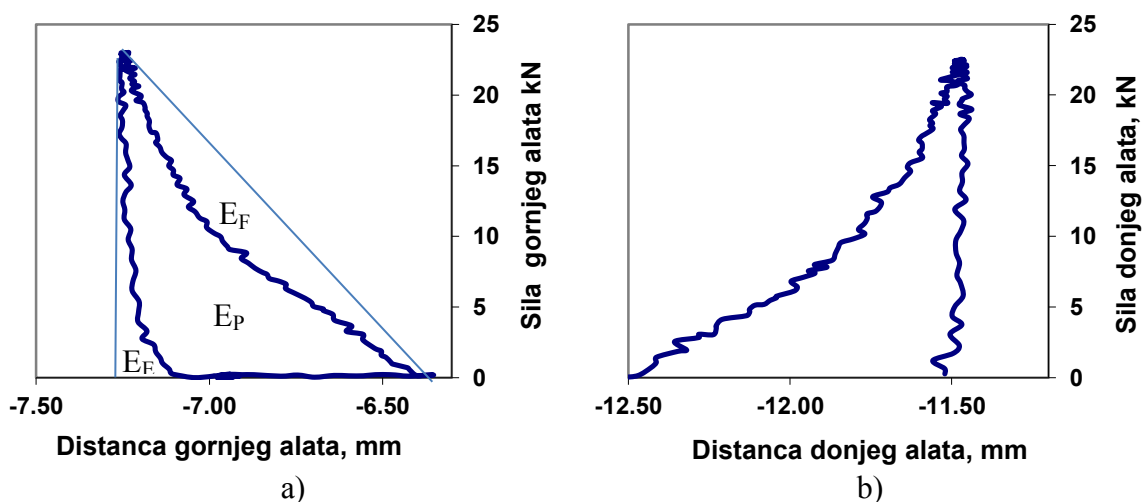
Formulacija	Dijametar matrice	Simulirana brzina	Sila kompresije	Pozicija step motora	Minimalna distanca	Efektivno vreme prenošenja kompresije	Efektivno vreme spuštanja alata	Efektivno vreme zadržavanja alata	Efektivno vreme dizanja alata
	mm								
F1b	10	64800	10,0	3,10	3,40	51,0	13,5	14,7	22,8
			11,9	3,00	3,56	50,1	14,3	15,6	20,2
			32,2	2,30	3,31	59,8	16,0	17,3	26,5
		43200	31,4	2,30	3,29	88,9	21,8	26,0	41,1
			15,4	2,70	3,40	78,9	21,8	24,3	32,7
		9,6	2,90	3,54	72,2	21,5	23,1	27,6	
F2b	7	64800	4,3	3,40	3,38	45,0	13,5	16,0	15,6
			5,7	3,20	3,23	46,2	13,0	16,8	16,4
			18,0	2,65	2,90	54,2	14,7	17,6	21,9
		43200	19,9	2,65	2,98	79,7	20,9	26,6	32,3
			7,5	3,20	3,32	69,6	19,0	20,9	29,7
		4,0	3,40	3,37	62,0	23,4	11,4	27,2	
F3b	10	64800	8,5	3,15	3,07	55,9	16,0	17,3	22,6
			12,5	3,00	3,03	57,7	16,0	17,3	24,4
			33,4	2,25	2,65	58,0	16,0	17,3	24,7
		43200	36,2	2,25	2,65	89,8	22,7	24,3	42,8
			14,0	3,00	3,01	82,2	20,1	23,5	38,6
		9,5	3,15	3,05	80,5	19,3	22,7	38,6	
F4b	7	64800	3,7	3,50	3,47	42,9	12,6	15,5	14,7
			4,8	3,30	3,38	45,4	12,2	17,2	16,0
			21,3	2,50	2,89	55,9	15,1	18,5	22,3
		43200	21,0	2,50	2,84	81,6	22,1	24,0	35,4
			5,8	3,30	3,36	67,7	22,1	13,3	32,3
		3,6	3,50	3,47	62,0	21,5	8,2	32,3	
F5b	10	64800	5,8	3,00	2,91	50,6	13,9	14,7	21,9
			14,6	2,60	3,27	53,1	15,2	14,7	23,2
			38,6	1,80	3,14	62,8	16,4	17,3	29,1
		43200	39,5	1,80	3,15	88,8	21,4	23,9	43,5
			15,8	2,60	3,29	76,8	21,4	23,3	32,1
		8,3	2,80	3,29	51,4	13,9	16,4	21,1	
F6b	13	64800	5,8	3,50	3,81	49,2	14,3	16,8	18,1
			16,1	2,75	3,41	54,6	13,0	18,9	22,7
			36,9	2,00	3,20	61,3	14,3	17,6	29,4
		43200	39,0	1,95	3,21	89,8	19,6	23,4	46,8
			20,0	2,55	3,33	81,0	19,6	23,4	38,0
		9,3	3,15	3,58	74,0	20,9	20,9	32,3	
F7b	10	64800	4,7	3,30	3,62	51,4	16,0	14,7	20,6
			10,5	2,85	3,37	53,5	13,5	15,6	24,4
			35,9	1,95	3,05	61,9	16,0	17,7	28,2
		43200	37,1	1,95	3,03	88,2	20,8	24,6	42,8
			11,9	2,80	3,36	76,8	20,2	19,5	37,2
		5,9	3,20	3,55	73,1	22,7	15,1	35,3	
F8b	13	64800	6,8	3,45	3,76	49,2	14,7	16,4	18,1
			17,2	2,55	3,24	55,5	13,0	18,1	24,4
			35,8	1,95	3,17	63,5	14,3	17,6	31,5
		43200	37,4	1,90	3,10	91,7	19,0	24,0	48,7
			14,2	2,80	3,39	79,7	19,0	25,9	34,8
		7,1	3,40	3,75	72,7	22,1	20,9	29,7	

Analizom podataka iz tabela može se primetiti da promena simulirane brzine najviše utiče na kontaktno vreme, odnosno, vreme prenošenja pritiska. Postoji sličnost kod vremena prenošenja kompresije kod svih analognih formulacija bez obzira na polimer koji je korišćen u formulaciji. Pored simulirane brzine veliki uticaj na kontaktno vreme ima i primenjena sila kompresije. Sa povećanjem sile kompresije povećava se i vreme prenosa pritiska (vreme kontakta), ali u zavisnosti od prečnika pečata, odnosno otvora matrice, i od simulirane brzine efekat vremena kontakta je različito izražen. Sila kompresije ima veći uticaj na vreme prenošenja pritiska kod manje simulirane brzine, kao i kod tableta većeg prečnika. Povećanjem simulirane brzine dolazi do povećanja svih kritičnih vremena kompresionog ciklusa, vremena spuštanja alata, vremena zadržavanja alata („dwell time“) i vremena dizanja alata. Povećanjem sile kompresije dolazi uglavnom do povećanja vremena podizanja alata što je posledica veće elastične relaksacije materijala. Naime, analizom Heckel-ovog dijagrama za sve formulacije može se videti da kod svih formulacija u opsegu pritisaka iznad 100 MPa dolazi do promene tipa deformacije materijala i da prestaje da postoji samo plastični vid deformacije već dolazi i do elastične deformacije materijala. Sa povećanjem primenjenog pritiska, odnosno sile kompresije, povećava se udeo elastične deformacije koji se detektuje kroz povećano vreme podizanja alata. U ovom slučaju dolazi do povećanog potiskivanja alata od strane materijala koji se komprimuje usled elastične relaksacije u matrici. Takođe, postoji korelacija između vrednosti vremena kontakta ili prenošenja pritiska i dimenzija pečata alata odnosno dijametra otvora matrice. Sa smanjenjem prečnika otvora matrice smanjuje se i kontaktno vreme na istoj simuliranoj brzini u poređenju sa matricama sa otvorom većeg prečnika. Bez obzira na dijametar tablete, tj., dimenzije pečata alata i otvora matrice, vreme zadržavanja alata u minimalnoj distanci je gotovo isto kod svih formulacija i blago se povećava sa povećanjem sile kompresije. Razlike između pečata različitih dimenzija pri korišćenju istog pritiska kompresije potiču uglavnom od razlika u vremenu spuštanja i podizanja alata što se može tumačiti različitom promenom zapremine tokom kompresionog ciklusa, odnosno, različitom redukcijom poroznosti u matrici tokom kompresionog ciklusa kod otvora matrice, odnosno, pečata različitih dimenzija. Uticaj karakteristika formulacije ogleda se u tome da kod formulacija koje su manje kompresibilne, odnosno imaju izraženija elastična

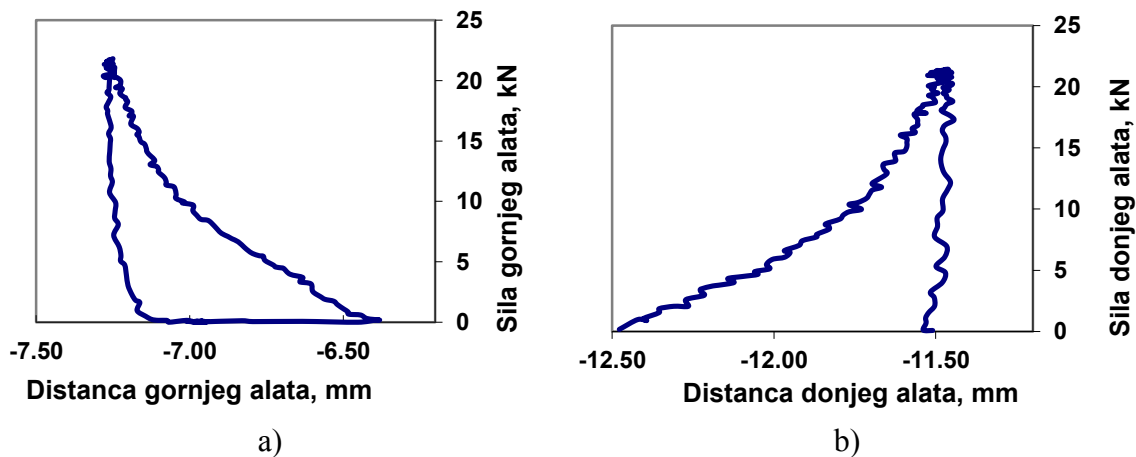
svojstva, dolazi do većeg povećanja vremena podizanja alata sa povećanjem i simulirane brzine i sile, odnosno pritiska kompresije, u odnosu na kompresibilne, plastično deformabilne praškove. Postoje određene anomalije kod merenja kritičnih vremena kompresionih ciklusa kod tableta manjeg dijametra i gde je korišćena niska sila, odnosno, pritisak kompresije. Naime, kod tableta manjeg dijametra pritisak kompresije se dobija manjom silom kompresije u odnosu na tablete većeg prečnika zbog manje površine poprečnog preseka otvora matrice. U slučaju niskih vrednosti sile kompresije pri većoj simuliranoj brzini, probe F2, F4, F2a, F4a, F2b i F4b, udarac alata u kompresioni valjak pri kretanju izaziva veću silu nego sam trenutak u kojem su alati u najmanjoj distanci između valjaka, tako da sudarom sa valjkom usled nepostojanja otpora praška dolazi do kretanja alata do manje distance nego što je položajem potencijometara, odnosno, step motora zadato (eksperiment sa najnižom silom kompresije kod navedenih proba pri većoj simuliranoj brzini). Ova pojava može da bude indikativna za dizajn procesa jer u realnim proizvodnim uslovima može da dovede do nereproducibilnosti procesa u režimu niskih sila kompresije, te ukoliko se selektiraju alati manjeg prečnika bolje je raditi sa „*multitip*“ alatima (više pečata na jednom alatu) jer su veće sile kompresije i bolja kontrola procesa. Takođe, kod većih sila kompresije pri izmerenim vrednostima minimalne distance može se doći do zaključka da dolazi do deformacije materijala pri kojoj se poroznost smanjuje ispod 0. To nije slučaj jer je merena minimalna distanca uzeta u obzir bez kalkulacije deformacije kompresionog bloka, tako da vrednost minimalne distance nije korigovana za vrednost deformacije kompresionog bloka. Naime, pri komprimovanju praška između alata dolazi do blagog razmicanja kompresionih valjaka koje je proporcionalno sili kompresije stoga se u kalkulaciji minimalne distance u piku kompresije mora uzeti korigovana vrednost za tzv. „koeficijent deformacije mašine“. Ovaj fenomen potrebno je razmatrati u scale-up fazi jer je „deformacija mašine“, odnosno elastičnost kompresionog bloka, karakteristična za svaku mašinu za tabletiranje i predstavlja funkcionalnu karakteristiku mašine. „Deformacija mašine“ zavisi i od standarda, odnosno, specifikacije alata koji se koristi i nije jednaka za EuB i EuD alate. Na „deformaciju mašine“ mogu uticati i konstrukcione karakteristike mašine, načina prenosa pritiska (hidraulički, pneumatski, kruti mehanički, elastični mehanički, itd.), kao i podešavanja vrednosti pritiska u sistemu koji održava rigiditet

kompresionog bloka (različit hidraulički pritisak uzrokuje različitu elastičnost kompresionog bloka). Elastičnost kompresionog bloka može uticati i na vreme zadržavanja alata.

Elastična i kohezivna svojstva formulacija praškova mogu se detektovati analizom dijagram sila-distanca (eng. „*Force-displacement*“). Projektovanjem dijagrama u trougao čija temena čine pik kompresije i pozicije na početku uzlaznog i silaznog dela krive gde je sila kompresije 0 kN dobijaju se tri oblasti, koje predstavljaju energetske bilanse kompresije, energiju frikcije (E_F), energiju plastične deformacije (E_P) i energiju elastične deformacije (E_E). Plastična deformacija predstavlja „korisnu“ energiju, odnosno energiju kompresije koja se troši na redukciju zapremine praška pri kompresiji. Ukoliko je praškasta smeša kohezivnija, energija frikcije je veća jer se upotrebljava veći rad na savladavanje interpartikularnog trenja pri kompresiji. Elastična deformacija nije poželjna jer predstavlja elastičnu relaksaciju komprimovanog praška u matrici tokom kompresije. Velika elastična relaksacija u matrici, a takođe i van matrice može dovesti do pojave kaping efekta i laminacije. Dijagrami sila-distanca za formulacije sa HPMC kao polimerom sa najmanjom i najvećom kompresibilnošću, F6 i F7, su prikazani na slikama 3.46 – 3.50 za simulirane brzine 64800 i 43200 tableta/h uz analizu uticaja sile kompresije.

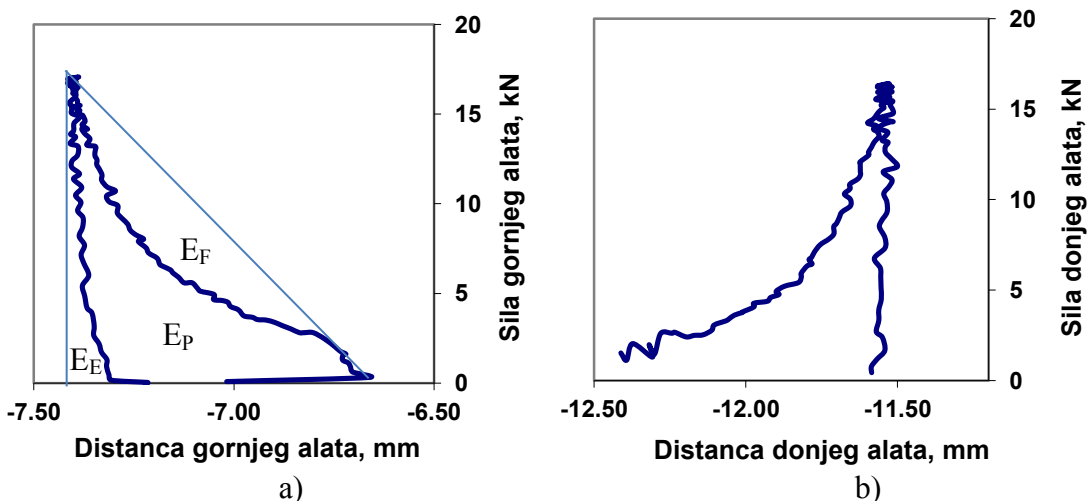


Slika 3.46 Sila-distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju F6 matriks tableta Tramadol-HCl sa HPMC za simuliranu brzinu 64800 tbl/h



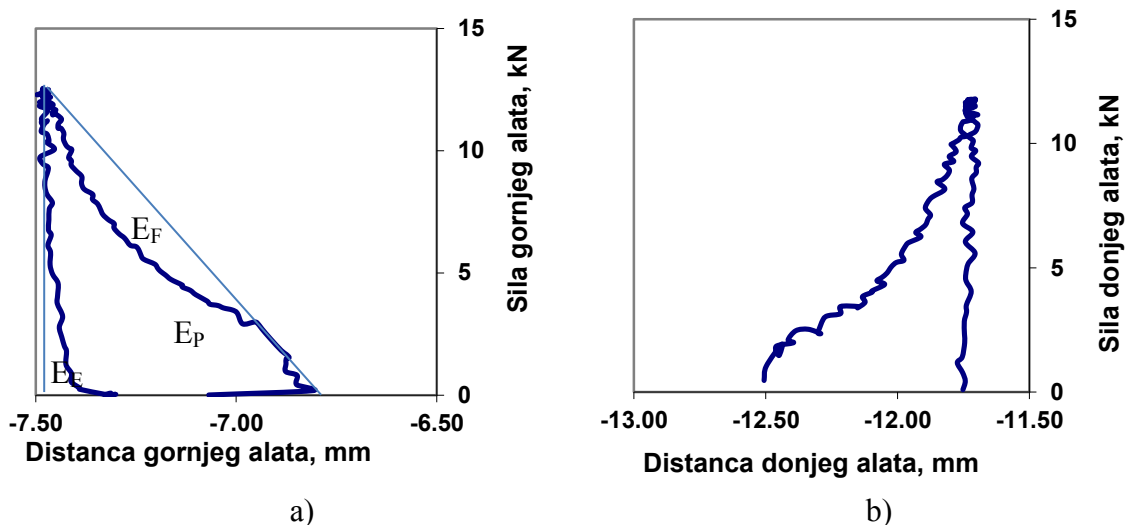
Slika 3.47 Sila-distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju F6 matriks tableta tramadol-HCl sa HPMC za simuliranu brzinu 43200 tbl/h

Sa dijagrama se može identifikovati zona elastične relaksacije koja je izražena zbog elastičnih svojstava praška. Ovo je u korelaciji sa vremenom podizanja alata koje je više produženo kod manje simulirane brzine zbog manje brzine kretanja alata. Na slikama 3.48 i 3.49 su prikazani sila-distanca dijagrami za formulaciju F7 na dve različite sile kompresije.



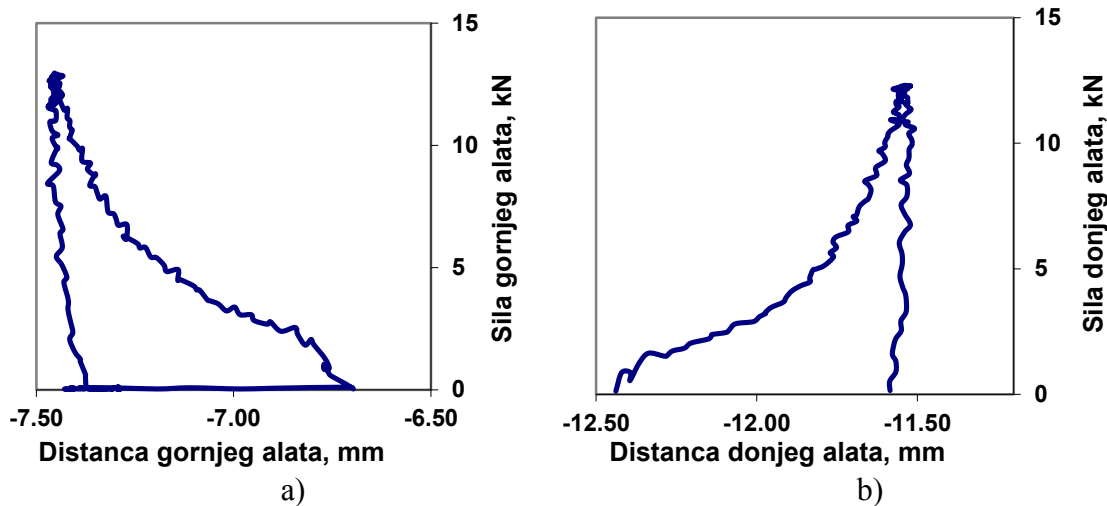
Slika 3.48 Sila-distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju F7 matriks tableta tramadol-HCl sa HPMC, sila kompresije ~ 17 kN, simulirana brzina 64800 tbl/h

Kod formulacije F7 i F6 razlika postoji u poroznosti praškova ($\epsilon_{F7} > \epsilon_{F6}$) te je energija frikcije veća kod poroznije formulacije, odnosno udeo površine E_E je veći kod formulacije F7 u odnosu na F6.



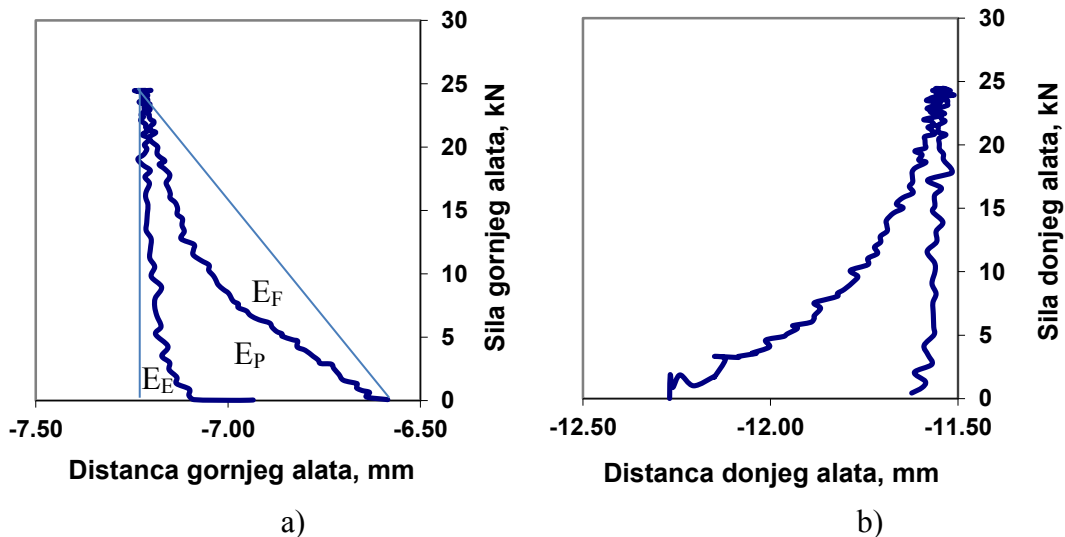
Slika 3.49 Sila-distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju F7 matriks tableta tramadol-HCl sa HPMC, sila kompresije ~ 12 kN, simulirana brzina 64800 tbl/h

Sa grafika se može videti nešto niža elastična energija pri primeni niže sile kompresije kod iste formulacije pri istoj simuliranoj brzini (slika 3.48 i 3.49). Takođe udeo površine koja odgovara energiji plastične deformacije je veći u odnosu na primenu veće sile kompresije. U slučaju da sila kompresije odgovara pritisku u kojem se odigrava čisto plastična deformacija, linearni deo Heckel-dijagrama, silazna linija kompresije, bila bi potpuno upravna na x-osu. Smanjenjem simulirane brzine pri istoj sili kompresije (slika 3.50 u poređenju sa slikom 3.49) može se identifikovati nešto duže vreme frikcionog regiona zbog sporijeg kretanja alata pri manjoj simuliranoj brzini.

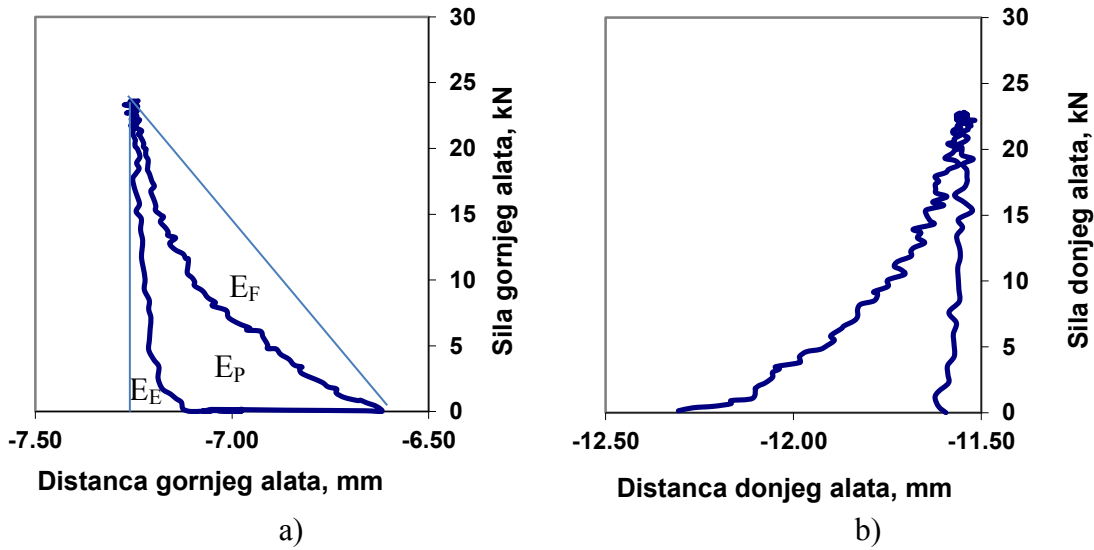


Slika 3.50 Sila-distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju F7 matriks tableta tramadol-HCl sa HPMC za simuliranu brzinu 43200 tbl/h

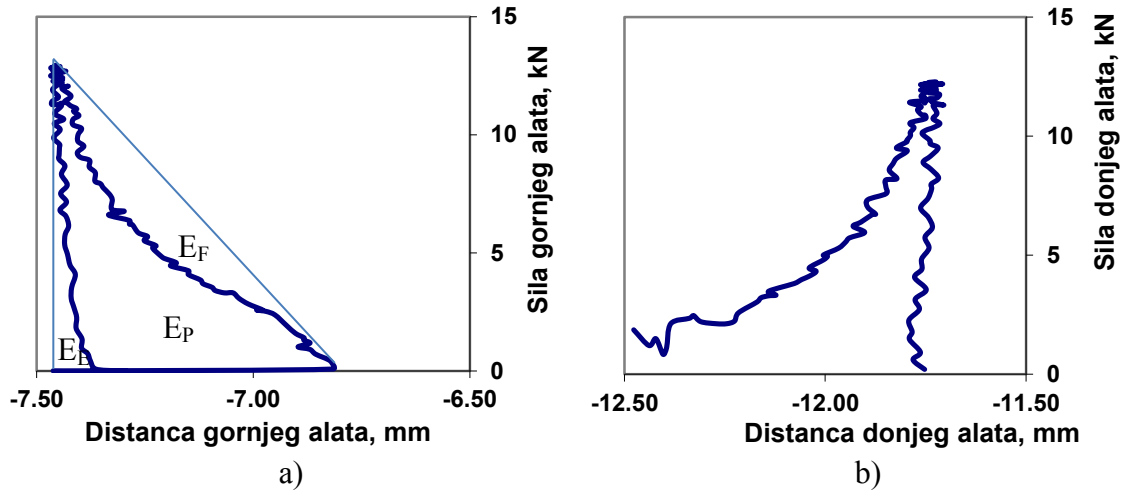
Sila-distanca dijagrami analizirani su i kod formulacija matriks tableta sa HPC (slike 3.51 – 3.54). Korišćene su analogne formulacije F6a i F7a pri različitim simuliranim brzinama obzirom na karakteristike Heckel-ovog dijagrama.



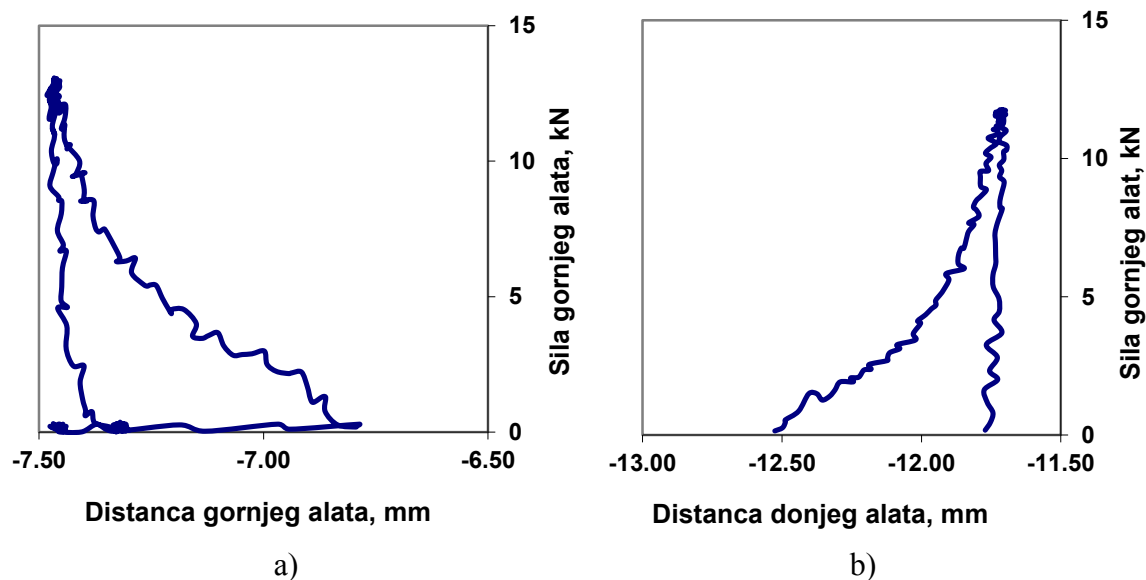
Slika 3.51 Sila-distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju F6a matriks tableta tramadol-HCl sa HPC za simuliranu brzinu 64800 tbl/h



Slika 3.52 Sila-distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju F6a matriks tableta tramadol-HCl sa HPC za simuliranu brzinu 43200 tbl/h



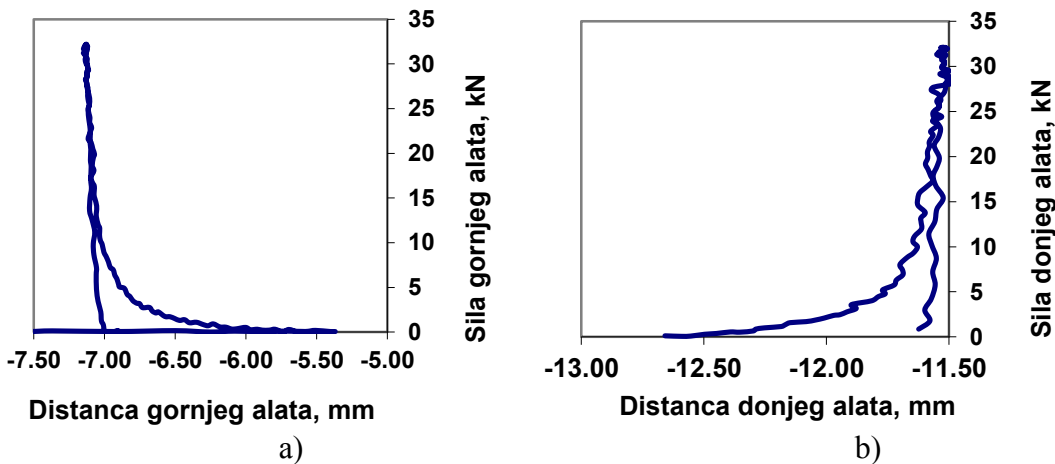
Slika 3.53 Sila-distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju F7a matriks tableta tramadol-HCl sa HPC za simuliranu brzinu 64800 tbl/h



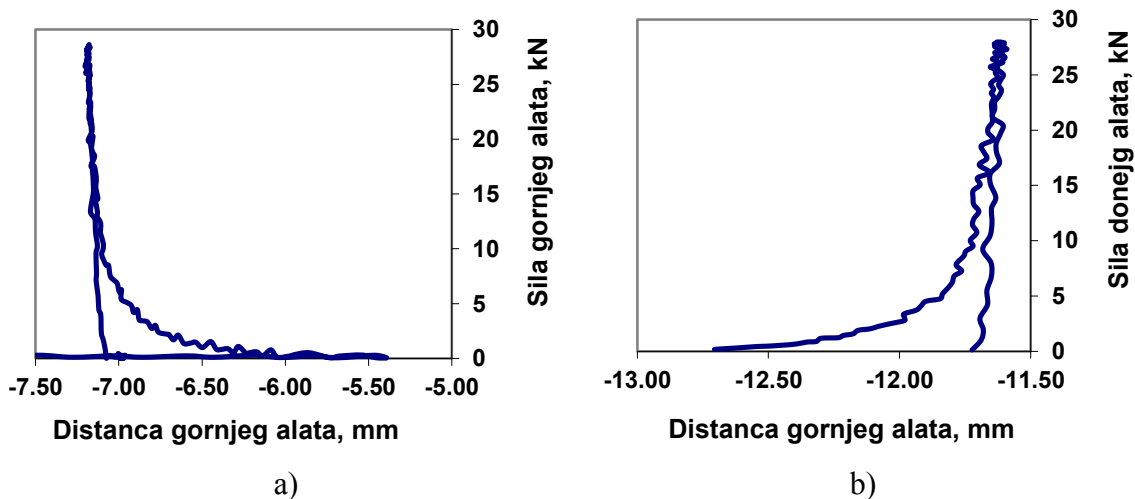
Slika 3.54 Sila-distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju F7a matriks tableta tramadol-HCl sa HPC za simuliranu brzinu 43200 tbl/h

Slične pojave kod analiziranih sila-distanca dijagrama mogu da se identifikuju kod analognih formulacija sa HPC i HPMC. Uticaj simulirane brzine nije izražen. Nešto niže energije frikcije su pristune kod kompresibilnije formulacije sa HPC u odnosu na analognu formulaciju sa HPMC. Razlog za ovu pojavu je verovatno nešto niža poroznost smeša za tabletiranje sa HPC u odnosu na analogne smeše sa HPMC koja je posledica karakteristika čestica (oblik, veličina...).

Sila-distanca dijagrami kod formulacija sa POE ispitivani su kod analognih formulacija, F6b i F7b (reprezentativne za nisku i visoku kompresibilnost sa Heckel-ovih dijagrama). Dijagrami sila-distanca su ispitivani su na istim simuliranim brzinama prikazani su na slikama 3.55 – 3.58.



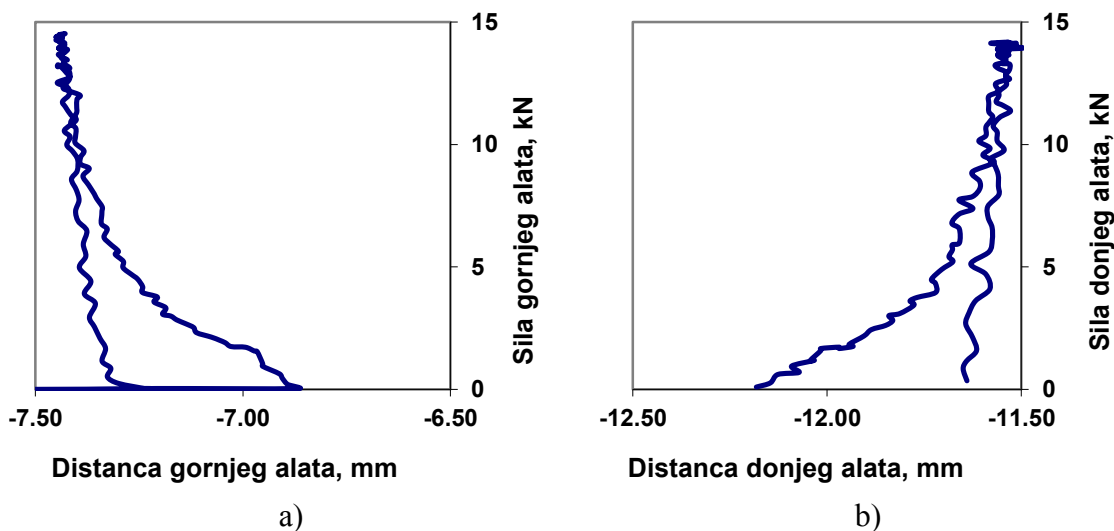
Slika 3.55 Sila-distanca dijagrami za gornji i donji alat za formulaciju F6b matriks tableta tramadol-HCl sa POE za simuliranu brzinu 64800 tbl/h



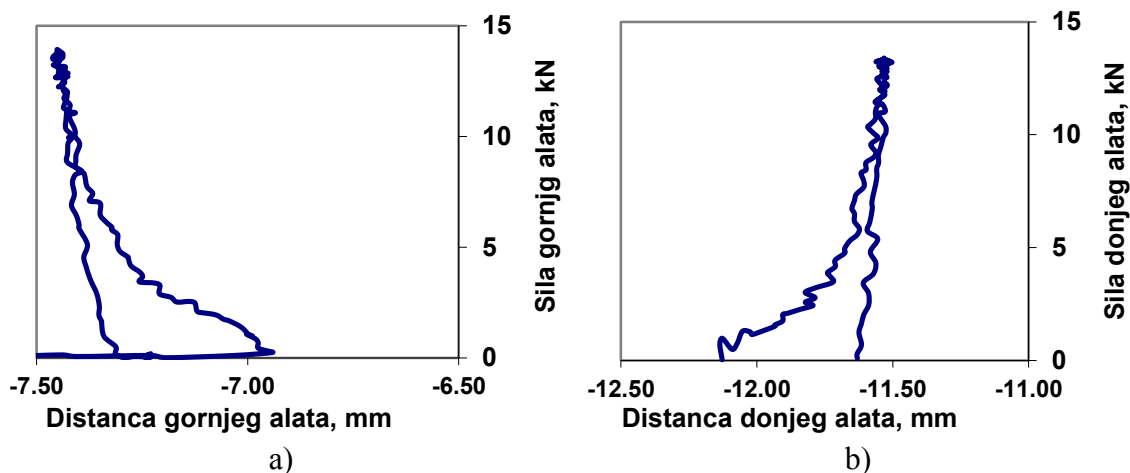
Slika 3.56 Sila-distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju F6b matriks tableta tramadol-HCl sa POE za simuliranu brzinu 43200 tbl/h

Sa dijagrama se može videti da je udeo energije koji se koristi za plastičnu deformaciju materijala značajno smanjen u odnosu na analogne formulacije sa HPMC i HPC. Pik sile kompresije se jako izdužuje tako da u regionu iznad 10 - 15 kN već dolazi do preklapanja uzlaznog i silaznog dela krive. Sa grafika se može zaključiti da se silom kompresije od 10 kN kod ispitivane formulacije već postiže potpuna redukcija zapremine praška te se daljim povećavanjem sile samo odigrava unutar-matrična elastična deformacija materijala. Deo

uzlaznog i silaznog dela krive koji se preklapa nije relevantan za analizu energetskih bilansa, E_E , E_P i E_F .



Slika 3.57 Sila-distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju F7b matriks tableta tramadol-HCl sa POE za simuliranu brzinu 64800 tbl/h



Slika 3.58 Sila-distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju F7b matriks tableta tramadol-HCl sa POE za simuliranu brzinu 43200 tbl/h

Sa dijagrama kod formulacije F7b vidi se da se u odnosu na F6b značajno povećava udeo E_P u odnosu na sila-distanca dijagram F6b tako da su plastična svojstva materijala značajno povećana. Obzirom na to da je kompresibilnost i poroznost formulacije F7b veća,

veća je i kohezivnost te je i veći udeo E_F na grafiku zbog većih međučestičnih sila trenja pri kompresiji. U okviru opsega ispitivanih simuliranih brzina nema velikih razlika tako da bez obzira na uticaj promene simulirane brzine na kritična vremena kompresionog ciklusa, nema značajno različitog ponašanja materijala.

Može se zaključiti da kod formulacija matriks tableta tramadol-HCl pri korišćenju ispitivanih hidrofилnih matriks polimera najveći udeo plastične deformacije postoji kod formulacija sa HPMC, nešto manje kod HPC, a značajno manje u odnosu na oba derivata celuloze kod formulacija sa POE. Energija frikcije je najveća kod formulacija sa HPMC, a manje izražena kod HPC, dok je kod formulacija sa POE najmanje izražena, što ukazuje na najveću kohezivnost formulacija sa HPMC. Ovo je u saglasnosti sa ispitivanjem poroznosti praška pri čemu se može zaključiti imajući u obziru oblik čestica da je kohezivnost posledica vlaknaste strukture HPMC. Do potenciranja kohezivnih svojstava formulacije dolazi korišćenjem punioca i ostalih komponenti formulacije koja imaju vlaknastu strukturu čestica, na primer MCC. Ekvivalentne čestice POE nemaju izražen efekat trenja, a kohezivne karakteristike se mogu detektovati samo u formulacijama koje imaju visok udeo MCC zbog vlaknaste strukture čestica punioca. Međučestična frikcija nije tolika da ograničava protočnost i uspostavljanje homogene distribucije komponenti pri mešanju i redukovana je upotrebom koloidnog silicijum dioksida, a može se i primenom pretpritiska i lubrikansa smanjiti negativan uticaj u toku faze kompresije. Svi ispitivani matriks polimeri potenciraju elastične karakteristike praškastih smeša što je kod HPMC polimera utvrđeno za viokomolekulske frakcije (Nokodchi i sar., 1995). Elastična svojstva identifikovana su i kod formulacija matriks tableta sa POE koji se koristi za ali za nešto niže molekulske frakcije, sa nižim deklarisanim viskozitetom (Yang i sar., 1996). Utvrđeno je da su elastična svojstva više izražena kod POE u odnosu na HPMC i HPC što je verovatno u vezi sa intrizičkim fizičkim svojstvima praškaste supstance kao i strukturom čestica gde su zbog vlaknaste strukture HPC i HPMC nešto jače interpartikularne sile koje nastaju primenom kompresije u odnosu na približno sferne čestice POE. Ispitivani opseg simuliranih brzina ne pokazuje izražena viskoelastična svojstva formulacija ni sa jednim od ispitivanih matriks polimera.

3.2.6 Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa različitim polimerima

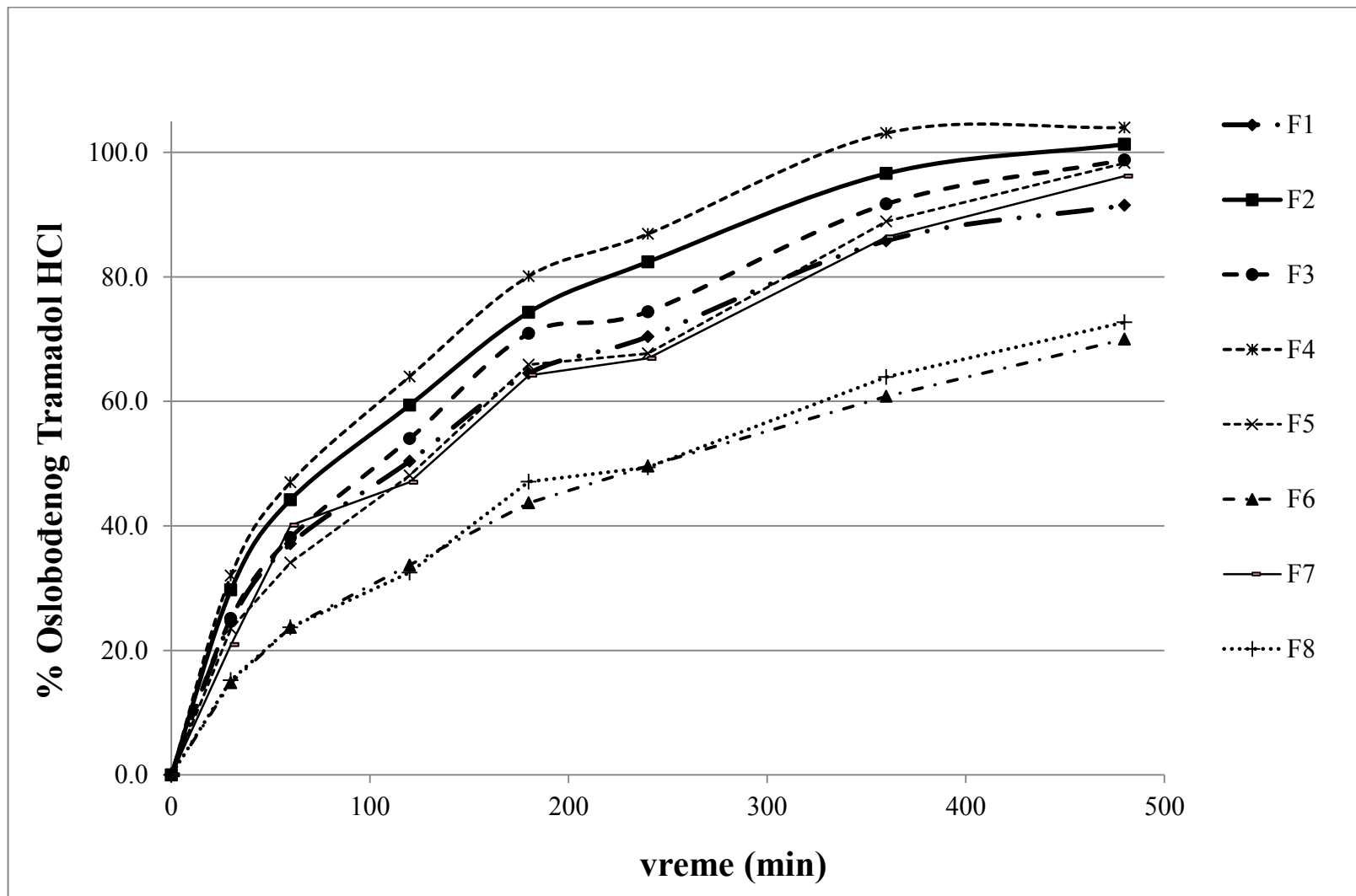
Ispitivan je uticaj različitih faktora formulacije i procesa identifikovanih procenom rizika u skladu sa eksperimentalnim dizajnom prikazanom u tabeli 3.6. U skladu sa metodom opisanom u odeljku 3.1.2.9 ispitivana je brzina oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta koje su izrađivane sa različitim hidrofilnim matriks polimerima. Isti eksperimentalni dizajn primenjen je na formulacije sa svakim od polimera. Sposobnost matriksa za sprečavanje efekta preranog oslobađanja doze, odnosno nekontrolisanog oslobađanja lekovite supstance u ranim tačkama testa oslobađanja lekovite supstance procenjivana je preko procenta oslobođene supstance u 30. minutu. Takođe, uticaj ispitivanih formulacijskih i procesnih faktora na sposobnost usporavanja oslobađanja lekovite supstance matriks tableta procenjivan je i preko oslobođene količine lekovite supstance u 240 minutu. Da bi se kompenzovali uticaji razlika u odnosu površine i zapremine tableta primenjivana je normalizacija vrednosti procenta oslobođene lekovite supstance tako što je procenat oslobođenja lekovite supstance u ispitivanoj vremenskoj tački podeljen sa odnosom površine i zapremine tablete.

3.2.6.1 Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa HPMC

U skladu sa matricom eksperimentalnog dizajna prikazanom u tabeli 3.6 vršeno je ispitivanje uticaja faktora prikazanih u tabeli 3.5 na oslobađanje lekovite supstance tramadol-HCl iz matriks tableta sa modifikovanim oslobađanjem. U tabeli 3.51 prikazani su profili oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta formulacija F1 – F8 (tabela 3.7) sa HPMC za vremenski period od 480 minuta. Grafički prikaz profila oslobađanja lekovite supstance formulacija tableta F1 – F8 prikazan je na slici 3.59.

Tabela 3.51 Profili oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa HPMC

Proba	% oslobodene supstance						
	30 min.	60 min.	120 min.	180 min.	240 min.	360 min.	480 min.
F1	24,6	37,1	50,4	64,5	70,4	85,8	91,5
st. dev.	1,83	1,90	2,15	2,47	2,33	1,41	1,22
F2	29,7	44,2	59,4	74,3	82,4	96,6	101,3
st. dev.	2,03	2,15	2,49	1,99	0,74	0,24	0,18
F3	25,1	38,1	54,0	70,9	74,4	91,7	98,8
st. dev.	2,82	3,55	3,68	4,88	5,32	1,58	1,00
F4	32,0	47,0	64,0	80,1	86,8	103,1	104,0
st. dev.	1,69	2,56	2,28	2,01	2,89	0,85	0,52
F5	23,5	34,1	48,1	65,9	67,7	88,9	98,3
st. dev.	3,59	3,98	4,57	4,91	5,45	2,87	0,85
F6	14,8	23,7	33,7	43,7	49,6	60,8	70,0
st. dev.	0,42	0,99	0,08	0,19	0,97	1,08	0,84
F7	20,9	40,1	47,0	64,2	66,9	86,4	96,2
st. dev.	1,76	2,85	3,55	3,22	4,84	2,07	0,84
F8	15,2	23,7	32,5	47,1	49,4	63,9	72,7
st. dev.	1,57	1,66	1,95	1,81	2,48	2,92	1,56



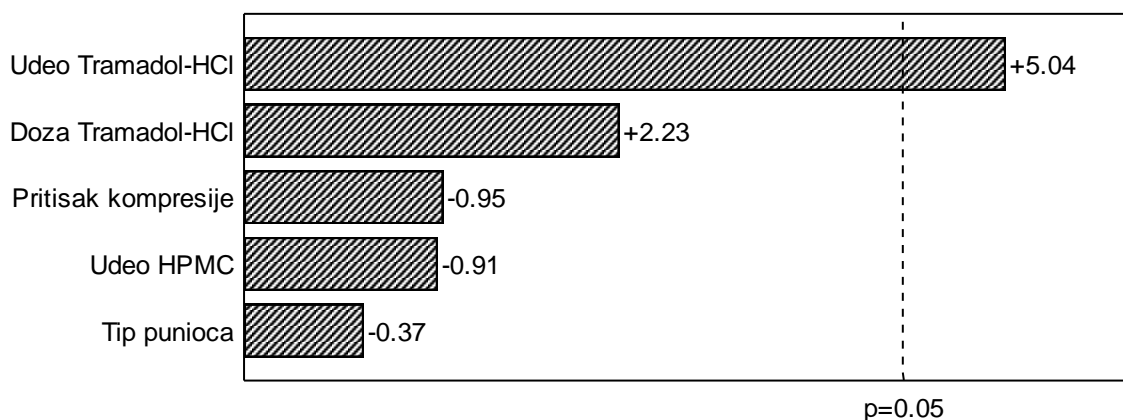
Slika 3.59 Profili oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa HPMC – formulacije F1 – F8 u skladu sa eksperimentalnim dizajnom u tabeli 3.6

U tabeli 3.52 prikazane su vrednosti procenta oslobođenog tramadol-HCl u 30. i 240. minutu, kao i vrednosti površina/ zapremina ispitivanih tableta i normalizovane vrednosti oslobođene lekovite supstance u 30. i 240. Minutu za probe F1 – F8 u skladu sa eksperimentalnim dizajnom prikazanim u tabeli 3.6.

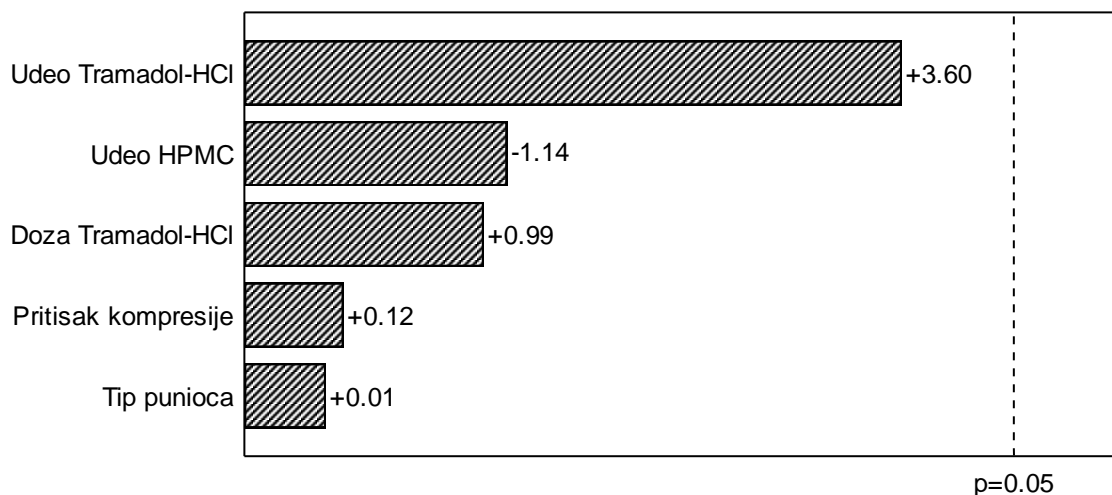
Tabela 3.52 Rezultati oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa HPMC F1 – F8 u vremenima 30. i 240. minut

Proba	Oslobođeno tramadol-HCl 30 min.	Oslobođeno tramadol-HCl 240 min.	Površina/ zapremina tablete	Normalizovane vrednosti 30 min.	Normalizovane vrednosti 240 min.
F1	24,6%	70,4%	0,894	27,5%	78,7%
F2	29,7%	82,4%	1,047	28,4%	78,7%
F3	25,1%	74,4%	0,896	28,0%	83,0%
F4	32,0%	86,8%	1,056	30,3%	82,2%
F5	23,5%	67,7%	0,896	26,2%	75,5%
F6	14,8%	49,6%	0,709	20,8%	69,9%
F7	20,9%	66,9%	0,930	22,5%	71,9%
F8	15,2%	49,4%	0,750	20,3%	65,8%

Uticaj ispitivanih efekata prikazan je na Pareto dijagramima za obe izlazne karakteristike normalizovana količina oslobođenog tramadol-HCl nakon 30 (slika 3.60) i 240 minuta (slika 3.61).

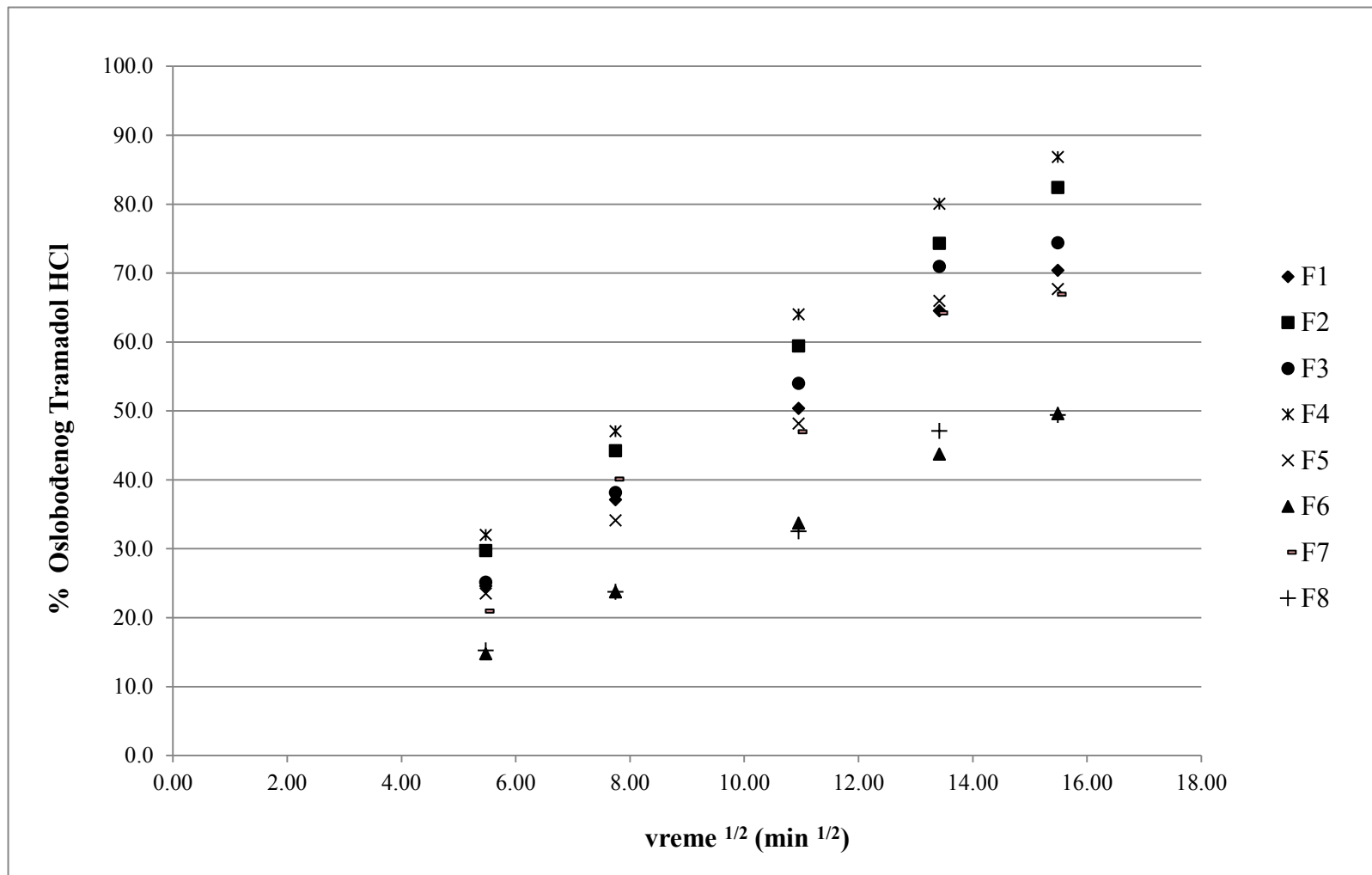


Slika 3.60 Pareto dijagram intenziteta efekata ispitivanih faktora (tabela 3.5) na normalizovanu frakciju oslobođenog tramadol-HCl nakon 30 minuta za tablete sa HPMC



Slika 3.61 Pareto dijagram intenziteta efekata ispitivanih faktora (tabela 3.5) na normalizovanu farkciju oslobođenog tramadol-HCl nakon 240 minuta za tablete sa HPMC

Dobijeni su modeli sa dobrim Pirsonovim koeficijentom korelacije $R^2 > 0,94$ za izlazni faktor normalizovana vrednost oslobođenog tramadol-HCl nakon 30 minuta i $R^2 > 0,88$ za normalizovanu vrednost nakon 240 minuta. U skladu sa dobijenim rezultatima statistički značaj postoji samo kod udela tramadol-HCl koji je značajan faktor za oslobađanje tramadol-HCl u ranim tačkama testa oslobađanja lekovite supstance. Sa povećanjem udela tramadol-HCl u formulaciji u ispitivanom opsegu može doći do značajnog povećanja oslobađanja lekovite supstance nakon 30 minuta. Ostali ispitivani faktori nemaju značajan uticaj u ispitivanom opsegu. Imajući u vidu da je lekovita supstanca lako rastvorljiva u vodi i da je ispitivani polimer, HPMC, hidrofilne prirode i visokog viskoziteta, pretpostavka je da su dominantni mehanizmi kontrole oslobađanja brzina difuzije lekovite supstance kroz nabubreli gel formiran između fronta difuzije i fronta bubrenja, kao i brzina penetracije fronta bubrenja u tabletu. S obzirom na difuzioni mehanizam oslobađanja lekovite supstance na ispitivane profile primenjen je Higučijev model kinetike oslobađanja. Ispitivane su tačke do 240 minuta jer je očekivano da u ranim tačkama postoji linearan odnos između procenta oslobođene supstance i kvadratnog korena vremena. Grafici koji prikazuju % oslobođene lekovite supstance u funkciji kvadratnog korena vremena za matriks tablete sa HPMC prikazani su na slici 3.62.



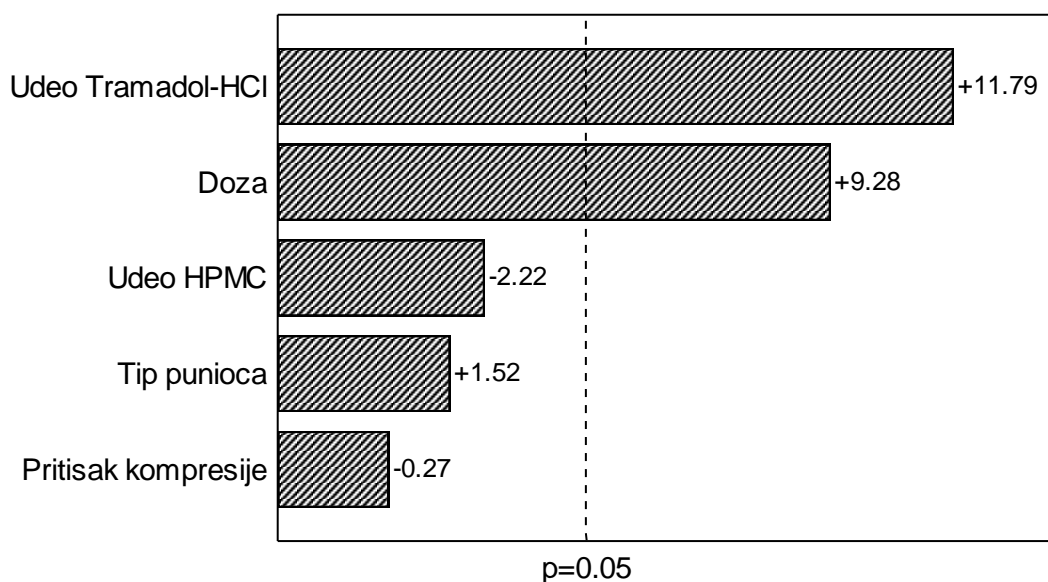
Slika 3.62 Oslobođanje tramadol-HCl u funkciji \sqrt{t} za matriks tableta sa HPMC, formulacije F1 – F8 u skladu sa eksperimentalnim dizajnom u tabeli 3.6

Kod svih formulacija postoji dobro uklapanje u Higuči-model i dobijeni su Pirsonovi koeficijenti korelacije veći od 0,95. Izračunate su konstante za Higuči-model koje predstavljaju koeficijente pravca za konstruisane modele (tabela 3.53).

Tabela 3.53 Konstante Higuči-modela za formulacije matriks tableta sa HPMC

Formulacija	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Konstanta Higuči-modela	4,65	5,44	4,97	5,81	4,53	3,16	4,50	3,21

Analiziran je uticaj faktora u skladu sa eksperimentalnim dizajnom u tabeli 3.6 na konstantu iz Higuči-modela. Na slici 3.63 prikazan je Pareto dijagram za ispitivane faktore.



Slika 3.63 Pareto dijagram efekata ispitivanih faktora eksperimentalnog dizajna iz tablele 3.5 na konstantu Higuči-modela za formulacije sa HPMC matriks polimerom

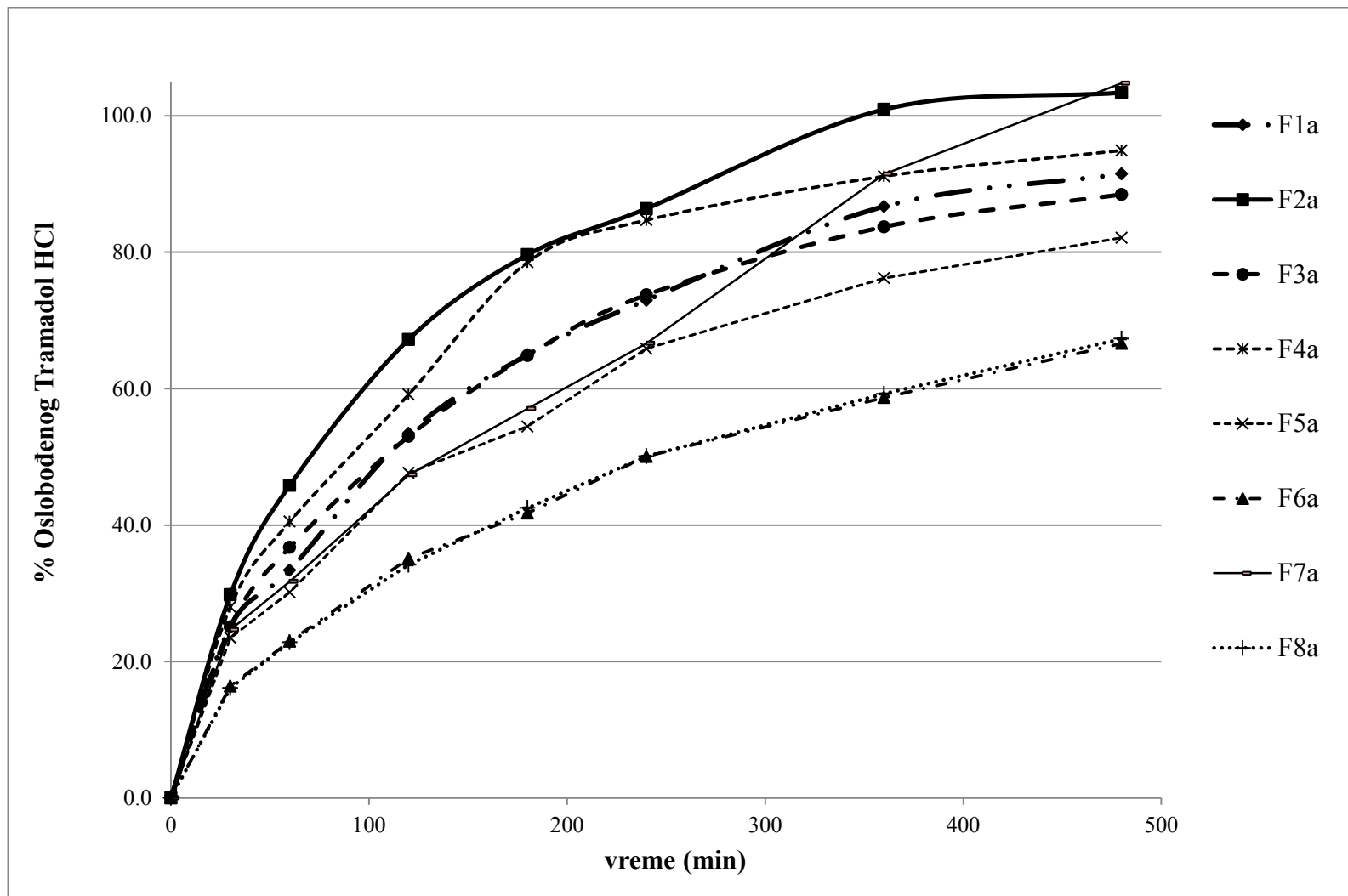
Sa Pareto dijagrama se može videti da je statistički značajan uticaj udela tramadol-HCl i doze. Međutim, imajući u vidu da dimenzije tablete mogu uticati na kinetiku otpuštanja lekovite supstance uticaj doze se može pripisati odnosu površine i zapremine tablete. S povećanjem udela tramadol-HCl povećava se brzina oslobađanja lekovite supstance dok se sa povećanjem doze umanjuje jer je kod većih tableta manji odnos površine i zapremine.

3.2.6.2 Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa HPC

Analogno eksperimentalnom dizajnu za matriks tablete sa HPMC ispitan je uticaj faktora prikazanih u tabeli 3.5 u skladu sa eksperimentalnim dizajnom prikazanim u tabeli 3.6 na kinetiku oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta sa HPC kao matriks polimerom. Formulacije sa HPC kao matriks polimerom izrađivane su u skladu sa šemom prikazanom u tabeli 3.7. U tabeli 3.54 prikazani su profili oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa HPC (F1a – F8a) za vremenski period do 480 minuta. Grafički prikaz profila oslobađanja lekovite supstance dat je na slici 3.64.

Tabela 3.54 Profili oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa HPC

Proba	% oslobođene supstance						
	30 min.	60 min.	120 min.	180 min.	240 min.	360 min.	480 min.
F1a	25,14	33,40	53,43	64,96	72,96	86,70	91,47
st. dev.	0,56	0,78	0,92	1,05	1,33	0,89	0,98
F2a	29,79	45,84	67,22	79,62	86,39	100,92	103,39
st. dev.	1,97	2,22	2,89	3,05	3,70	2,24	1,81
F3a	25,07	36,75	53,00	64,85	73,73	83,71	88,47
st. dev.	0,64	0,59	0,36	0,40	0,48	0,55	0,68
F4a	28,01	40,51	59,13	78,51	84,69	91,12	94,91
st. dev.	0,56	0,75	0,48	0,62	1,59	0,85	0,44
F5a	23,49	30,18	47,66	54,44	65,86	76,20	82,13
st. dev.	2,31	2,05	3,09	2,58	2,82	2,77	2,12
F6a	16,42	22,97	35,13	41,75	50,06	58,70	66,63
st. dev.	1,09	1,61	1,92	1,85	1,99	2,17	2,32
F7a	24,66	31,74	47,37	57,07	66,63	91,44	104,76
st. dev.	1,18	1,53	1,24	1,41	1,74	0,99	1,88
F8a	16,14	22,81	34,20	42,51	50,09	59,23	67,31
st. dev.	0,84	1,09	0,81	0,94	1,24	1,45	1,36



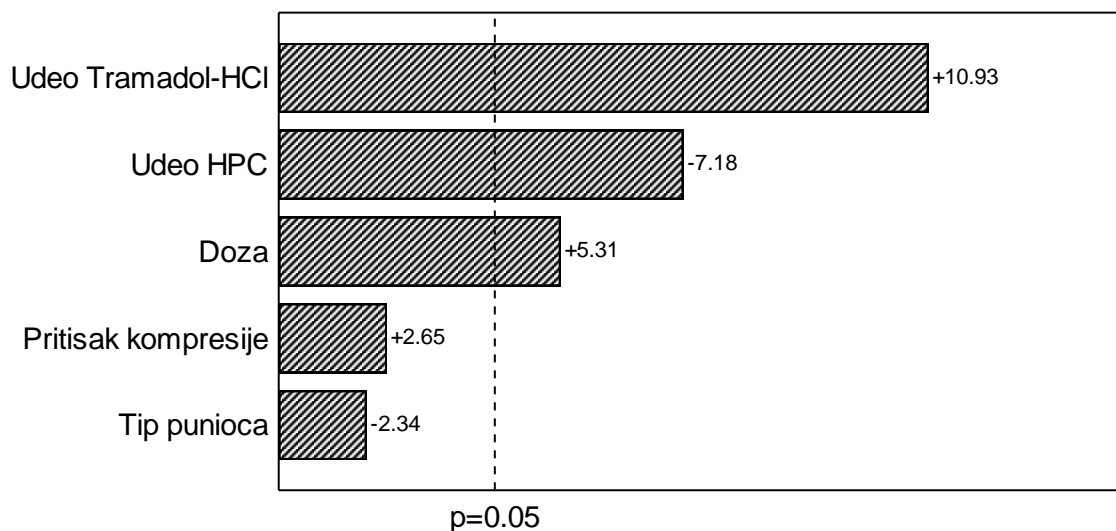
Slika 3.64 Profili oslobađanja tramadol-HCl iz matricnih tableta sa HPC – formulacije F1a – F8a u skladu sa eksperimentalnim dizajnom u tabeli 3.6

Količina oslobođenog tramadol-HCl u 30. i 240. minutu korišćena je za procenu sposobnosti polimera za usporavanje oslobađanja ispitivane lekovite supstance. Kao što je i navedeno da bi se kompenzovao uticaj odnosa površine i zapremine korišćene su korigovane, normalizovane, vrednosti i to dobijene deljenjem sa količnikom površina/zapremina tablete. U tabeli 3.55 prikazane su vrednosti procenta oslobođenog tramadol-HCl u 30. i 240. minutu, kao i vrednosti površina/ zapremina ispitivanih tableta i normalizovane vrednosti za probe F1a – F8a u skladu sa eksperimentalnim dizajnom prikazanim u tabeli 3.6.

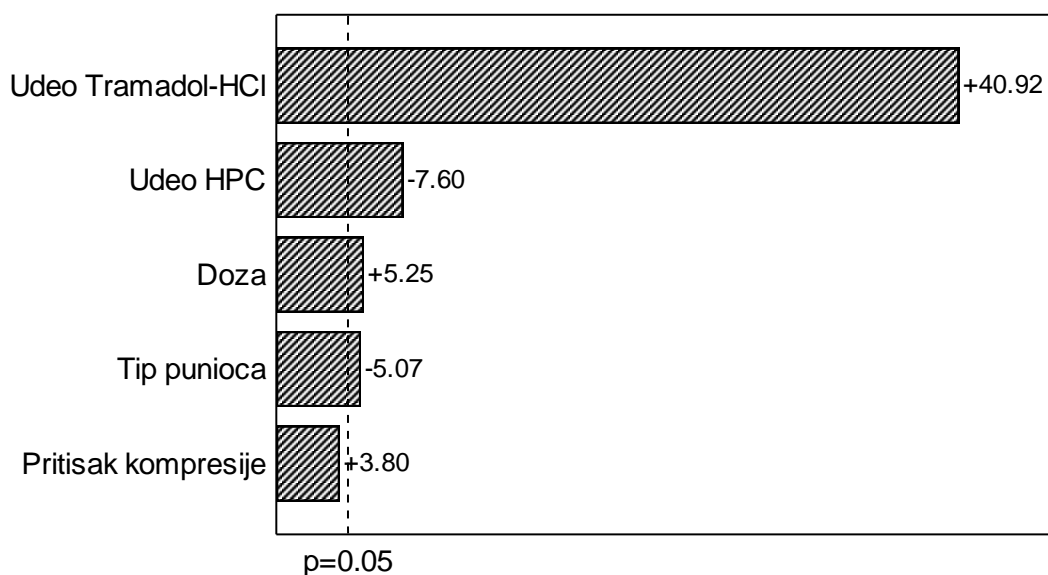
Tabela 3.55 Rezultati oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa HPC F1a – F8a u vremenima 30. i 240. minut

Proba	Oslobođeno tramadol-HCl 30 min.	Oslobođeno tramadol-HCl 240 min.	Površina/ zapremina tablete	Normalizovane vrednosti 30 min.	Normalizovane vrednosti 240 min.
F1a	25,1%	73,0%	0,883	28,5%	82,6%
F2a	29,8%	86,4%	1,037	28,7%	83,3%
F3a	25,1%	73,7%	0,891	28,1%	82,8%
F4a	28,0%	84,7%	1,048	26,7%	80,8%
F5a	23,5%	65,9%	0,898	26,2%	73,3%
F6a	16,4%	50,1%	0,710	23,1%	70,5%
F7a	24,7%	66,6%	0,920	26,8%	72,4%
F8a	16,1%	50,1%	0,736	21,9%	68,1%

Uticaj ispitivanih efekata prikazan je na Pareto dijagramima za obe izlazne karakteristike normalizovana količina oslobođenog tramadol-HCl nakon 30 minuta (slika 3.65) i 240 minuta (slika 3.66).



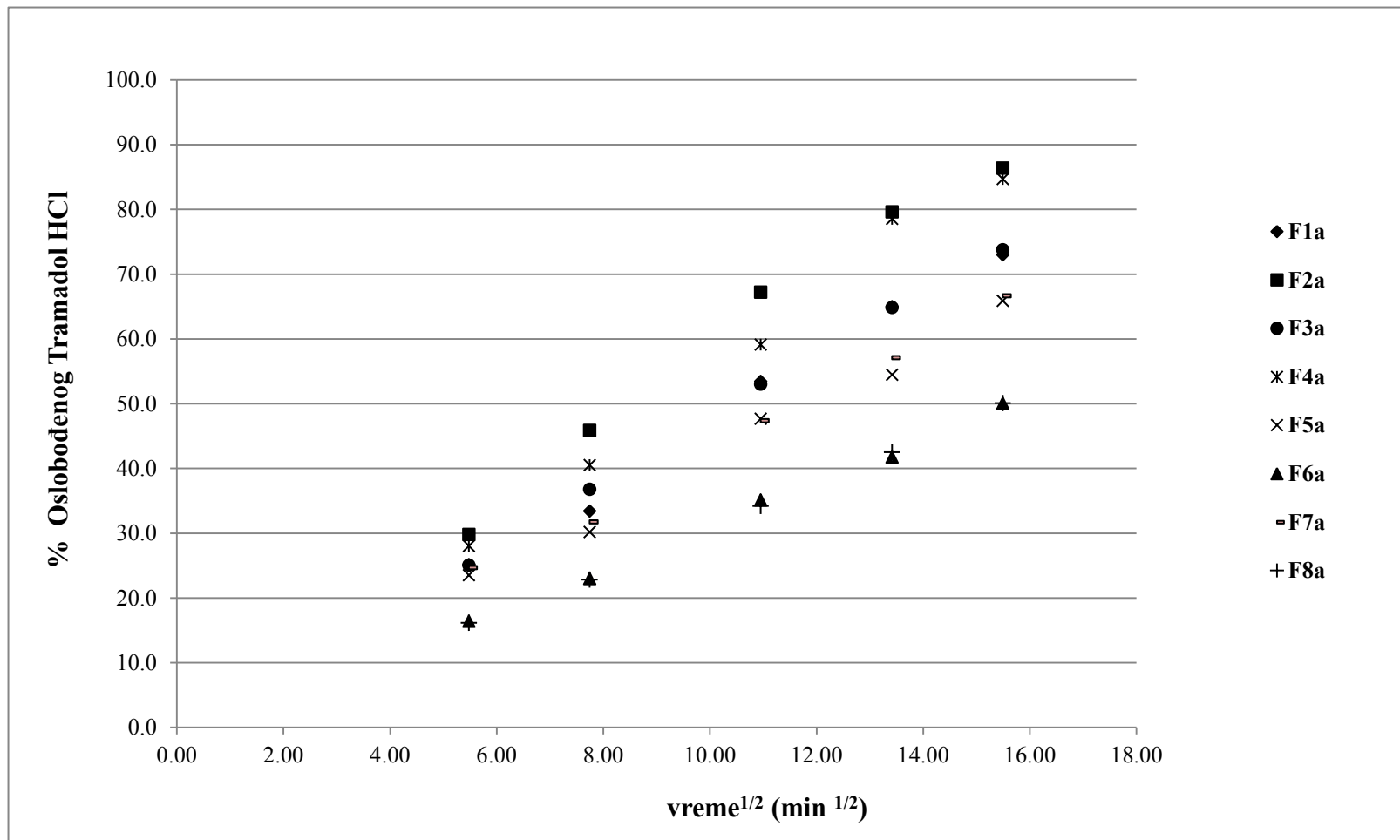
Slika 3.65 Pareto dijagram intenziteta efekata ispitivanih faktora (tabela 3.5) na normalizovanu frakciju oslobođenog tramadol-HCl nakon 30 minuta za tablete sa HPC



Slika 3.66 Pareto dijagram intenziteta efekata ispitivanih faktora (tabela 3.5) na normalizovanu frakciju oslobođenog tramadol-HCl nakon 240 minuta za tablete sa HPC

Dobijeni su modeli sa odličnim Pirsonovim koeficijentom korelacije za oba izlazna faktora, $R^2 > 0,99$. U skladu sa dobijenim rezultatima dominantan statistički značaj ima faktor udeo tramadol-HCl na obe tačke, u ranim fazama oslobađanja lekovite supstance i u kasnijim vremenskim tačkama. Sa povećanjem udela lekovite supstance raste i brzina

oslobađanja u ispitivanom opsegu. Pored navedenog faktora statistički značajan uticaj imaju i udeo HPC i doza u tački 30. minut i u tački 240. minut, gde smanjenje udela HPC dovodi do ubrzavanja oslobađanja. Dodatno je statistički značajan i uticaj tipa punioca u tački 240. minut gde se primenom Starch 1500 ubrzava oslobađanje lekovite supstance. Sa povećanjem udela polimera dolazi do usporenja oslobađanja lekovite supstance, dok se sa povećanjem doze smanjuje brzina oslobađanja lekovite supstance. Obzirom na to da su korišćene normalizovane vrednosti, korigovane za odnos površine i zapremine tablete pretpostavka je da je moguća interakcija između faktora udela polimera i udela tramadol-HCl te da postoji „mešanje“ efekta ove interakcije sa faktorom doza. Tablete sa MCC imaju nešto sporije oslobađanje na 240 minutu u odnosu na tablete sa puniocem Starch 1500. Pritisak kompresije ni u jednoj tački nema kritičan uticaj na oslobađanje lekovite supstance u ispitivanom opsegu 150 – 300 MPa. Kinetika oslobađanja odgovara Higučijevom modelu do 240. minuta te su profili oslobađanja u funkciji kvadratnog korena vremena prikazani na slici 3.67.



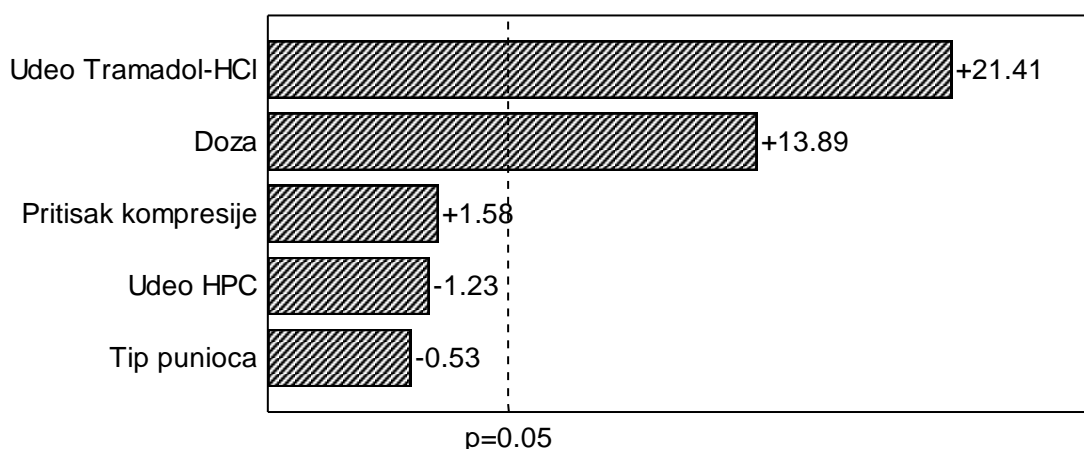
Slika 3.67 Oslobađanje tramadol-HCl u funkciji \sqrt{t} za matricne tablete sa HPC, formulacije F1a – F8a u skladu sa eksperimentalnim dizajnom u tabeli 3.6

Kod svih formulacija postoji dobro uklapanje u Higuči-model i dobijeni su Pirsonovi koeficijenti korelacije veći od 0,98. Izračunate su konstante Higuči-modela koje predstavljaju koeficijente pravca za konstruisane modele (tabela 3.56).

Tabela 3.56 Konstante Higučijevog modela za formulacije matriks tableta sa HPC

Formulacija	F1a	F2a	F3a	F4a	F5a	F6a	F7a	F8a
Higuchi konstanta	4,74	5,81	4,79	5,52	4,18	3,16	4,28	3,15

Analiziran je uticaj faktora u skladu sa eksperimentalnim dizajnom u tabeli 3.6 na konstantu Higuči-modela i kod formulacija matriks tableta sa HPC kao polimerom. Na slici 3.68 prikazan je Pareto dijagram za ispitivane faktore.



Slika 3.68 Pareto dijagram efekata ispitivanih faktora eksperimentalnog dizajna iz tablele 3.5 na konstantu Higučijevog modela za formulacije sa HPC matriks polimerom

Sa grafika se vidi da je statistički značajan uticaj udela tramadol-HCl i doze na promenu konstante linearnog Higučijevog modela. S povećanjem udela tramadol-HCl povećava se brzina oslobađanja lekovite supstance dok se sa povećanjem doze umanjuje jer je kod većih tableta manji odnos površine i zapremine.

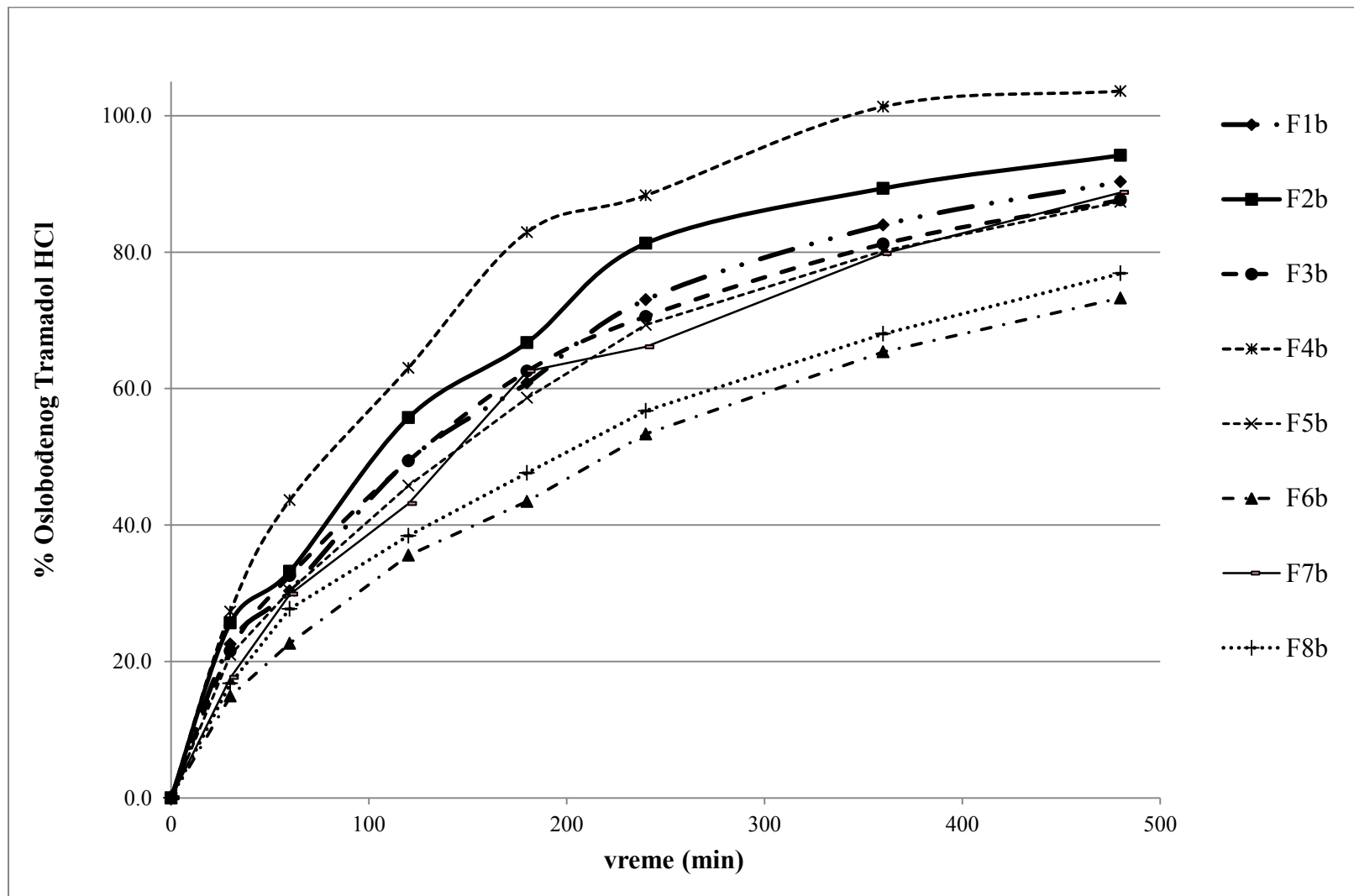
3.2.6.3 Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa POE

U tabeli 3.57 prikazani su rezultati otpuštanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa POE, formulacije F1b – F8b u skladu sa eksperimentalnim dizajnom u tabeli 3.6.

Tabela 3.57 Profili oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa POE

Proba	% oslobođene supstance						
	30 min.	60 min.	120 min.	180 min.	240 min.	360 min.	480 min.
F1b	22,55	30,33	49,48	60,80	73,02	83,98	90,30
st. dev.	2,86	2,41	2,83	2,55	2,49	1,88	1,21
F2b	25,67	33,20	55,72	66,74	81,29	89,34	94,18
st. dev.	2,20	2,79	3,96	3,43	4,45	3,01	1,57
F3b	21,53	32,58	49,39	62,54	70,56	81,19	87,63
st. dev.	0,34	0,74	1,30	1,08	0,56	1,16	0,49
F4b	27,32	43,64	63,04	82,93	88,32	101,32	103,61
st. dev.	1,81	2,85	3,73	3,99	4,30	0,75	0,84
F5b	20,96	30,38	45,77	58,65	69,35	80,19	87,37
st. dev.	1,08	1,46	0,55	1,14	2,45	1,72	1,00
F6b	14,93	22,66	35,56	43,46	53,34	65,37	73,28
st. dev.	0,95	1,05	1,36	2,79	2,95	2,56	1,71
F7b	17,65	29,86	43,12	62,54	66,10	79,77	88,73
st. dev.	0,97	1,05	0,88	1,56	2,65	1,07	0,91
F8b	16,78	27,71	38,42	47,64	56,74	68,02	76,87
st. dev.	0,44	0,66	0,04	0,33	0,45	0,79	0,67

Na slici 3.69 prikazani su profili oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta F1b – F8b prikazani u tabeli 3.57. Tablete su izrađene u skladu sa eksperimentalnim dizajnom prikazanim u tabeli 3.6.



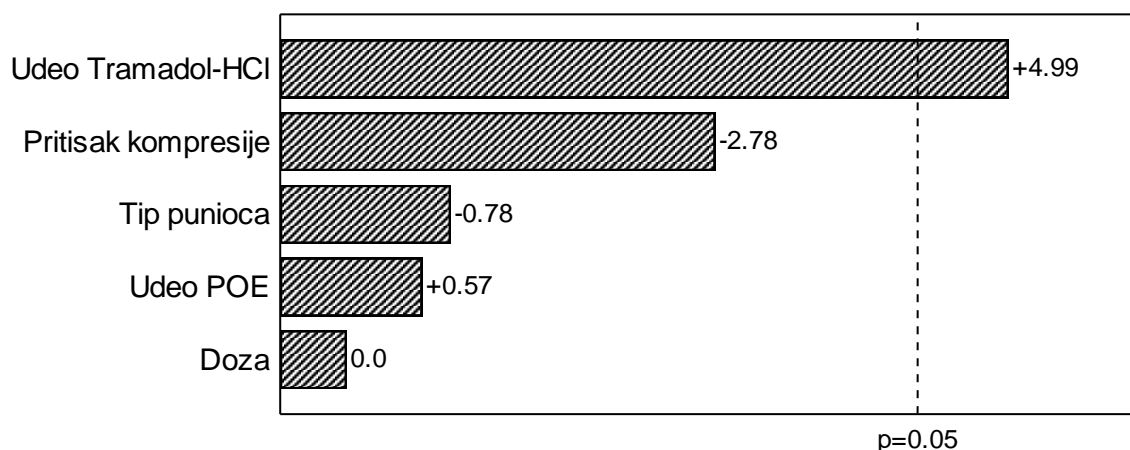
Slika 3.69 Profili oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa POE – formulacije F1b – F8b u skladu sa eksperimentalnim dizajnom u tabeli 3.6

Količine oslobođenog tramadol-HCl nakon 30 i 240 minuta korišćene su za procenu sposobnosti polimera za usporavanje oslobađanja ispitivane lekovite supstance. Kao što je i ranije navedeno, da bi se kompenzovao uticaj odnosa površine i zapremine korišćene su korigovane, normalizovane, vrednosti i to dobijene deljenjem sa količnikom površina/zapremina tablete. U tabeli 3.58 prikazane su vrednosti procenta oslobođenog tramadol-HCl u 30. i 240. minutu, kao i vrednosti površina/zapremina ispitivanih tableta i normalizovane vrednosti za probe F1b – F8b u skladu sa eksperimentalnim dizajnom prikazanim u tabeli 3.6.

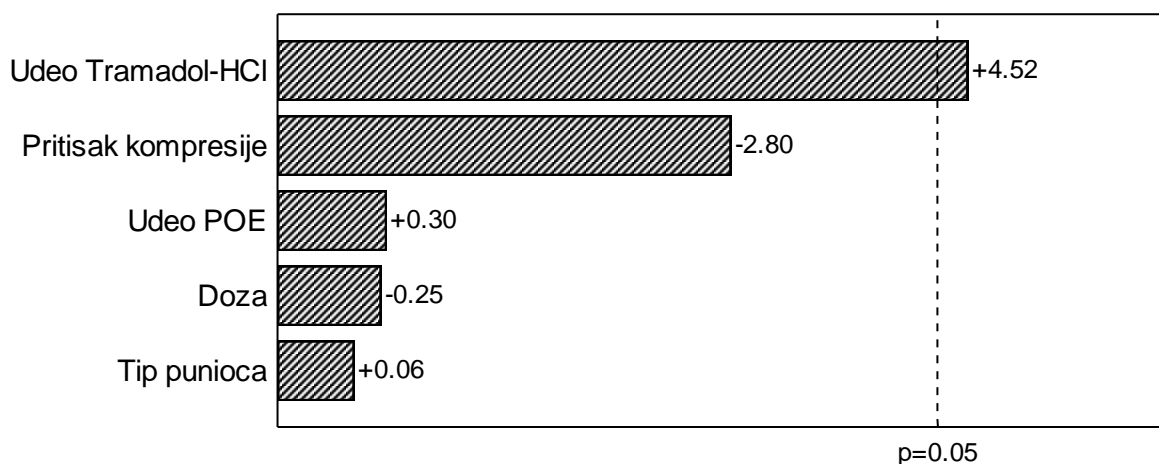
Tabela 3.58 Rezultati oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa POE F1b - F8b u vremenima 30. i 240. minut

Proba	Oslobođeno tramadol-HCl 30 min.	Oslobođeno tramadol-HCl 240 min.	Površina/zapremina tablete	Normalizovane vrednosti 30 min.	Normalizovane vrednosti 240 min.
F1b	22,6%	73,0%	0,893	25,3%	81,8%
F2b	25,7%	81,3%	1,047	24,5%	77,6%
F3b	21,5%	70,6%	0,890	24,2%	79,3%
F4b	27,3%	88,3%	1,057	25,8%	83,6%
F5b	21,0%	69,3%	0,904	23,2%	76,7%
F6b	14,9%	53,3%	0,716	20,9%	74,5%
F7b	17,6%	66,1%	0,916	19,3%	72,2%
F8b	16,8%	56,7%	0,749	22,4%	75,8%

Uticaj ispitivanih efekata prikazan je na Pareto dijagramima za obe izlazne karakteristike, normalizovana količina oslobođenog tramadol-HCl nakon 30 minuta (slika 3.70) i 240 minuta (slika 3.71).

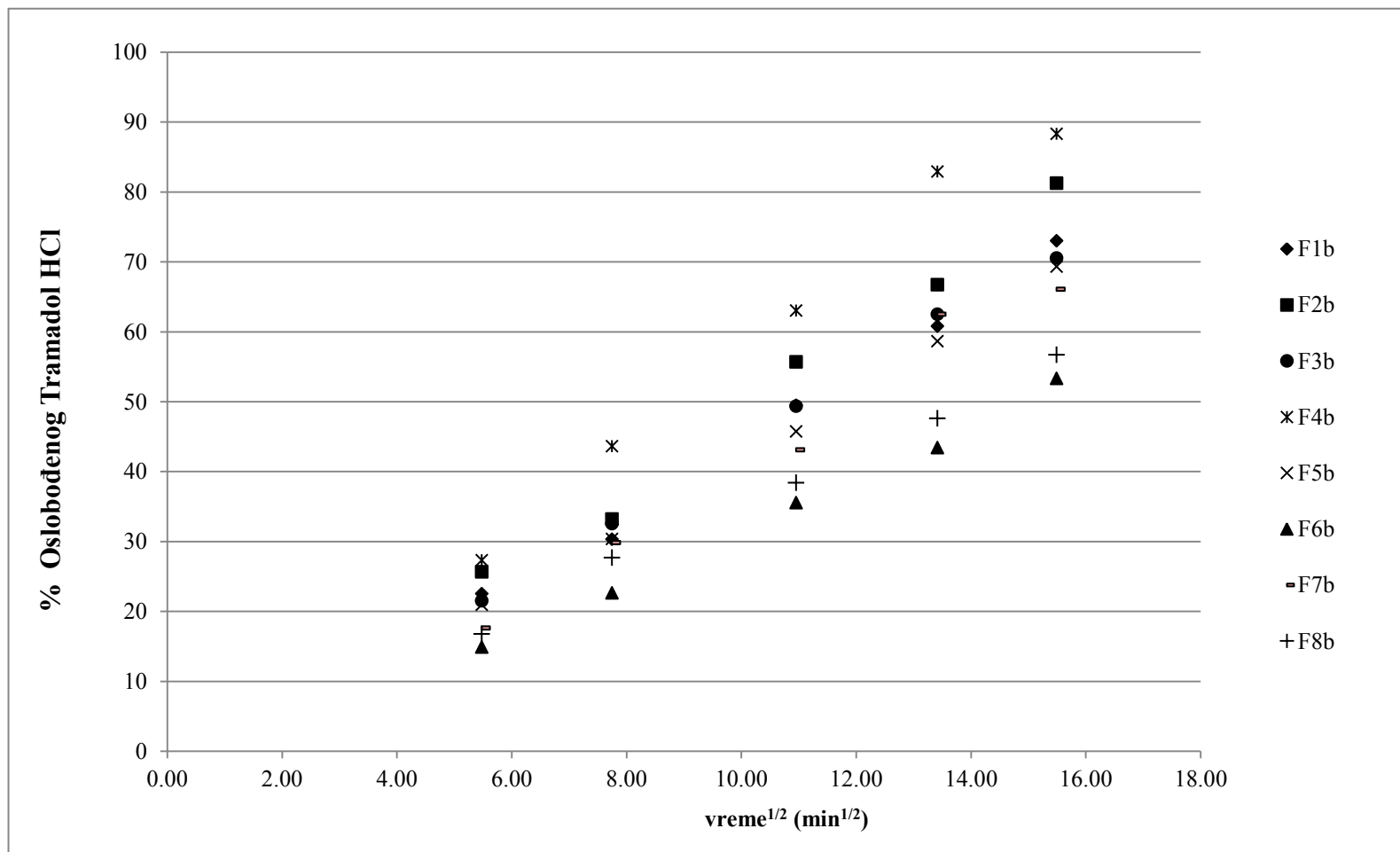


Slika 3.70 Pareto dijagram intenziteta efekata ispitivanih faktora na normalizovanu frakciju oslobođenog tramadol-HCl nakon 30 minuta za formulacije sa POE matriks polimerom



Slika 3.71 Pareto dijagram intenziteta efekata ispitivanih faktora na normalizovanu frakciju oslobođenog tramadol-HCl nakon 240 minuta za formulacije sa POE matriks polimerom

Dobijeni su modeli sa dobrim Pirsonovim koeficijentom korelacije za oba izlazna faktora, $R^2 > 0,93$. U skladu sa dobijenim rezultatima dominantan statistički značaj ima faktor udeo tramadol-HCl na obe tačke, u ranim fazama oslobađanja lekovite supstance i u kasnijim vremenskim tačkama. Sa povećanjem udela lekovite supstance raste i brzina oslobađanja u ispitivanom opsegu. Ostali ispitivani faktori nemaju statistički značaj. Kinetika oslobađanja odgovara Higuči-modelu do 240 minuta te su profili oslobađanja u funkciji kvadratnog korena vremena prikazani na slici 3.72.



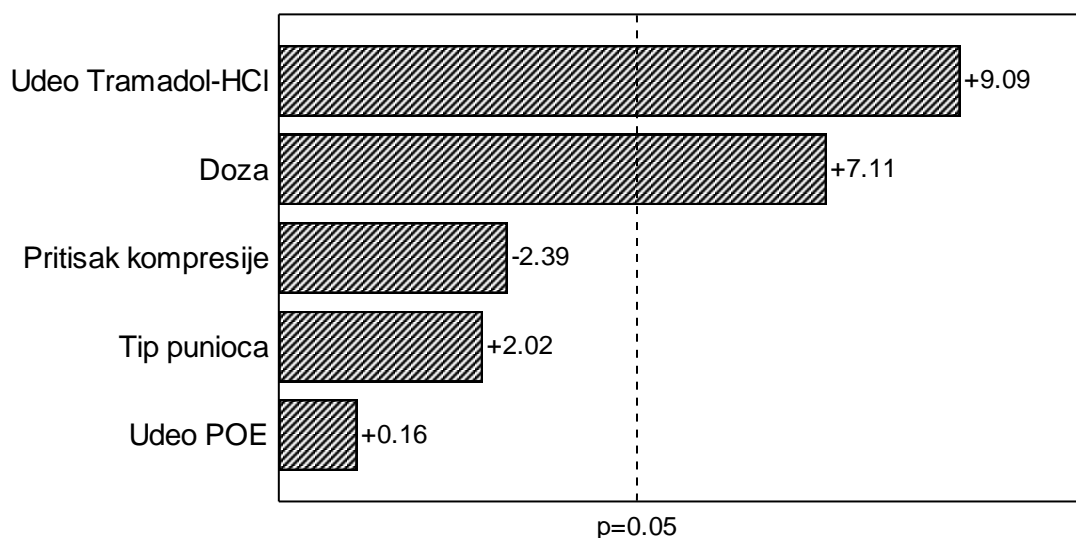
Slika 3.72 Oslobađanje tramadol-HCl u funkciji \sqrt{t} za matriks tableta sa POE, formulacije F1b – F8b u skladu sa eksperimentalnim dizajnom u tabeli 3.6

Kod svih formulacija postoji dobro uklapanje u Higuči-model i dobijeni su Pirsonovi koeficijenti korelacije veći od 0,95. Izračunate su Higuči-konstante koje predstavljaju koeficijente pravca za konstruisane modele (tabela 3.59).

Tabela 3.59 Higuči-konstante za formulacije matriks tableta sa POE

Formulacijaw	F1b	F2b	F3b	F4b	F5b	F6b	F7b	F8b
Higuchi konstanta	4,52	5,02	4,51	5,81	4,31	3,26	4,23	3,56

Analiziran je uticaj faktora u skladu sa eksperimentalnim dizajnom u tabeli 3.6 na konstantu iz Higuči-modela i kod formulacija matriks tableta sa POE kao polimerom. Na slici 3.73 prikazan je Pareto dijagram za ispitivane faktore.



Slika 3.73 Pareto dijagram efekata ispitivanih faktora eksperimentalnog dizajna iz tabele 3.5 na konstantu Higučijevog modela za formulacije sa POE matriks polimerom

Slično kao kod matriks tableta sa HPMC polimerom kod formulacija sa POE polimerom postoji statistički značajan uticaj udela tramadol-HCl i doze. Obzirom na to da dimenzije tablete mogu uticati na kinetiku oslobađanja lekovite supstance, te da nisu korišćene normalizovane vrednosti za Higuči-model uticaj doze se može pripisati odnosu površine i zapremine tablete. S povećanjem udela tramadol-HCl povećava se brzina

oslobađanja lekovite supstance dok se sa povećanjem doze umanjuje zbog veličine tableta jer je kod većih tableta manji odnos površine i zapremine.

3.2.6.4 Poređenje uticaja i karakteristika ispitivanih polimera kod oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl

Analizom rezultata ispitivanja sva tri hidrofilna polimera u pogledu sposobnosti za usporavanje oslobađanja ispitivane lako rastvorljive visoko dozirane lekovite supstance korišćenim eksperimentalnim dizajnom vmože se zaključiti da postoje određene sličnosti i razlike. Kod formulacija sa svakim polimerom u ispitivanim opsezima formulacijsko-procesnih promenljivih najveći uticaj ima udeo lekovite supstance, tramadol-HCl. Kao što je već ispitivano na različitim visoko doziranim, visoko rastvornim model supstancama sa različitim polimerima odvojeno, sa HPMC polimerom, propranolol-HCl (Ford i sar., 1991) i difenhidramin-HCl (Reynolds i sar., 2002), hlorfeniramin-maleat (Siepmann i sar., 2000, Levina i sar., 2004); u formulacijama sa HPC polimerom, fenilpropanolamin-HCl (Dürig i sar., 2004) i formulacijama sa POE polimerom, metformin-HCl (Li i sar., 2008), u ovom radu identifikovano je da slične karakteristike postoje između ispitivanih matriks polimera. Obzirom na to da je ustanovljeno da zbog velikog broja različitih faktora model supstance koji mogu uticati: rastvorljivost (Yang i sar., 1996), prisustvo nekih jona (Lapidus i Lordi, 1968), veličina čestica (Ford i sar., 1985) individualno je za svaki sistem model lekovite supstance i polimer potrebno utvrditi intenzitet kritičnosti udela lekovite supstance. Definisan je prilično širok opseg za formulacijski parametar udeo lekovite supstance sa vrlo visokim udelom u gornjoj granici opsega. Uticaj ovog faktora može biti kritičan za izbor polimera u cilju postizanja željene brzine oslobađanja lekovite supstance. Kod formulacija kod kojih je korišćen HPMC kao hidrofilni matriks polimer kritičan je uticaj samo na ranim vremenskim tačkama u in-vitro testu oslobađanja lekovite supstance, dok je kod ostala dva polimera uticaj udela lekovite supstance statistički značajan i u ranim i u kasnijim vremenskim tačkama testa.

Doza ima uticaj na kinetiku otpuštanja lekovite supstance kod svih polimera i to posredno preko uticaja na odnos površine i zapremine ispitivanih tableta. Iz razlike u statističkom značaju ovog faktora kod izlaznih karakteristika koje su korigovane, odnosno,

normalizovane sa količnikom površina/zapremina i kod uticaja na koeficijent Higuchijevog modela gde nisu korišćene normalizovane vrednosti. Stoga je za formulacije različitih doza sa proporcionalnim odnosima komponenti u cilju smanjenja broja kliničkih studija vrlo bitno voditi računa o količniku površina/ zapremina tablete gde je uticaj ovih karakteristika tableta na drugim model supstancama identifikovan kod matriks tableta sa HPMC kao matriks polimerom (Siepmann i sar., 2000, i Reynolds i sar., 2002) i HPC kako polimerom (Divi i sar., 2008).

Pritisak kompresije nema značajan uticaj kod formulacija tableta na brzinu oslobađanja lekovite supstance ni kod jednog polimera, i to u vrlo širokom opsegu ispitivanog pritiska kompresije, 150-300 MPa. Može se zaključiti da u vrlo širokom opsegu udela lekovite supstance i opsegu udela polimera, uključujući i upotrebu ispitivanih nerastvornih punilaca sva tri polimera pokazuju dobru robusnost po pitanju uticaja na kinetiku oslobađanja lekovite supstance nezavisno od promene pritiska kompresije. U skladu sa rezultatima ispitivanja za formulacije sa HPMC matriks polimerom nešto nižih viskoziteta (Salomon i sar., 1979; Nokodchi i sar., 1996; Rajabi-Siahboomi i sar., 1999), kao i HPC matriks polimerom (Dürig i sar, 2001), u zavisnosti od opsega udela u formulaciji zavisice i kritični nivoi za ovaj ulazni parametar.

Ostali faktori u ispitivanim opsezima nemaju statistički značajan uticaj na brzinu oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta kod formulacija sa polimerima HPMC i POE, dok kod formulacija sa HPC imaju. Promena tipa nerastvornog punioca u formulacijama nema statistički značajnog uticaja osim kod formulacija sa HPC polimerom i to samo u oslobađanju na kasnijim tačkama testa oslobađanja lekovite supstance. Iako su istaknuta svojstva Starch 1500 da potencira sposobnost HPMC da usporava oslobađanje lekovite supstance u odnosu na laktozu i MCC (Levina i Rajabi-Siahboomi, 2004), za formulacije sa tramadol-HCl kao model supstancom nisu detektovane statistički značajne razlike između formulacija sa ispitivanim tipovima punioca, MCC i Starch 1500. Verovatno da je uticaj prisustva Starch 1500 na karakteristike gela između fronta bubrenja i fronta difuzije kao i na intenzitet bubrenja i brzinu erozije tablete takav da doprinosi usporavanju brzine otpuštanja lekovite supstance, bilo smanjenjem difuzivnosti, bilo

povećanjem difuzionog puta, ali u ispitivanim opsezima udela polimera, punioca i lekovite supstance nisu detektovane statistički značajne prednosti u odnosu na MCC. Iz eksperimentalnih podataka može se zaključiti da formulacije matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl sa HPMC i POE kao matriks polimerima pokazuju nešto veću robusnost u odnosu na promenu nerastvornog punioca po pitanju uticaja na oslobađanje lekovite supstance u odnosu na formulacije sa HPC polimerom u ispitivanim masenim udelima u formulaciji.

Promena udela polimera u formulacijama tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl u ispitivanom opsegu (25 – 35%) nema statistički značajnog uticaja na oslobađanje lekovite supstance kod tableta sa HPMC i POE dok kod matriks tableta sa HPC ima. Ukoliko se uticaj na kinetiku oslobađanja ispitivane lekovite supstance iz matriks tableta ispituje preko konstante Higučijevog modela nema statističkog značaja ni kod jednog ispitivanog polimera. Stoga, formulacije koje sadrže 25 – 35 % polimera sa HPMC i POE pokazuju robusnost po pitanju funkcionisanja matriks sistema u regulaciji oslobađanja ispitivane lekovite supstance sa ostalim ispitivanim formulacijskim i procesnim promenljivim u odgovarajućim opsezima. Kod formulacija sa HPC sa udelom polimera 25 – 35 % postoji zavisnost od korišćenih opsega ostalih promenljivih. Iako je kod formulacija sa HPMC identifikovan perkolacioni prag za udeo polimera oko 30-40%, za model supstancu teofilin (Vargas i sar., 1999), a i različiti podaci su identifikovani za druge model lekovite supstance (Roshdy i sar., 2001; Sheskey i sar., 2002; Tiwari i sar., 2008; Petrović i sar., 2009; Mehta i sar., 2010), ipak se ne mogu napraviti generalne zakonitosti nego se kombinacije polimer/ lekovita supstanca/ punilac moraju individualno ispitati. Imajući u vidu način funkcionisanja hidrofilnih matriks sistema pretpostavka je da za svaki od ispitivanih polimera postoji perkolacioni prag za udeo polimera iznad kojeg postoji nivelacioni efekat u pogledu uticaja na oslobađanje lekovite supstance u zavisnosti od opsega ostalih formulacijskih i procesnih promenljivih. Izborom udela lekovite supstance i udela polimera u formulaciji kao i optimalnim podešavanjem odnosa površine i zapremine može se podesiti kinetika oslobađanja lekovite supstance u širokom opsegu procesnih parametara.

4. Ispitivanje uticaja udela lekovite supstnce, poroznosti tableta i koncentracije HPMC na brzinu oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa produženim oslobađanjem

4.1 Materijali i metode

4.1.1 Materijali

Za izradu matriks tableta korišćeni su sledeći materijali:

- **Tramadol-Hidrohlodid**, EP 7th Ed.
- **Hipromeloza Tip 2208 100000 mPas (HPMC 100000)**, nejonski polimer, metil-, 2-hidroksipropil-etar celuloze, nominalnog viskoziteta 100000 mPas za vodeni rastvor koncentracije 2% (w/v) (Metolose 90SH–100000™, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokio, Japan). Sadrži 19-24 % metoksi grupa i 4-12 % hidroksipropoksi grupa. Zbog osobine da brzo bubri i stvara viskozni gel ova supstanca koristi se u formulacijama matriks tableta, i to visokog viskoziteta za difuzione tipove dok nižeg viskoziteta za erozivni tip matriks sistema.
- **Mikrokristalna celuloza, tip PH 102 (MCC PH102)**, multifunkcionalni ekscipijens (vezivo, nerstvorni punilac) koji se koristi u formulacijama tableta uglavnom za direktnu kompresiju (Avicel PH 102, FMC Biopolymer, USA). Ima izvanredna kompresiona svojstva, kompaktilnost i tabletabilnost. Tip PH 102 ima dobra protočna svojstva zbog veličine čestica ($d_{50} \approx 100 \mu\text{m}$).
- **Parcijalno pregelirani skrob (Starch 1500)**, multifunkcionalni ekscipijens (vezivo, nerastvorni punilac) koji se koristi u formulacijama tableta uglavnom za direktnu kompresiju (Starch 1500, Colorcon, Dartford, Kent, UK). Ima dobra protočna i solidna kompresiona svojstva. Ima i lubrificirajuće osobine tako da u nekim formulacijama sa parcijalno pregeliranim skrobom nije neophodno korišćenje lubrikanasa.
- **Silicijum-oksidi koloidni anhidrovani**, (Aerosil 200 Pharma, Degussa), sredstvo za povećanje protočnosti i antiadheziv.
- **Magnezijum-stearat**, (Mallinckrodt, St.Louis, MO), lubrikans.

4.1.2 Metode

4.1.2.1 Izbor komponenata formulacije i preispitivanje rizika nakon inicijalnih skrining eksperimenata

Nakon prvog seta eksperimenata na osnovu komparativnog ispitivanja uticaja formulacijsko-procesnih promenljivih na izabrane kritične karakteristike kvaliteta proizvoda, mehanička svojstva tableta i oslobađanje lekovite supstance, izvršen je izbor matriks polimera i sistema punilaca u formulaciji matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl. Kao hidrofilni matriks polimer izabrana je hipromeloza zbog procene da je matriks sistem sa hipromelozom najrobusniji u pogledu uticaja ostalih karakteristika procesa i formulacije na oslobađanje lekovite supstance, kao i zbog procene da matriks tablete sa hipromelozom u pogledu mehaničkih svojstava u ispitivanom opsegu faktora formulacije i procesa imaju bolje karakteristike u odnosu na matriks tablete sa ostala dva ispitivana polimera. Uzimajući u obzir odnos plastičnih i elastičnih svojstava formulacija sa puniocima, kohezivna i protočna svojstva ispitivanih punioca, kao i robusnost po pitanju odnosa poroznosti i brzine oslobađanja lekovite supstance u očekivanom opsegu pritiska kompresije odabrana je kombinacija dva nerastvorna multifunkcionalna punioca, mikrokristalne celuloze (MCC) i parcijalno pregeliranog skroba. Odabran je tip MCC sa krupnijim česticama (PH102) za eksperimentalni dizajn obzirom na to da je to lošiji slučaj po pitanju tabletabilnosti i kompaktilnosti u odnosu na MCC sa sitnijim česticama (PH101). Uzimajući u obzir sumarni pregled ocene rizika prikazane u tabeli 3.13 kao i rezultate inicijalnih skrining eksperimenata izvršeno je preispitivanje rizika u cilju identifikacije daljih aktivnosti u definisanju formulacije, proizvodnog procesa i procene rezidualnog rizika za kvalitet proizvoda. Generisanjem novih znanja o proizvodu i uticajima komponenata formulacije i interakcija na kritične karakteristike kvaliteta proizvoda, kao i međuzavisnošću kritičnih karakteristika materijala i procesnih parametara i kritičnih karakteristika proizvoda identifikovane su dalje akcije u definisanju formulacije i procesa u cilju snižavanja rizika za kvalitet proizvoda. Koristeći referentne kategorije ozbiljnosti posledice, verovatnoće pojavljivanja otkaza i detekcije iz tabele 3.3, kao i nivoe rezultata ocene rizika prikazanih u tabeli 3.4 izvršeno je dodatno

preispitivanje rizika metodom analize načina i efekata otkaza (FMEA), prikazano u tabeli 4.3 Procenom rizika nisu obuhvaćene one identifikovane procesne operacije koje nose rizik jer se na laboratorijskom nivou ne bi mogle eksperimentalno simulirati i procenjivati njihovi efekti. Navedeni rizici su ocenjeni kao prihvatljivi rezidualni rizici obzirom na to da su srednjeg nivoa. Srednji nivo rizika je uglavnom posledica nesigurnosti u pogledu procene verovatnoće, ali prethodno znanje vezano za dizajn procesa je na visokom nivou tako da je rezidualni rizik prihvatljiv.

4.1.2.2 Formulacije tableta i eksperimentalni dizajn

Ispitivan je uticaj poroznosti tableta i promene udela HPMC polimera na oslobađanje lekovite supstance iz izrađenih matriks tableta. Tablete su izrađivane metodom direktne kompresije sa dozom lekovite supstance 100 mg i 200 mg. Kod svake doze maseni udeo matriks polimera, HPMC, je variran na pet nivoa u opsegu 15 – 25% za 2,5 % po stepenu, dok je poroznost održavana na dva nivoa, tablete sa niskom poroznošću ~11%, i tablete sa visokom poroznošću ~18%. U svim formulacijama korišćeni su isti maseni udeli sredstva za protočnost, Aerosila 200, 0,5% i lubrikansa, magnezijum-stearata, 1%. Maseni udeo punioca Starch 1500, u svim formulacijama je bio 25,4% dok je drugi punilac, MCC, korišćen za kompenzaciju umanjene količine HPMC, tako da udeo čvrste frakcije ne menja zapreminu. U skladu sa željenom poroznošću sila kompresije i simulirana brzina podešavani su tako da zapremina dobijenih tableta bude uvek jednaka za istu dozu i istu poroznost kako bi se kompenzovali uticaji odnosa površine i zapremine. Za kalkulaciju udela čvrste frakcije korišćeni su podaci za realnu gustinu iz tabele 3.15 uz masu, odnosno udeo sastojaka po tableti. U okviru eksperimentalnog dizajna ispitivani su uticaji poroznosti tableta i udela matriks polimera na profil i kinetiku oslobađanja lekovite susptance. Profili oslobađanja uklapani su u Higučijev model i analizirane su konstante dobijenog modela i uticaj svakog od faktora kod obe doze. U tabelama 4.1 i 4.2 prikazane su formulacije matriks tableta tramadol-HCl 100 mg sa niskom (T1 – T5) i visokom poroznošću (T1a – T5a) i tableta tramadol-HCl 200 mg sa niskom (T6 – T10) i visokom poroznošću (T6a – T10a).

Tabela 4.1 Formulacije matriks tableta tramadol-HCl 100 mg sa niskom (~11 %) i visokom poroznošću (~18 %)

Formulacija tableta		T1	T1a	T2	T2a	T3	T3a	T4	T4a	T5	T5a
Tramadol-HCl	mg/tbl	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	%/tbl (w/w)	28,1	28,1	28,0	28,0	27,9	27,9	27,7	27,7	27,6	27,6
	%/tbl (v/v)	28,7	26,4	28,7	26,4	28,7	26,4	28,7	26,4	28,7	26,4
	% čvrste frakcije	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3
HPMC	mg/tbl	88,9	88,9	80,2	80,2	71,6	71,6	63,0	63,0	54,4	54,4
	%/tbl (w/w)	25,0	25,0	22,5	22,5	20,0	20,0	17,5	17,5	15,0	15,0
	%/tbl (v/v)	23,0	21,2	20,7	19,1	18,5	17,1	16,3	15,0	14,1	13,0
	% čvrste frakcije	25,8	25,8	23,3	23,3	20,8	20,8	18,3	18,3	15,8	15,8
MCC PH102	mg/tbl	71,1	71,1	81,0	81,0	90,9	90,9	100,7	100,7	110,4	110,4
	%/tbl (w/w)	20,0	20,0	22,7	22,7	25,3	25,3	27,9	27,9	30,5	30,5
	%/tbl (v/v)	15,4	14,2	17,5	16,2	19,7	18,1	21,8	20,1	23,9	22,0
	% čvrste frakcije	17,3	17,3	19,7	19,7	22,1	22,1	24,5	24,5	26,9	26,9
Starch 1500	mg/tbl	90,2	90,2	90,6	90,6	91,0	91,0	91,4	91,4	92,0	92,0
	%/tbl (w/w)	25,4	25,4	25,4	25,4	25,4	25,4	25,4	25,4	25,4	25,4
	%/tbl (v/v)	20,5	18,9	20,6	19,0	20,7	19,1	20,8	19,2	20,9	19,3
	% čvrste frakcije	23,1	23,1	23,2	23,2	23,3	23,3	23,4	23,4	23,5	23,5
Aerosil 200	mg/tbl	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
	%/tbl (w/w)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	%/tbl (v/v)	0,3	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2
	% čvrste frakcije	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Mg-stearat	mg/tbl	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
	%/tbl (w/w)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	%/tbl (v/v)	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
	% čvrste frakcije	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
Ukupno	mg/tbl	355,6	355,6	357,3	357,3	358,9	358,9	360,6	360,6	362,2	362,2
	mm ³ /tbl	296,5	321,8	296,5	321,8	296,5	321,8	296,5	321,8	296,5	321,8
	% čvrste frakcije	89,0	82,0	89,0	82,0	89,0	82,0	89,0	82,0	89,0	82,0

Tabela 4.2 Formulacije matriks tableta tramadol-HCl 200 mg sa niskom (~11 %) i visokom poroznošću (~18 %)

Formulacija tableta		T6	T6a	T7	T7a	T8	T8a	T9	T9a	T10	T10a
Tramadol-HCl	mg/tbl	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
	%/tbl (w/w)	55,7	55,7	55,5	55,5	55,2	55,2	55,0	55,0	54,7	54,7
	%/tbl (v/v)	53,1	48,9	53,1	48,9	53,1	48,9	53,1	48,9	53,1	48,9
	% čvrste frakcije	59,6	59,6	59,6	59,6	59,6	59,6	59,6	59,6	59,6	59,6
HPMC	mg/tbl	89,8	89,8	81,0	81,0	72,3	72,3	63,7	63,7	54,8	54,8
	%/tbl (w/w)	25,0	25,0	22,5	22,5	20,0	20,0	17,5	17,5	15,0	15,0
	%/tbl (v/v)	21,4	19,8	19,4	17,8	17,3	15,9	15,2	14,0	13,1	12,1
	% čvrste frakcije	24,1	24,1	21,8	21,8	19,4	19,4	17,1	17,1	14,7	14,7
MCC PH102	mg/tbl	17,8	17,8	28,0	28,0	38,3	38,3	48,0	48,0	58,7	58,7
	%/tbl (w/w)	5,0	5,0	7,8	7,8	10,6	10,6	13,2	13,2	16,1	16,1
	%/tbl (v/v)	3,6	3,3	5,6	5,2	7,7	7,1	9,6	8,9	11,7	10,8
	% čvrste frakcije	4,0	4,0	6,3	6,3	8,6	8,6	10,8	10,8	13,2	13,2
Starch 1500	mg/tbl	45,8	45,8	46,0	46,0	46,2	46,2	46,6	46,6	46,6	46,6
	%/tbl (w/w)	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8
	%/tbl (v/v)	9,6	8,9	9,7	8,9	9,7	9,0	9,8	9,0	9,8	9,0
	% čvrste frakcije	10,8	10,8	10,9	10,9	10,9	10,9	11,0	11,0	11,0	11,0
Aerosil 200	mg/tbl	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
	%/tbl (w/w)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	%/tbl (v/v)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	% čvrste frakcije	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Mg-stearat	mg/tbl	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
	%/tbl (w/w)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	%/tbl (v/v)	1,1	1,0	1,1	1,0	1,1	1,0	1,1	1,0	1,1	1,0
	% čvrste frakcije	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Ukupno	mg/tbl	358,8	358,8	360,4	360,4	362,1	362,1	363,8	363,8	365,5	365,5
	mm ³ /tbl	320,8	348,2	320,8	348,2	320,8	348,2	320,8	348,2	320,8	348,2
	% čvrste frakcije	89,0	82,0	89,0	82,0	89,0	82,0	89,0	82,0	89,0	82,0

4.1.2.3 Izrada tableta

Tablete su izrađivane direktnom kompresijom.

a. Priprema smeša za tabletiranje

Smeše za tabletiranje pripremane su korišćenjem Turbula[®] mešača (Turbula[®], T2C, W Bachofen AG, Basel, Switzerland). Sve komponente su prositavane na ručnom analitičkom situ otvora pora 1 mm i odmeravane. Mešanje je izvođeno u dva koraka. U prvom koraku su sve supstance osim lubrikansa u skladu sa sastavom u tabeli sa formulacijama 4.1 i 4.2 mešane u trajanju od 10 minuta. U drugom koraku dodavan je lubrikans u smešu praškova i nastavljeno je mešanje u trajanju od 5 minuta.

b. Tabletiranje

Komprimovanje tableta izvođeno je na simulatoru kompaktiranja Presster[™] (Metropolitan Computing Corporation, MCC, East Hanover, New Jersey, USA) uz korišćenje simulacije rotacione tablet prese Korsch Pharmapress 336[®]. Masa koja odgovara jediničnoj dozi odgovarajuće formulacije je odmeravana na analitičkoj vagi i ručno dozirana u matricu. Korišćeni su alati standard EuB, koji odgovaraju ravnim tabletama dijametra 10 mm. Za tablete T1 – T10 zadavana je simulirana brzina 64800 tableta na čas dok je za tablete T1a – T10a zadavana simulirana brzina 194400 tableta na čas. Sila kompresije podešavana je tako da se sa odgovarajućom masom smeše za tabletiranje dobije tableta odgovarajuće debljine odnosno zapremine. Na taj način kontrolisana je poroznost tablete.

4.1.2.4 Ispitivanje mehaničkih karakteristika tableta i procesa kompresije

a. Merenje zapremina, gustine i poroznosti tableta

Dimenzije tableta merene su pomoću pomičnog digitalnog visinomera. Iz dimenzija tableta izračunavana je zapremina i površina tableta. Gustina tableta izračunavana je preko izmerene mase tablete i izračunate zapremine tablete. Preko gustine tableta i realne gustine praškova izračunavana je poroznost tableta. Rezultati za realnu gustinu pojedinačnih

praškova prikazani su u tabeli 3.15. Poroznost tableta preračunavana je preko jednačine (17), iz odeljka 3.1.2.6/c.

b. Ispitivanje čvrstine tableta

Čvrstina tableta merena je po metodi EP 2.9.8 na uređaju za merenje čvrstine tableta Tablet Tester 8M (Dr. Schleuniger, Pharmatron, Solothurn, Switzerland).

c. Karakterizacija procesa kompresije

Izvršena je dodatna karakterizacija procesa kompresije analizom dijagrama sila/distanca i kompresionih vremena pri ekstremnim uslovima simulirane brzine kompresije 194400 tbl/h.

4.1.2.5 Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa produženim oslobađanjem

Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl izvođeno na uređaju Sotax AT 7 (Sotax AT 7, Allschwil/Basel, Switzerland) je u skladu sa opštom monografijom EP 2.9.3 pri sledećim eksperimentalnim uslovima:

- Aparatura 1 (sa rotirajućim korpicama), brzina 75 rpm, početna zapremina medijuma 600 ml
- U toku testa, u skladu sa validiranom metodom testirano je oslobađanje aktivne supstance u medijumu sa modifikacijom pH u skladu sa sledećim režimom:
 - a. prvih 30 minuta u veštačkom želudačnom soku bez pepsina, pH vrednosti 1,2;
 - b. od 30. do 120. minuta u puferu pH 2,3 koji se dobija dodavanjem 6 ml rastvora kalijum-hidrogenfosfata (K_2HPO_4) koncentracije 63g/100ml u ispitivani medijum u 31. minutu,
 - c. od 120. do 180. minuta u puferu pH 6,8 koji se dobija dodavanjem 6 ml rastvora natrijum-hidroksida (NaOH), koncentracije 15g/100ml u ispitivani medijum u 121. minutu,
 - d. nakon 180. minuta u puferu pH 7,2 koji se dobija dodavanjem 3 ml rastvora natrijum-hidroksida (NaOH), koncentracije 15g/100ml, u ispitivani medijum u 181. minutu.

Profil oslobađanja analiziran je na osnovu kinetike oslobađanja tramadol-HCl u vremenskom intervalu 0 – 480 minuta. Uzorkovanje je vršeno nakon 30, 60, 120, 180, 240, 360 i 480 minuta. Za analizu su korišćeni profili oslobađanja uklopljeni u Higučijev model za tačke u kojima postoji linearna zavisnost između procenta oslobođene supstance i kvadratnog korena proteklog vremena.

4.2 Rezultati i diskusija

4.2.1 Rezultati procene rizika

U tabeli 4.3 prikazana je procesna rizika za kvalitet matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl.

Tabela 4.3 Procena rizika za kvalitet za matriks tablete tramadol-HCl metodom FMEA nakon inicijalnih DoE

Funkcija ili komponenta	Potencijalni otkaz	Način nastajanja otkaza	Uticaj na CQA	Uzroci, kontrola, akcije, komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Ocena rizika
Lekovita supstanca	Loša mehanička svojstva tableta	Visok udeo lekovite supstance u formulaciji i neadekvatna fizička svojstva	Izgled proizvoda	Ispitivan je uticaj udela tramadol-HCl u širokom opsegu (27 – 55 %) i dobijena je dobra tabletabilnost i mehanička svojstva tableta. Može biti uticaja ukoliko je udeo na gornjoj granici ispitivanog opsega u interakciji sa nekim drugim CMA (kritični atribut materijala) ili CPP (kritični procesni parametri), oblik tablete ili parametri kompresije. Lekovita supstanca ima dobro definisanu raspodelu veličine čestica i kontrolnu strategiju koja obezbeđuje kvalitet.	2	2	2	8	N
	Neadekvatno oslobađanje lekovite supstance	Visok udeo u formulaciji	Brzina oslobađanja lekovite supstance	U skrining dizajnu identifikovan je kritičan uticaj udela tramadol-HCl na in-vitro brzinu oslobađanja u ispitivanom opsegu udela u formulaciji. Moguća je interakcija sa drugim CMA i CPP, udeo polimera, oblik tablete, parametri kompresije. Dodatno ispitati i povezati sa poroznošću tablete.	3	4	3	36	V
	Loša distribucija lekovite supstance	Neadekvatni parametri procesa mešanja	Sadržaj i uniformnost doznih oblika	Lekovita supstanca nema kohezivna svojstva i visok je udeo u formulaciji. Može u kombinaciji sa parametrima procesa mešanja dati otkaz. Potvrđiće se uniformnost distribucije kroz validaciju procesa proizvodnje.	4	2	2	16	N
	Proizvodi degradacije van limita specifikacije	Hemijska degradacija	Proizvodi degradacije	Nema nikakvih podataka o inkompatibiliji selektiranih ekscipijenasa sa lekovitom supstancom niti međusobno. Postoje proizvodi u drugom farmaceutskom obliku gde je potvrđena kompatibilnost (kapsule sa trenutnim oslobađanjem)	4	1	3	12	N

Tabela 4.3 Procena rizika za kvalitet za matriks tablete tramadol-HCl metodom FMEA nakon inicijalnih DoE (nastavak)

Funkcija ili komponenta	Potencijalni otkaz	Način nastajanja otkaza	Uticaj na CQA	Uzroci, kontrola, akcije, komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Ocena rizika
Funkcionalni polimer	Loša mehanička svojstva tableta	Neadekvatan tip polimera i visok udeo u formulaciji	Izgled proizvoda	Tablete sa odabranim tipom polimera pokazale su najbolje mehaničke karakteristike od ispitivanih polimera. U skrining dizajnu identifikovan je manji uticaj udela HPMC na mehanička svojstva tableta u ispitivanom opsegu. Moguća je interakcija sa drugim CMA i CPP, oblik tablete, parametri kompresije. Potrebno je dodatno ispitati i povezati sa poroznošću tablete koja se može posredno kontrolisati.	1	2	1	2	N
	Neadekvatno oslobađanje lekovite supstance	Neadekvatan tip polimera	Brzina oslobađanja lekovite supstance	Ispitivan je navedeni tip polimera u eksperimentalnom dizajnu. Sa navedenim tipom polimera ostvaruje se odgovarajući model kinetike oslobađanja i odgovarajuća modifikacija oslobađanja tramadol-HCl	1	1	1	1	N
	Neadekvatno oslobađanje lekovite supstance	Nizak udeo u formulaciji	Brzina oslobađanja lekovite supstance	Ispitivan je u skrining dizajnu za opseg 25 – 35 % i uticaj u ovom opsegu nema statistički značaj. Niže vrednosti mogu imati uticaj na oslobađanje lekovite supstance i uticaj može biti potenciran parametrima procesa. Potrebno je da se ispita eksperimentalno postojanje perkolacionog praga i interakcija sa parametrima kompresije.	4	3	3	36	V
	Proizvodi degradacije van limita specifikacije	Hemijska degradacija	Proizvodi degradacije	Nema nikakvih podataka o inkompatibiliji selektiranih ekscipijenasa sa lekovinom supstancom niti međusobno. Postoje proizvodi u drugom farmaceutskom obliku gde je potvrđena kompatibilnost (kapsule sa trenutnim oslobađanjem)	4	1	3	12	N
	Aktivacija bubrenja polimera	Apsorpcija vlage iz ambijenta	Sadržaj vode	Povezano sa hemijskom degradacijom i brzinom oslobađanja lekovite supstance. Pri standardnim ambijentalnim uslovima nema apsorpcije vlage iz ambijenta.	2	1	1	2	N

Tabela 4.3 Procena rizika za kvalitet za matriks tablete tramadol-HCl metodom FMEA nakon inicijalnih DoE (nastavak)

Funkcija ili komponenta	Potencijalni otkaz	Način nastajanja otkaza	Uticaj na CQA	Uzroci, kontrola, akcije, komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Ocena rizika
Punilac	Loša mehanička svojstva tableta	Neadekvatan tip punioca i ideo	Izgled proizvoda	Oba korišćena tipa punioca su ispitana u eksperimentalnom dizajnu. Tip punioca jeste kritičan za mehanička svojstva tableta. Selektirana je kombinacija oba punioca. Potrebno je dodatno ekperimentalno ispitati	2	2	2	8	N
	Proizvodi degradacije van limita specifikacije	Hemijska degradacija	Proizvodi degradacije	Nema nikakvih podataka o inkompatibiliji selektiranih ekscipijenasa sa lekovitim supstancom niti međusobno. Postoje proizvodi u drugom farmaceutskom obliku gde je potvrđena kompatibilnost (kapsule sa trenutnim oslobađanjem)	4	1	3	12	N
	Neadekvatno oslobađanje lekovite supstance	Neadekvatan tip punioca	Brzina oslobađanja lekovite supstance	Ispitivano je u eksperimentalnom dizajnu i nema uticaja na oslobađanje lekovite susptance	2	1	2	4	N
	Uticaj na fizička svojstva	Apsorpcija/desorpcija ambijentalne vlage	Sadržaj vode	Povezano sa hemijskom degradacijom. Pri standardnim ambijentalnim uslovima nema apsorpcije vlage iz ambijenta.	2	1	1	2	N

Tabela 4.3 Procena rizika za kvalitet za matriks tablete tramadol-HCl metodom FMEA nakon inicijalnih DoE (nastavak)

Funkcija ili komponenta	Potencijalni otkaz	Način nastajanja otkaza	Uticaj na CQA	Uzroci, kontrola, akcije, komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Ocena rizika
Sila/ pritisak kompresije	Loša mehanička svojstva tableta	Nizak pritisak kompresije	Izgled proizvoda	Ispitano eksperimentalnim dizajnom i ima kritičan uticaj povezano sa tipom punioca i dizajnom tablete i može biti povezano sa brzinom tabletiranja. Odabrana je kombinacija punioca koja ima povoljan odnos plastičnih i elastičnih svojstava. Potrebno dodatno eksperimentalno ispitati.	4	3	2	24	S
	Neadekvatno oslobađanje lekovite supstance	Nizak pritisak kompresije	Brzina oslobađanja lekovite supstance	Ispitivano je u eksperimentalnom dizajnu u širokom opsegu i nema uticaja na oslobađanje lekovite supstance. Moguć uticaj pri većim brzinama mašine za tabletiranje i sa neadekvatnim dizajnom alata može dovesti do veće poroznosti tableta. Potrebno je dodatno eksperimentalno ispitati uz interakcije.	3	3	2	18	S
Brzina tabletiranja	Loša mehanička svojstva tableta	Previsoka brzina tabletiranja	Izgled proizvoda	Može u kombinaciji sa pritiskom kompresije i neadekvatnim sastavom formulacije rezultovati lošim mehaničkim svojstvima tableta. Ispitan je uticaj u uskom opsegu procesnog parametra sa relevantnom simulacijom procesnog parametra. Potrebno je dodatno eksperimentalno ispitati.	3	3	2	18	S
	Neadekvatno oslobađanje lekovite supstance	Previsoka brzina tabletiranja	Brzina oslobađanja lekovite supstance	Može u kombinaciji sa pritiskom kompresije i neadekvatnim sastavom formulacije dati neadekvatnu poroznost tableta. Ispitan je uticaj u uskom opsegu procesnog parametra sa relevantnom simulacijom procesnog parametra. Potrebno je dodatno eksperimentalno ispitati.	4	3	2	24	S
	Neadekvatno punjenje matrice	Previsoka brzina tabletiranja	Uniformnost doznih oblika	U okviru razvoja procesa definišće se parametar procesa i u okviru validacije procesa predviđene su provere uniformnosti distribucije lekovite supstance	3	2	3	18	S

Tabela 4.3 Procena rizika za kvalitet za matriks tablete tramadol-HCl metodom FMEA nakon inicijalnih DoE (nastavak)

Funkcija ili komponenta	Potencijalni otkaz	Način nastajanja otkaza	Uticaj na CQA	Uzroci, kontrola, akcije, komentari	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija	Rezultat	Ocena rizika
Dizajn/ tip alata	Uticao na kinetiku oslobađanja	Neadekvatan odnos površine i zapremine	Brzina oslobađanja lekovite supstance	Dodatno će se eksperimentalno ispitati	4	4	2	24	S
	tip mašine/ broj stanica/ tip alata	Neadekvatna kritična vremena kompresije	Izgled proizvoda	Kritična vremena kompresije u širokim opsezima nisu pokazala uticaj na izgled ukoliko je pritisak kompresije adekvatan sa širokim opsezima udela komponenti u formulaciji. Dodatno će se eksperimentalno beležiti i ispitati.	2	3	3	18	S
	tip mašine/ broj stanica/ tip alata	Neadekvatna kritična vremena kompresije	Brzina oslobađanja lekovite supstance	Kritična vremena kompresije u širokim opsezima nisu pokazala uticaj na oslobađanje lekovite supstance ukoliko je pritisak kompresije adekvatan sa širokim opsezima udela komponenti u formulaciji. Dodatno će se eksperimentalno beležiti i ispitati.	2	3	3	18	S

4.2.2 Ispitivanje mehaničkih karakteristika tableta i procesa kompresije

Rezultati merenja fizičkih karakteristika smeša i mehaničkih karakteristika tableta za formulacije matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl sa dozama 100 mg i 200 mg prikazani su u tabelama 4.4 i 4.5.

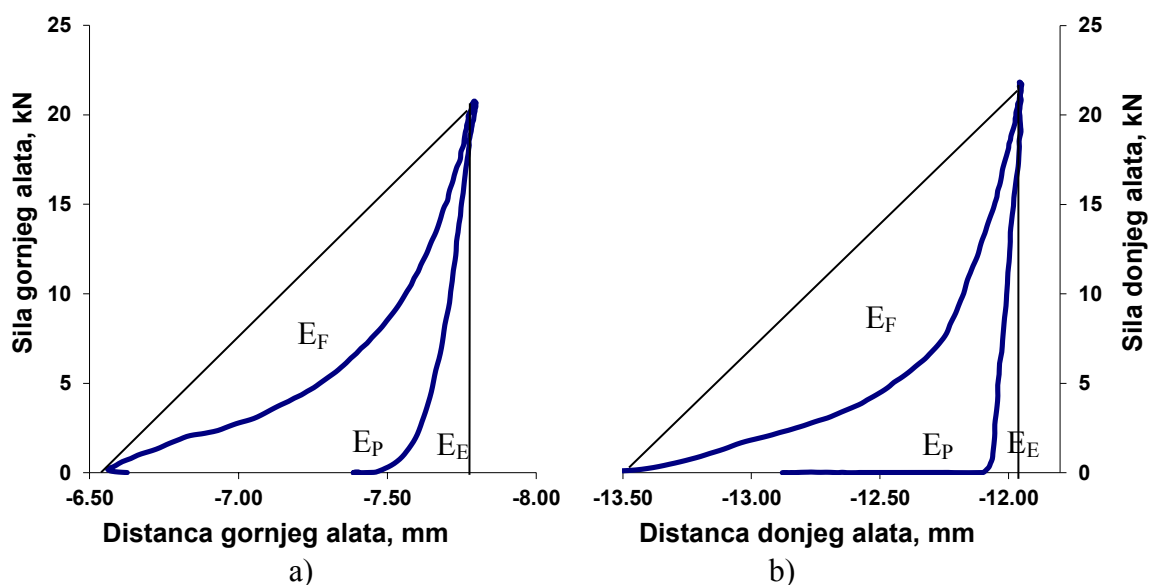
Tabela 4.4 Parametri kompresije i karakteristike matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl 100 mg, T1 – T5 i T1a – T5a

Formulacija tableta	Realna gustina smeše	Sila kompresije	Pritisak kompresije	Simulirana brzina	Pozicija step motora	Minimalna distanca	Efektivno vreme prenošenja kompresije	Efektivno vreme spuštanja alata	Efektivno vreme zadržavanja alata	Efektivno vreme dizanja alata	Masa tableta	Debljina tableta	Zapremina tableta	Gustina tableta	Poroznost tableta	Čvrstina tableta
	g/cm ³	kN	MPa	tbl/h	mm	mm	ms	ms	ms	ms	mg	mm	mm ³	g/cm ³	%	N
T1	1,348	20,8 ± 1,0	265,1 ± 7,5	64800	2,38	3,17 ± 0,03	61,1 ± 0,2	14,9 ± 0,2	18,3 ± 0,2	28,0 ± 0,2	355,6 ± 2,2	3,79 ± 0,02	297,5 ± 1,6	1,195	11,3	128 ± 2
T1a	1,348	10,9 ± 0,7	138,6 ± 5,0	194400	2,80	3,54 ± 0,02	20,0 ± 0,1	5,6 ± 0,2	5,4 ± 0,2	9,0 ± 0,2	355,3 ± 2,6	4,08 ± 0,02	321,1 ± 2,0	1,106	17,9	61 ± 3
T2	1,354	19,8 ± 1,0	252,3 ± 8,5	64800	2,40	3,19 ± 0,01	61,1 ± 0,2	14,9 ± 0,2	18,1 ± 0,4	28,0 ± 0,3	357,3 ± 2,0	3,79 ± 0,02	297,6 ± 1,2	1,201	11,3	126 ± 4
T2a	1,354	10,3 ± 0,8	131,2 ± 4,9	194400	2,87	3,57 ± 0,03	19,9 ± 0,1	5,5 ± 0,2	5,6 ± 0,2	8,8 ± 0,2	358,1 ± 3,1	4,12 ± 0,04	323,8 ± 3,5	1,106	18,3	59 ± 3
T3	1,360	20,2 ± 1,1	257,7 ± 6,8	64800	2,38	3,18 ± 0,01	61,2 ± 0,3	14,9 ± 0,2	18,0 ± 0,4	28,3 ± 0,3	358,1 ± 2,0	3,77 ± 0,03	296,1 ± 2,5	1,209	11,1	126 ± 4
T3a	1,360	10,5 ± 0,8	134,2 ± 5,6	194400	2,86	3,52 ± 0,03	20,2 ± 0,3	5,4 ± 0,2	6,0 ± 0,2	8,7 ± 0,1	358,0 ± 2,6	4,06 ± 0,05	321,3 ± 3,8	1,114	18,1	59 ± 3
T4	1,366	19,9 ± 1,5	253,8 ± 11,8	64800	2,40	3,20 ± 0,03	61,3 ± 0,3	14,9 ± 0,2	18,0 ± 0,4	28,4 ± 0,2	360,2 ± 3,7	3,78 ± 0,04	297,1 ± 2,8	1,212	11,3	121 ± 5
T4a	1,366	10,9 ± 0,6	138,6 ± 3,9	194400	2,88	3,51 ± 0,03	20,4 ± 0,5	5,6 ± 0,2	6,0 ± 0,1	8,8 ± 0,4	361,7 ± 1,2	4,08 ± 0,01	322,7 ± 0,8	1,121	18,0	66 ± 3
T5	1,373	19,6 ± 1,3	249,5 ± 11,1	64800	2,40	3,20 ± 0,02	61,1 ± 0,6	14,7 ± 0,4	18,0 ± 0,4	28,4 ± 0,6	361,8 ± 3,6	3,78 ± 0,02	297,6 ± 2,4	1,216	11,5	121 ± 3
T5a	1,373	10,4 ± 1,6	132,2 ± 7,9	194400	2,90	3,50 ± 0,03	20,3 ± 0,3	5,6 ± 0,2	6,0 ± 0,2	8,7 ± 0,3	362,4 ± 3,4	4,10 ± 0,04	323,1 ± 3,8	1,122	18,3	62 ± 8

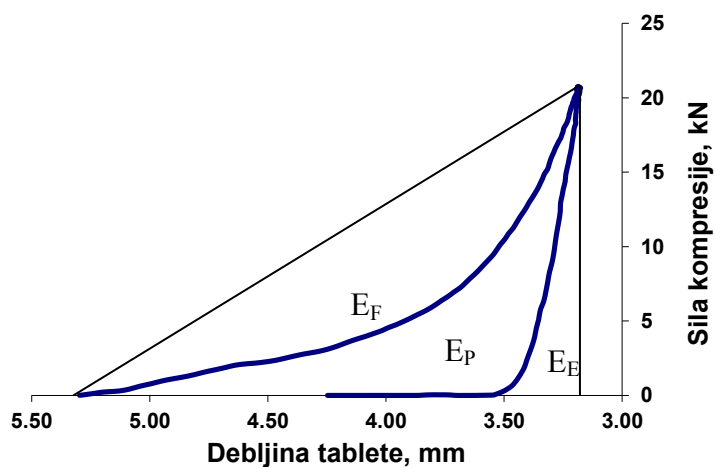
Tabela 4.5 Parametri kompresije i karakteristike matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl 200 mg, T6 – T10 i T6a – T10a

Formulacija	Realna gustina smeše	Sila kompresije	Pritisak kompresije	Simulirana brzina	Pozicija step motora	Minimalna distanca	Efektivno vreme prenošenja kompresije	Efektivno vreme spuštanja alata	Efektivno vreme zadržavanja alata	Efektivno vreme dizanja alata	Masa tableta	Debljina tableta	Zapremina tableta	Gustina tableta	Poroznost tableta	Čvrstina tableta
	g/cm ³	kN	MPa	tbl/h	mm	mm	ms	ms	ms	ms	mg	mm	mm ³	g/cm ³	%	N
T6	1,257	14,4 ± 1,6	183,4 ± 14,1	64800	2,84	3,65 ± 0,04	56,3 ± 1,2	14,9 ± 0,2	17,8 ± 0,3	24,1 ± 0,8	359,4 ± 3,5	4,05 ± 0,04	320,6 ± 3,7	1,121	10,8	76 ± 7
T6a	1,257	7,1 ± 0,8	89,9 ± 3,8	194400	3,35	3,99 ± 0,02	18,0 ± 0,2	5,6 ± 0,2	5,8 ± 0,2	6,7 ± 0,3	359,1 ± 2,4	4,39 ± 0,02	348,3 ± 1,3	1,031	18,0	32 ± 2
T7	1,263	14,9 ± 1,3	189,2 ± 10,9	64800	2,86	3,65 ± 0,03	56,7 ± 0,5	14,4 ± 0,5	17,9 ± 0,2	24,4 ± 0,4	361,9 ± 3,0	4,05 ± 0,03	321,3 ± 2,6	1,126	10,8	79 ± 8
T7a	1,263	7,0 ± 0,8	89,8 ± 5,4	194400	3,38	4,01 ± 0,03	18,0 ± 0,5	5,6 ± 0,3	5,7 ± 0,5	6,7 ± 0,4	361,0 ± 2,2	4,39 ± 0,03	349,4 ± 2,3	1,033	18,2	36 ± 3
T8	1,268	14,2 ± 1,5	180,6 ± 11,4	64800	2,88	3,66 ± 0,02	56,4 ± 0,6	14,2 ± 0,3	17,9 ± 0,2	24,3 ± 0,7	362,4 ± 3,2	4,04 ± 0,03	320,2 ± 2,3	1,132	10,8	80 ± 6
T8a	1,268	6,8 ± 0,7	86,9 ± 5,1	194400	3,40	4,02 ± 0,01	18,1 ± 0,5	5,4 ± 0,2	5,8 ± 0,5	6,9 ± 0,3	361,8 ± 2,8	4,38 ± 0,02	348,8 ± 1,5	1,037	18,2	31 ± 3
T9	1,274	14,3 ± 1,3	182,4 ± 10,4	64800	2,86	3,66 ± 0,01	56,5 ± 0,7	14,1 ± 0,2	18,0 ± 0,5	24,4 ± 0,8	363,6 ± 3,0	4,04 ± 0,03	319,8 ± 2,3	1,137	10,8	80 ± 8
T9a	1,274	7,1 ± 0,6	89,9 ± 3,2	194400	3,44	4,05 ± 0,02	18,2 ± 0,2	5,4 ± 0,1	5,8 ± 0,3	7,0 ± 0,3	365,4 ± 2,8	4,41 ± 0,02	350,3 ± 2,0	1,043	18,1	36 ± 3
T10	1,280	14,8 ± 1,3	187,9 ± 9,7	64800	2,86	3,66 ± 0,02	57,0 ± 0,2	14,2 ± 0,3	18,0 ± 0,3	24,8 ± 0,4	366,2 ± 2,9	4,04 ± 0,03	321,4 ± 2,2	1,139	11,0	82 ± 4
T10a	1,280	6,8 ± 0,8	86,9 ± 4,8	194400	3,44	4,07 ± 0,03	18,3 ± 0,4	5,5 ± 0,2	5,7 ± 0,5	7,1 ± 0,2	365,3 ± 3,4	4,40 ± 0,02	348,4 ± 1,8	1,048	18,1	35 ± 2

Na slikama 4.1 – 4.4 prikazani su grafici sila - distanca (eng., „*force – displacement*“) i sila/debljina (eng. „*force – thickness*“) za formulacije i kompresione profile matriks tableta tramadol-HCl 100 mg sa najvećim udelom HPMC i najmanjim udelom MCC i to najmanje i najveće poroznosti (T1 i T1a).

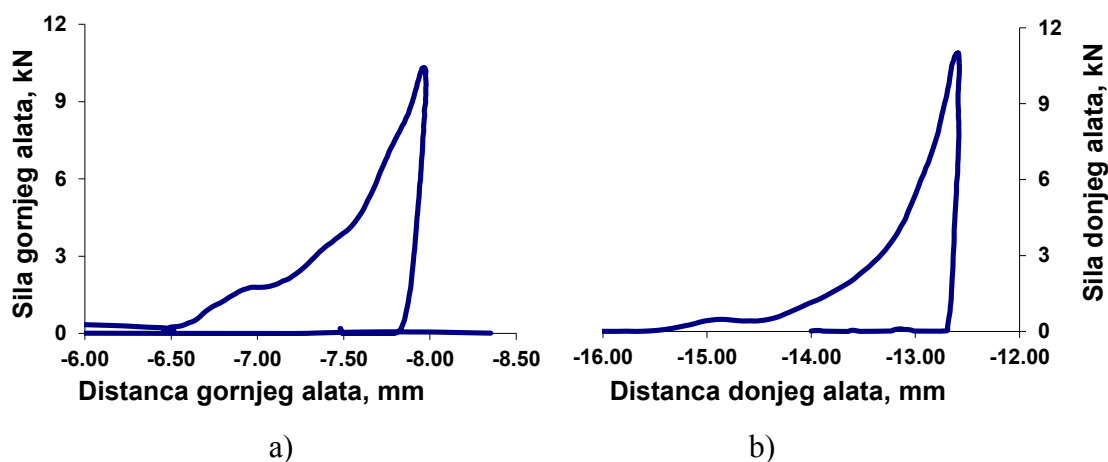


Slika 4.1 Sila - distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju T1 tramadol-HCl 100 mg matriks tableta (niska poroznost, simulirana brzina 64800 tbl/h)

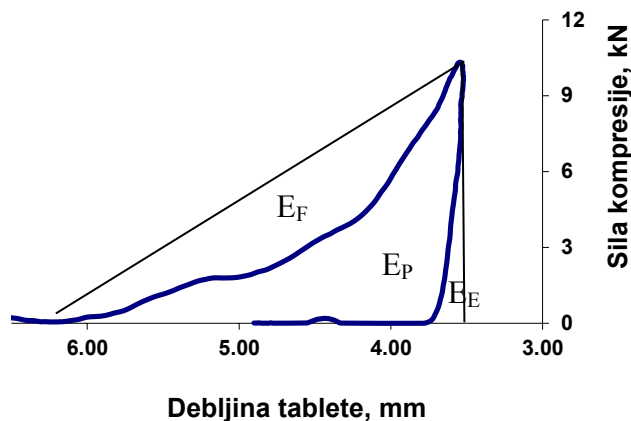


Slika 4.2 Sila/debljina dijagram za formulaciju T1 tramadol-HCl 100 mg matriks tableta (niska poroznost, simulirana brzina 64800 tbl/h)

Na slici 4.2 prikazan je dijagram sile i debljine tablete u matrici tokom kompresije. Na dijagramima su označene zone koje predstavljaju energiju frikcije, kompresije i elastičnosti tokom ciklusa kompresije praška. Dijagram sila debljina tablete je dijagram koji je komplementaran Hekelovom dijagramu „u matrici“ i na prikazanom dijagramu korišćene su nekorigovane vrednosti sa mernih instrumenata za distancu, tj., vrednosti koje nisu korigovane za deformaciju kompresionog bloka, tako da detektovana elastičnost predstavlja zbir elastičnosti proizvoda i elastične deformacije mašine, odnosno kompresionog bloka. Na slikama 4.3 i 4.4 prikazani su dijagrami sila - distanca i sila - debljina za tablete formulacije T1a sa visokom poroznošću dobijenih pri manjoj sili kompresije i većoj simuliranoj brzini (kraće vreme kompresije).

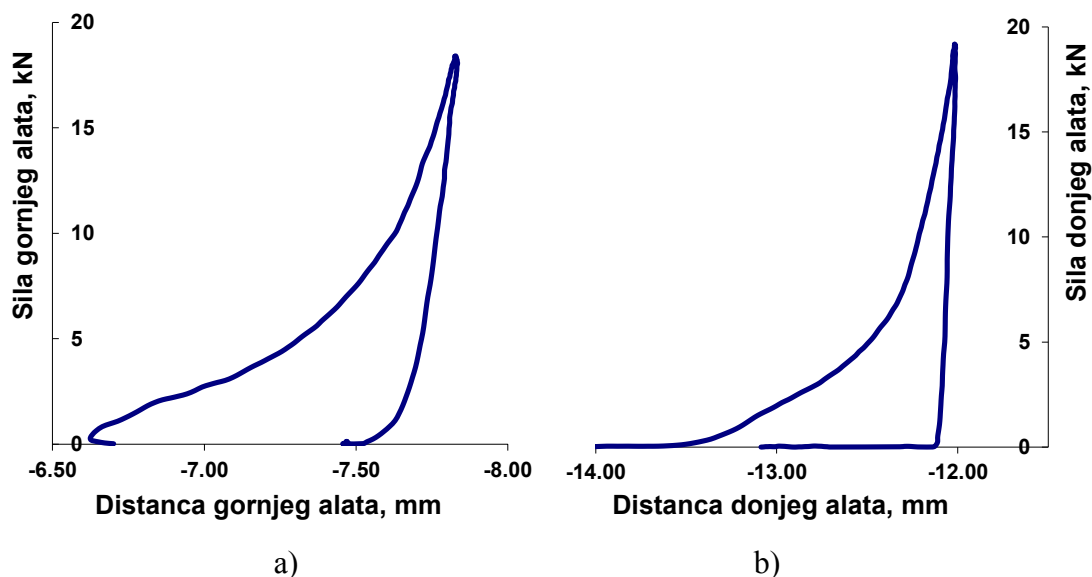


Slika 4.3 Sila - distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju T1a tramadol-HCl 100 mg matriks tableta (visoka poroznost, simulirana brzina 194400 tbl/h)

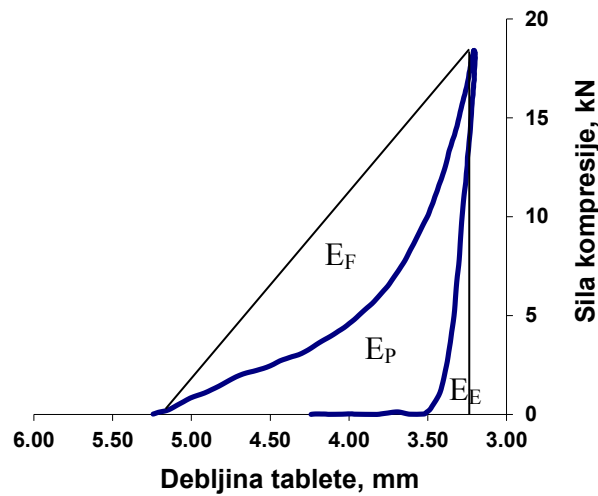


Slika 4.4 Sila - debljina tablete u matrici dijagram za formulaciju T1a tramadol-HCl 100 mg matriks tableta (visoka poroznost, simulirana brzina 194400 tbl/h)

Dijagrami sila-distanca i sila-debljina za tablete tramadol-HCl 100 mg, sa najmanjim udelom HPMC, odnosno, najvećim udelom punioca MCC u skladu sa eksperimentalnim dizajnom iz tabele 4.1 sa niskom i visokom poroznošću (T5 i T5a) prikazani su na slikama 4.5 – 4.8.

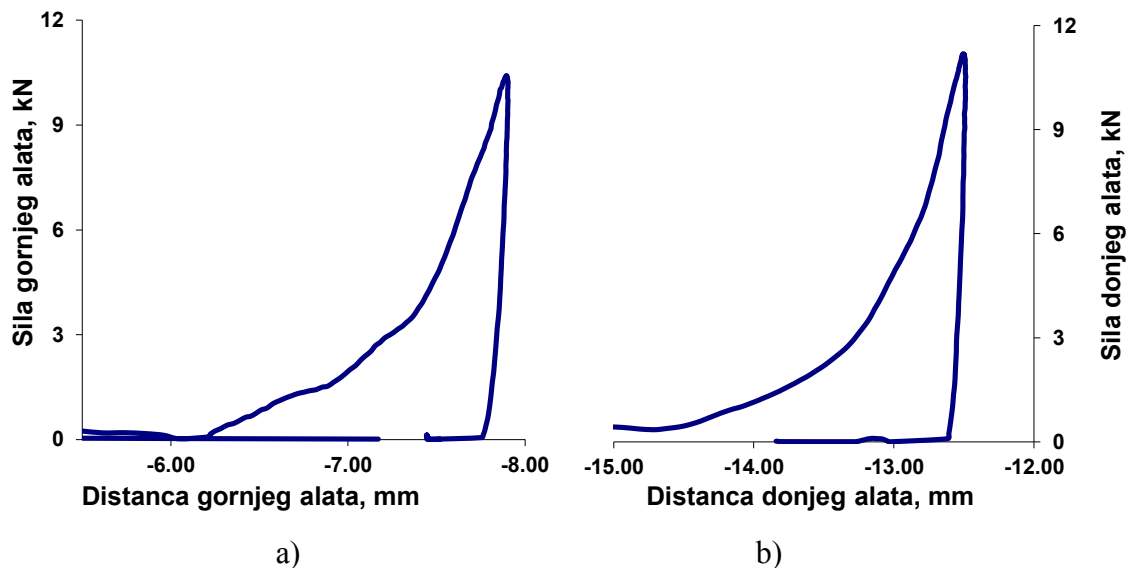


Slika 4.5 Sila - distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju T5 tramadol-HCl 100 mg matriks tableta (niska poroznost, simulirana brzina 64800 tbl/h)

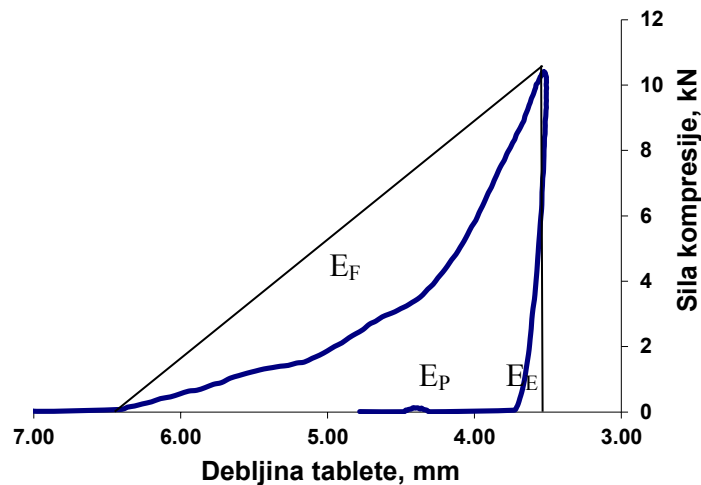


Slika 4.6 Sila – debljina tablete u matrici dijagram za formulaciju T5 tramadol-HCl 100 mg matriks tableta (niska poroznost, simulirana brzina 64800 tbl/h)

Dijagrami za tablete tramadol-HCl 100 mg iste formulacije, sa visokom poroznošću, T5a, dobijene na većoj simuliranoj brzini i nižoj sili kompresije prikazani su na slikama 4.7 i 4.8.

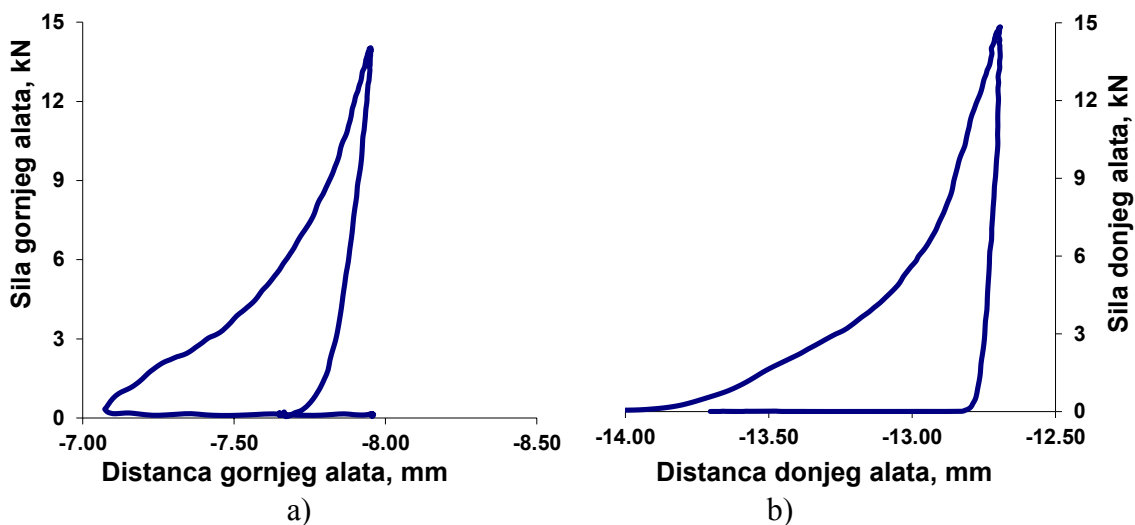


Slika 4.7 Sila - distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju T5a tramadol-HCl 100 mg matriks tableta (visoka poroznost, simulirana brzina 194400 tbl/h)

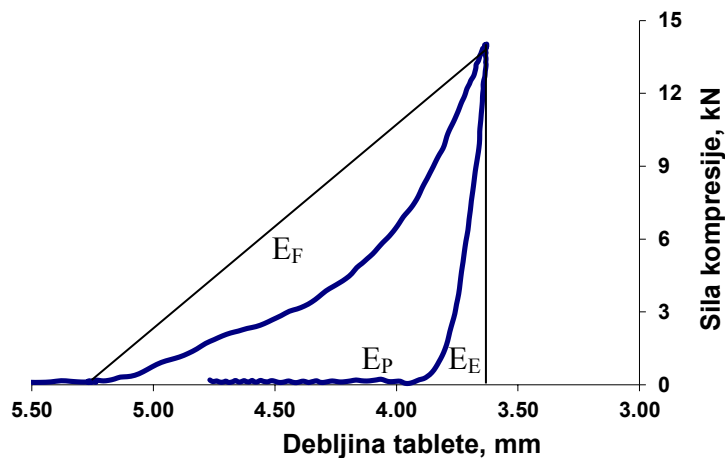


Slika 4.8 Sila – debljina tablete u matrici dijagram za formulaciju T5a tramadol 100 mg matriks tableta (visoka poroznost, simulirana brzina 194400 tbl/h)

Dijagrami za formulacije tramadol-HCl 200 mg matriks tableta prikazane su na slikama 4.9 – 4.16. Na slikama 4.9 i 4.10 prikazani su dijagrami sila - distanca i sila - debljina tablete u matrici za formulacije sa najvećim udelom HPMC i najmanjim udelom MCC, za tablete sa niskom poroznošću (T6).

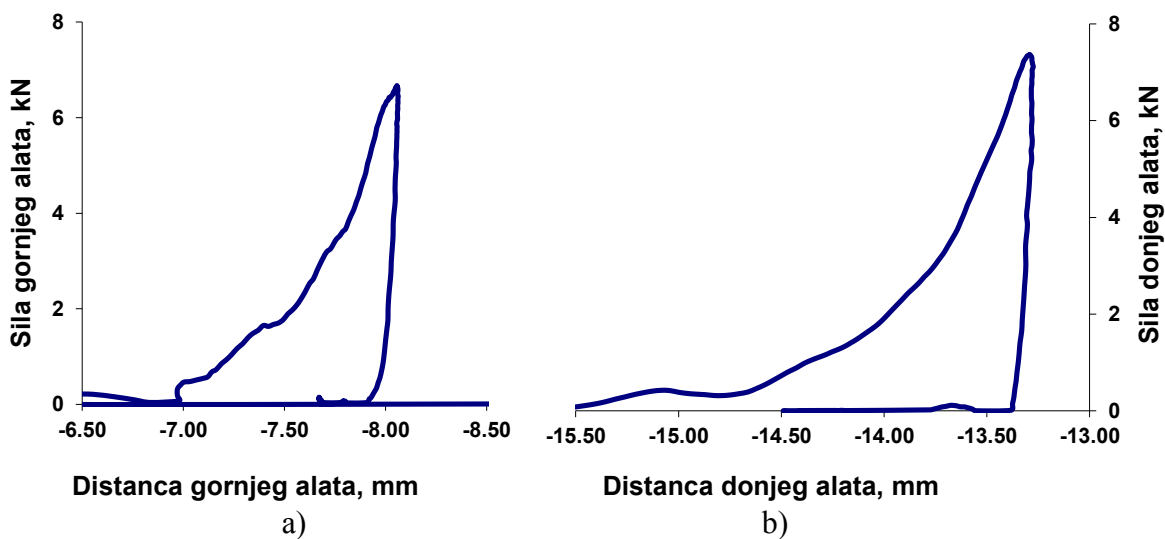


Slika 4.9 Sila - distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju T6 tramadol 200 mg matriks tableta (niska poroznost, simulirana brzina 64800 tbl/h)

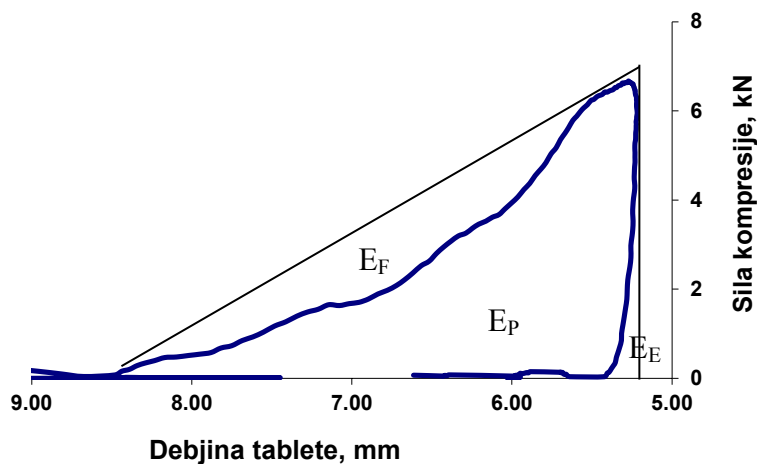


Slika 4.10 Sila - debljina tablete u matrici dijagram za formulaciju T6 tramadol 200 mg matriks tableta (niska poroznost, simulirana brzina 64800 tbl/h)

Dijagrami za matriks tablete tramadol-HCl 200 mg sa višom poroznošću (T6a) prikazani su na slikama 4.11 i 4.12.

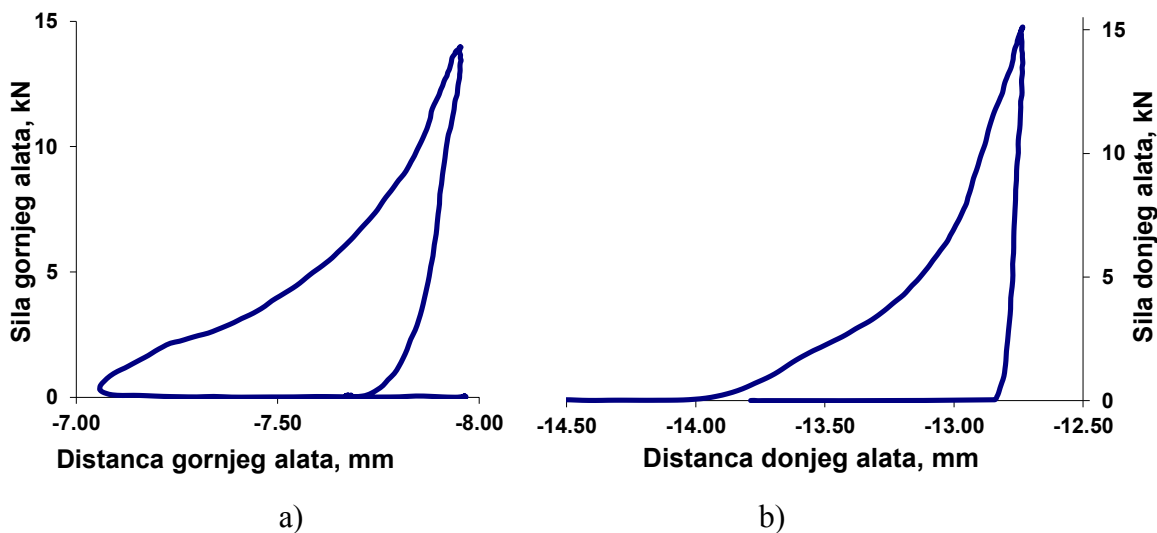


Slika 4.11 Sila - distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju T6a tramadol 200 mg matriks tableta (visoka poroznost, simulirana brzina 194400 tbl/h)

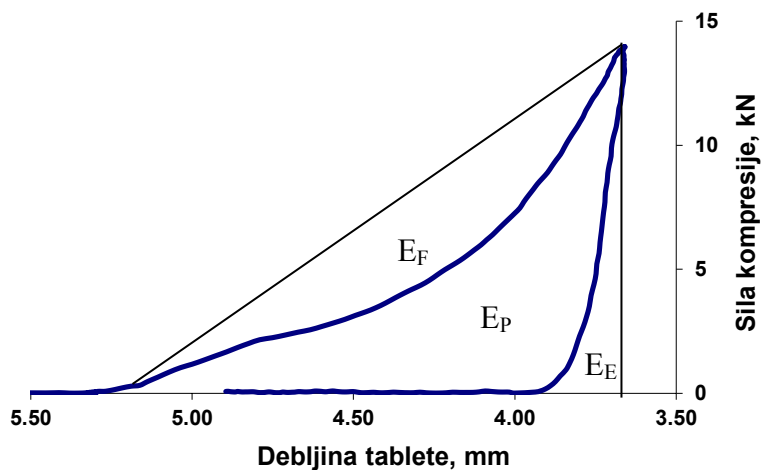


Slika 4.12 Sila - debljina tablete u matrici dijagram za formulaciju T6a tramadol 200 mg matriks tableta (visoka poroznost, simulirana brzina 194400 tbl/h)

Na slikama 4.13 – 4.16 prikazani su dijagrami za tramadol-HCl 200 mg matriks tablete sa najmanjim udelom HPMC i najvećim udelom MCC u skladu sa eksperimentalnim dizajnom iz tabele 4.2.

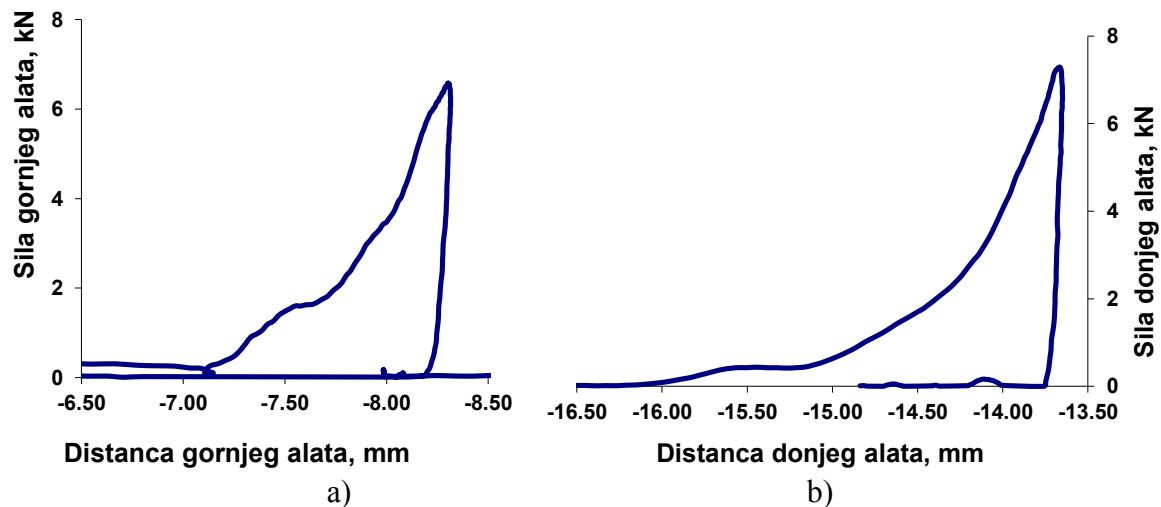


Slika 4.13 Sila - distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju T10 tramadol 200 mg matriks tableta (niska poroznost, simulirana brzina 64800 tbl/h)

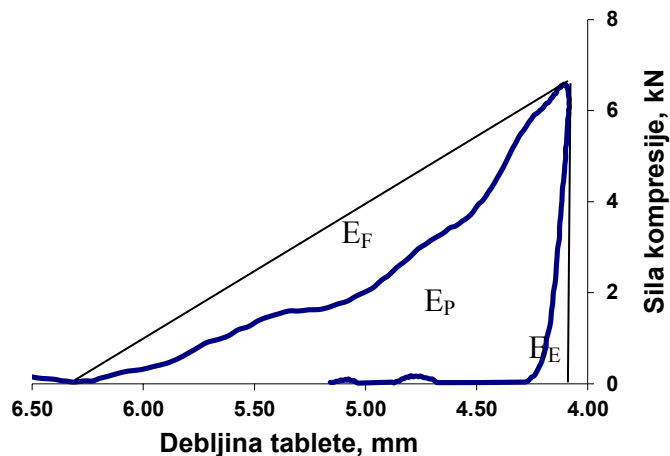


Slika 4.14 Sila - debljina tablete u matrici dijagram za formulaciju T10 tramadol 200 mg matriks tableta (niska poroznost, simulirana brzina 64800 tbl/h)

Dijagrami za tablete tramadol-HCl, formulacija T10a, visoka poroznost, najmanji udeo HPMC i najveći udeo MCC prikazani su na slikama 4.15 i 4.16.



Slika 4.15 Sila - distanca dijagrami za gornji (a) i donji alat (b) za formulaciju T10a tramadol 200 mg matriks tableta (niska poroznost, simulirana brzina 194400 tbl/h)



Slika 4.16 Sila - debljina tablete u matrici dijagram za formulaciju T10a tramadol 200 mg matriks tableta (visoka poroznost, simulirana brzina 194400 tbl/h)

Poređenjem realnih gustina formulacija smeša za tabletiranje tramadol-HCl 100 mg i analognih formulacija tramadol-HCl 200 mg u tabelama 4.4 i 4.5 vidi se da su gustine veće u formulacijama gde je veći udeo tramadol-HCl. U skladu sa tim manja sila kompresije je potrebna za postizanje ciljane poroznosti u analognim formulacijama T6 – T10 i T6a – T10a u odnosu na formulacije T1 – T5 i T1a – T5a. Budući da je niža sila kompresije potrebna za redukciju poroznosti praška na istu vrednost, smeše za tabletiranje tramadol-HCl 200 mg imaju veću kompresibilnost u odnosu na odgovarajuće smeše za tabletiranje tramadol-HCl 100 mg. Poređenjem grafika kod analognih formulacija tramadol-HCl 100 mg i 200 mg tableta u pogledu udela HPMC, detektuje se manje izražena interpartikularna frikcija kod tableta sa većim udelom tramadol-HCl odnosno manjim udelom punilaca. Manja interpartikularna frikcija utiče i na interpartikularne veze manjeg intenziteta tako da su čvrstine dobijenih tableta 200 mg manje u odnosu na 100 mg tablete. Uzimajući u obzir istu poroznost tableta, odnosno udeo čvrste frakcije, analognih formulacija tramadol-HCl 100 mg i 200 mg može se zaključiti da je kompaktilnost formulacija tramadol-HCl 100 mg veća što je posledica većeg udela multifunkcionalnih punioca sa osobinama veziva u formulaciji (MCC i Starch 1500). Ovo je naročito izraženo kod formulacija sa manjim udelom punilaca i pri većim silama kompresije T1 i T6 gde su izražene razlike u regionima

E_F na graficima. Takođe, elastična relaksacija je manje izražena što može biti posledica niže sile kompresije kojom se postiže ista poroznost i manjeg udela elastičnog punioca Starch 1500, kao i manje izraženih viskoelastičnih svojstava. Elastična svojstva HPMC su više izražena kod frakcija nižeg viskoziteta (Nokodchi i sar., 1996).

Obzirom na to da se ni kod formulacija matriks tableta tramadol-HCl 100 mg, ni kod tramadol-HCl 200 mg ne razlikuju značajno sile kompresije kojima se postiže ciljane poroznosti sa smanjenjem udela HPMC i povećanjem udela MCC, bez obzira na vrednost ciljane poroznosti, to i varijacije u udelu navedenih ekscipijenasa imaju mali uticaj na fizička svojstva praška. Slične vrednosti čvrstine tableta ukazuju da se ne menjaju značajno ni mehaničke karakteristike tableta sa smanjenjem udela HPMC. Zatezna čvrstina nije poređena zbog jednakih geometrijskih karakteristika tableta za istu dozu.

Poređenjem grafika za različite simulirane brzine vidi se da se sa povećanjem brzine ne potenciraju elastične karakteristike, tj., viskoelastične karakteristike su na prvi pogled zanemarljive. Region koji reprezentuje stepen elastične deformacije raste sa povećanjem sile kompresije. Ovakvo ponašanje možemo videti i kod formulacija tableta tramadol-HCl 100 mg i 200 mg. Budući da elastična relaksacija predstavlja zbir elastičnih svojstava praška koji se komprimuje i elastičnih svojstava kompresionog bloka mašine (Rees i sar., 1978.) kalkulisane vrednosti elastične relaksacije nisu prikazane zbog toga što nije mogla biti izvršena korekcija za „deformaciju mašine“, a primenjena je različita sila kompresije. Ipak analizom zatezne čvrstine tableta, kao i debljine tableta vidimo da ipak postoje izražena viskoelastična svojstva formulacija koja se potenciraju povećanjem udela Starch 1500 u formulaciji, a redukuju korišćenjem MCC kao punioca sa izraženim plastično deformabilnim svojstvima. Iako su u nekim naučnim radovima prikazana bolja svojstva Starch 1500 u poređenju sa MCC i laktozom (modelom rastvornog punioca) za usporavanje profila oslobađanja visoko rastvornih visoko doziranih lekovitih supstanci (Levina i sar. 2004), mehanička svojstva tableta, čvrstina i zatezna čvrstina, nisu analizirana u navedenom radu. Budući da je razlika u mehaničkim svojstvima dramatično različita pri korišćenju MCC i Starch 1500 što je demonstrirano u setu eksperimenata iz trećeg odeljka, kombinacija oba nerastvorna punioca i njihovih svojstava omogućava postizanje različitih

kritičnih karakteristika kvaliteta, odgovarajućih mehaničkih svojstava tableta, kao i odgovarajućih karakteristika u pogledu uticaja na kontrolu oslobađanja lekovite supstance.

Kod formulacija tramadol-HCl 100 mg sa smanjenjem udela HPMC, smanjuje se površina koja odgovara elastičnoj deformaciji što je u skladu sa već identifikovanim elastičnim karakteristikama HPMC (Nokodchi i sar., 1996). Udeo kompaktilnog punioca MCC raste, te je u skladu sa tim i energija elastične deformacije manja. Analogno tome regioni koji odgovaraju energiji frikcije su manje izraženi kod formulacija sa manjim udelom MCC. Kod formulacija tramadol-HCl 200 mg ova pojava je manje izražena u zbog manjih udela punilaca u analognim formulacijama.

Udeo MCC ima nivelacioni efekat na region E_E naročito pri izradi tableta sa visokom poroznošću, na većoj simuliranoj brzini i nižoj sili kompresije. Sa povećavanjem udela MCC kod obe doze pri kraćem vremenu deformacije dijagrami sila - distanca i sila - debljina imaju gotovo identičan oblik, to jest nema značajnih razlika.

U svim slučajevima postoji veći intenzitet elastične relaksacije koji se detektuje na gornjem alatu na dijagramima sila - distanca, što zbog posledica mehaničkih karakteristika uređaja, što zbog činjenice da je povećani stres uvek na gornjoj površini tablete. Razlog je u tome što je u skladu sa relevantnim standardima i specifikacijama alata veća tolerancija dimenzija gornjeg alata u odnosu na matricu u poređenju sa tolerancijama za donji alat, te je putanja napuštanja vazduha tokom formiranja tablete u matrici uvek „ka gore“. Stoga se mehanički efekti kompresije i fenomeni uvek mogu bolje detektovati analizom na dijagramima sa gornjeg nego sa donjeg alata. Uzimajući u obzir potencijalnu frikciju donjeg alata pri kretanju u podfazi izbacivanja tablete sa matricom ovaj fenomen se mora uzeti u obzi pri analizi adekvatnosti lubrikacije praška. U nekim slučajevima može se detektovati prisustvo povećanje frikcije tablete pri izbacivanju iz matrice usled loše lubrikacije i visokog radijalnog pritiska u matrici te se navedena pojava mora razmatrati pri interpretaciji rezultata (Ragnarsson i sar., 1984). U ovom slučaju ni u jednom eksperimentu nisu detektovane visoke sile izbacivanja tablete, sve izmerene vrednosti su manje od 400 N, te je lubrikacija adekvatna i ne smanjuje region elastične relaksacije materijala te je sila-

distanca dijagram gornjeg alata reprezentativan u cilju analize elastičnih i viskoelastičnih karakteristika smeša praškova.

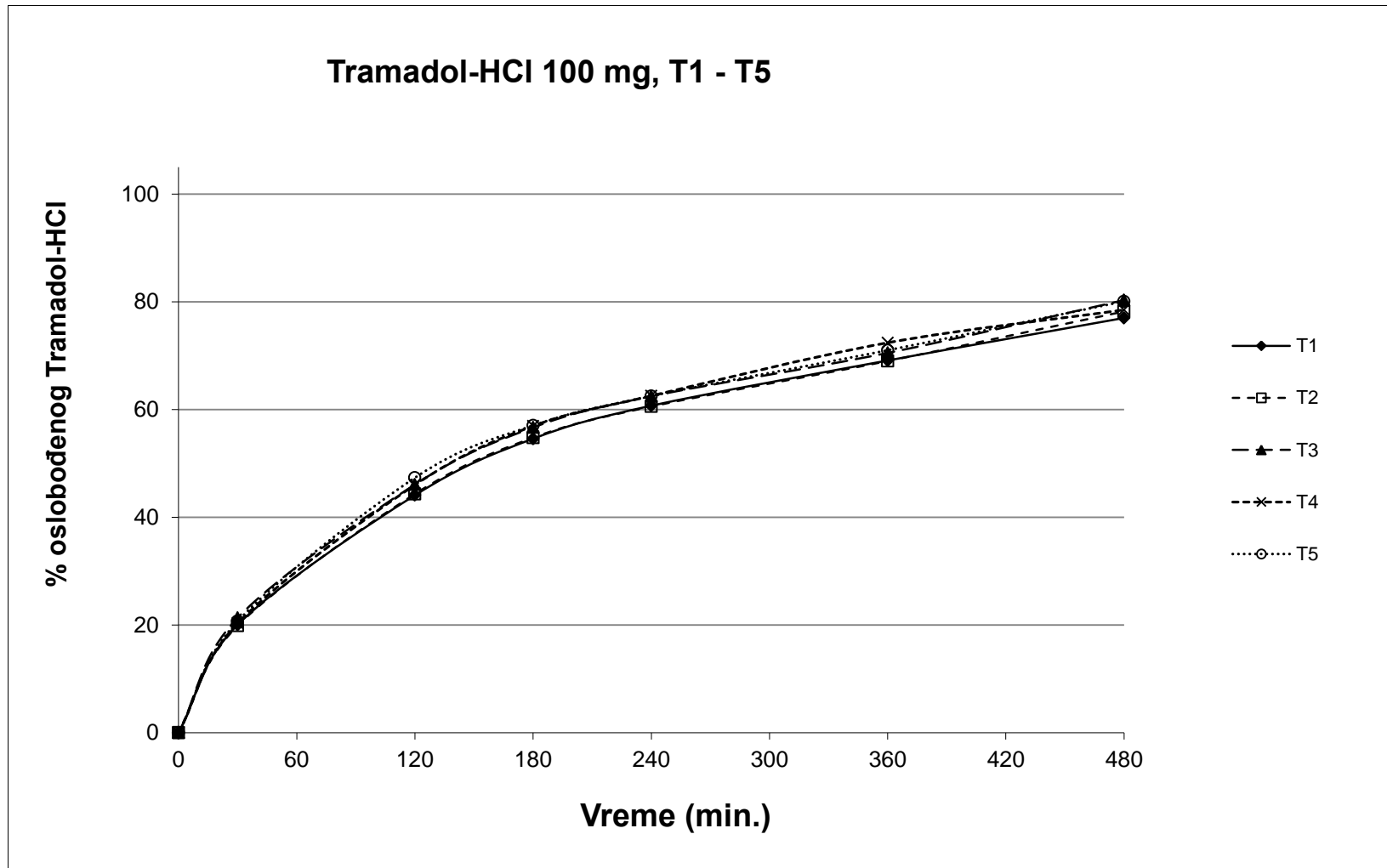
4.2.3 Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta

Rezultati ispitivanja brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta formulacija T1 – T5 izrađenih u skladu sa eksperimentalnim dizajnom iz tabele 4.1 prikazani su u tabeli 4.6.

Tabela 4.6 Profili oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta Tramadol-HCl 100 mg, formulacije T1 – T5.

Proba	% oslobođene supstance					
	30 min.	120 min.	180 min.	240 min.	360 min.	480 min.
T1	20,0	44,1	54,6	60,7	69,1	77,0
st. dev.	0,71	0,86	0,50	0,68	0,52	0,66
T2	19,9	44,3	54,8	60,5	69,0	78,2
st. dev.	1,25	1,78	1,35	1,86	1,14	1,44
T3	21,3	46,1	56,7	62,5	70,5	80,3
st. dev.	0,99	1,10	1,29	1,79	1,56	0,99
T4	20,3	46,0	56,9	62,5	72,4	78,5
st. dev.	2,79	4,77	4,51	4,32	2,85	1,76
T5	20,7	47,3	57,0	62,5	71,0	80,1
st. dev.	1,00	1,06	0,22	0,07	0,31	0,52

Na slici 4.17 prikazani su profili oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol – HCl 100 mg za formulacije sa niskom poroznošću, T1 – T5.



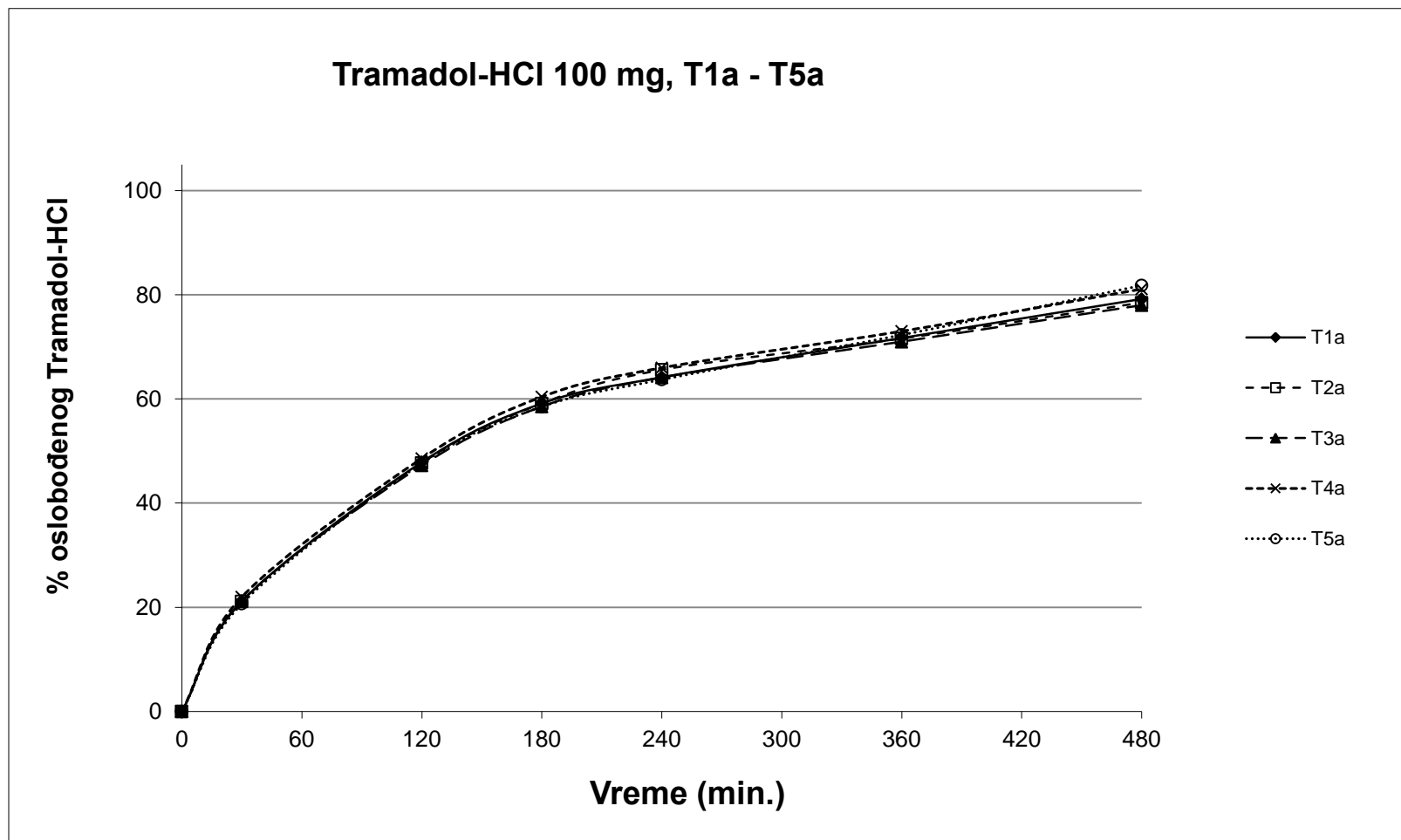
Slika 4.17 Profili oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol-HCl 100 mg, T1 – T5, formulacije sa niskom poroznošću

U tabeli 4.7 prikazani su rezultati oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol-HCl 100 mg tableta sa visokom poroznošću, T1a – T5a, izrađenim u skladu sa eksperimentalnim uslovima iz tabele 4.1.

Tabela 4.7 Profili oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol-HCl 100 mg, formulacije T1a – T5a

Proba	% oslobođene supstance					
	30 min.	120 min.	180 min.	240 min.	360 min.	480 min.
T1a	21,2	47,9	59,1	64,2	71,7	79,2
st. dev,	0,14	0,07	0,49	0,70	0,85	0,52
T2a	21,1	47,7	59,1	65,6	71,6	78,5
st. dev,	1,24	1,36	0,48	0,63	1,07	0,82
T3a	21,3	47,2	58,5	64,1	71,0	78,0
st. dev,	1,58	0,82	2,22	2,64	1,57	0,88
T4a	22,0	48,6	60,4	66,0	73,0	81,1
st. dev,	2,44	0,65	1,36	2,13	1,44	0,98
T5a	20,7	47,6	58,5	63,7	72,3	81,8
st. dev,	1,44	2,56	3,49	5,61	3,78	2,95

Na slici 4.18 prikazani su profili oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol – HCl 100 mg za formulacije sa visokom poroznošću, T1a – T5a.



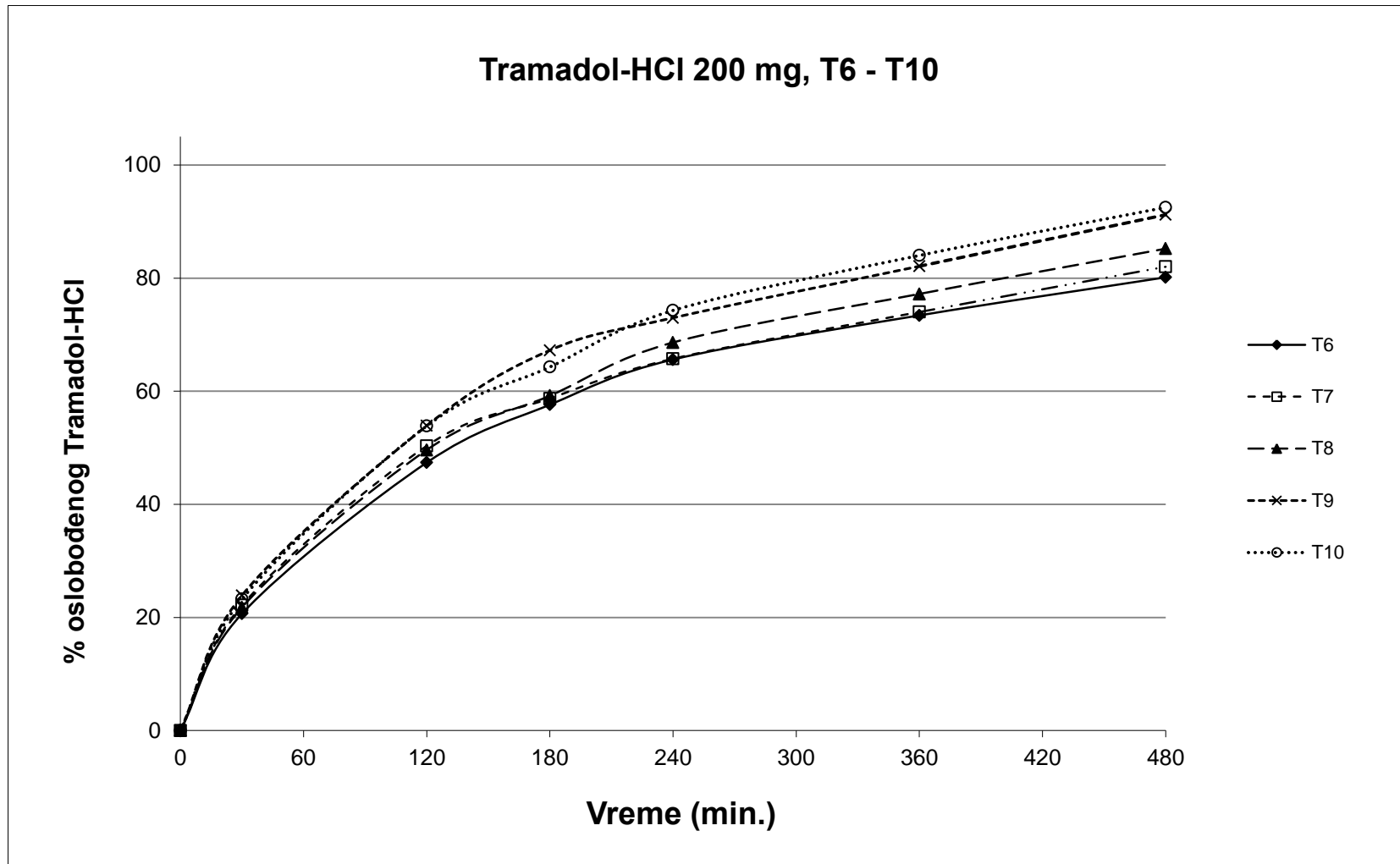
Slika 4.18 Profili oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol-HCl 100 mg, T1a – T5a, formulacije sa visokom poroznošću

Analogno formulacijama matriks tableta tramadol-HCl, doze 100 mg, analizirani su profili oslobađanja tramadol-HCl, iz matriks tableta doze 200 mg sa produženim oslobađanjem lekovite supstance u skladu sa eksperimentalnim dizajnom u tabeli 4.2. Rezultati za tablete sa niskom poroznošću, formulacije, T6 – T10, prikazani su u tabeli 4.8.

Tabela 4.8 Rezultati oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol-HCl 200 mg, formulacije T6 – T10

Proba	% oslobođene supstance					
	30 min.	120 min.	180 min.	240 min.	360 min.	480 min.
T6	20,7	47,4	57,6	65,6	73,4	80,1
st. dev.	0,80	1,25	0,82	1,15	2,91	0,80
T7	22,2	50,3	58,7	65,7	74,0	82,0
st. dev.	0,39	2,96	1,92	0,37	0,39	0,88
T8	21,8	49,6	59,2	68,6	77,2	85,2
st. dev.	1,03	2,61	3,19	2,77	1,03	1,49
T9	23,9	53,9	67,2	73,0	82,1	91,2
st. dev.	0,61	1,42	1,03	1,61	0,61	1,12
T10	23,2	53,9	64,3	74,3	84,0	92,5
st. dev.	0,28	0,29	1,00	0,27	0,28	0,74

Na slici 4.19 prikazani su profili oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol – HCl 200 mg za formulacije sa niskom poroznošću, T6 – T10.



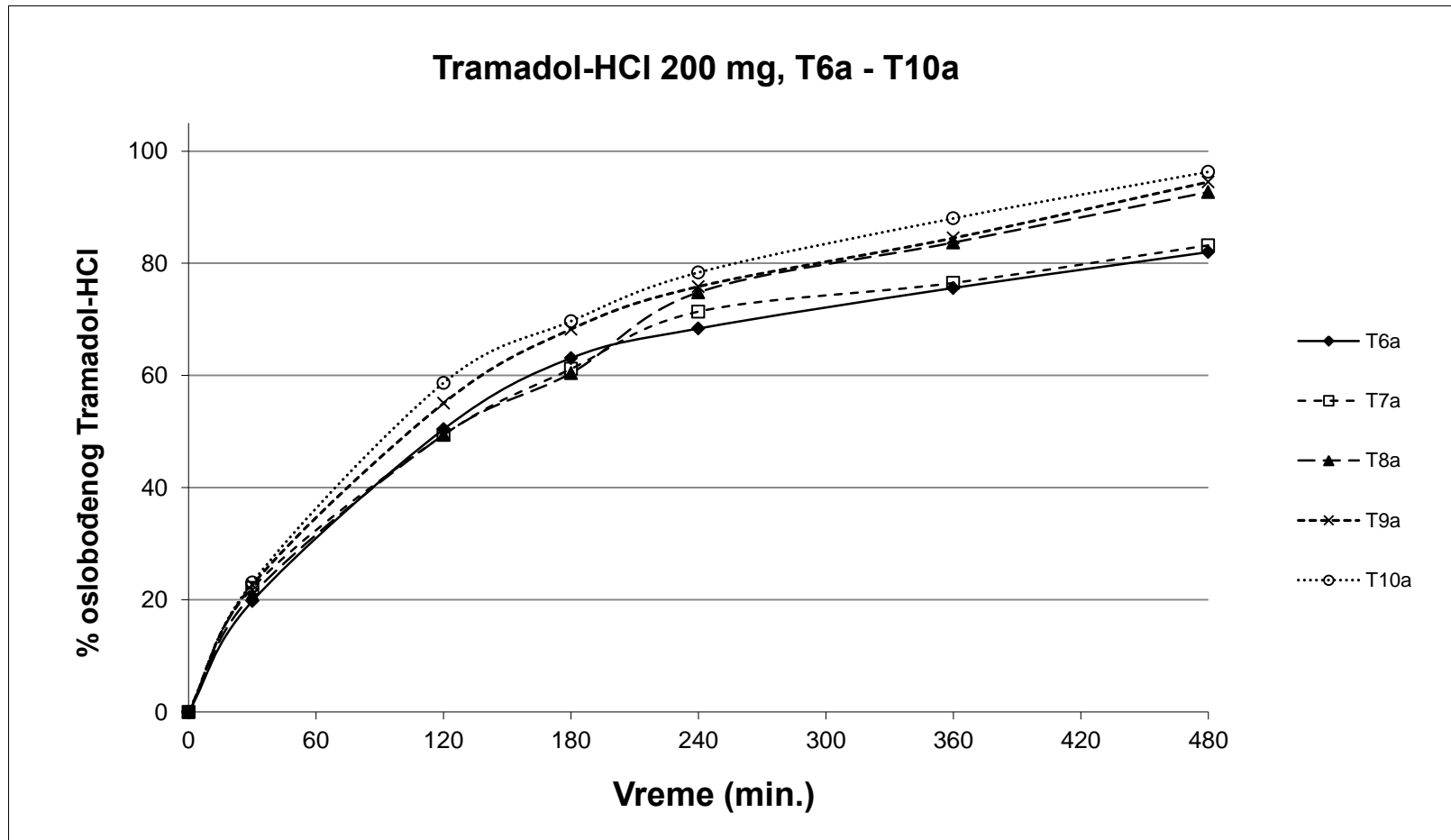
Slika 4.19 Profili oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol-HCl 200 mg, T6 – T10, formulacije sa niskom poroznošću

U tabeli 4.9 prikazani su rezultati oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol-HCl 200 mg tableta sa visokom poroznošću, T6a – T10a, dobijene pod eksperimentalnim uslovima iz tabele 4.2.

Tabela 4.9 Rezultati oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol-HCl 200 mg, formulacije T6a – T10a

Proba	% oslobođene supstance					
	30 min.	120 min.	180 min.	240 min.	360 min.	480 min.
T6a	19,8	50,4	63,1	68,4	75,6	82,0
st. dev.	1,09	0,49	0,80	2,31	0,74	1,06
T7a	22,1	49,4	61,2	71,4	76,5	83,2
st. dev.	0,11	0,79	1,41	2,22	1,35	2,17
T8a	20,9	49,4	60,4	74,8	83,7	92,7
st. dev.	0,22	0,11	0,08	4,63	3,29	2,11
T9a	22,7	55,1	68,2	75,9	84,5	94,5
st. dev.	0,28	2,22	1,03	0,88	1,11	0,75
T10a	23,1	58,7	69,7	78,4	88,0	96,3
st. dev.	1,47	0,45	1,87	0,20	0,59	0,71

Na slici 4.20 prikazani su profili oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol-HCl 200 mg za formulacije sa visokom poroznošću, T6a – T10a.



Slika 4.20 Profili oslobađanja lekovite supstance iz matrigs tableta tramadol-HCl 200 mg, T6a – T10a, formulacije sa visokom poroznošću

Profili oslobađanja lekovite supstance formulacija iz eksperimentalnog dizajna prikazanog u tabelama 4.1 i 4.2 uklapani su u Higuči-model i izvršeno je poređenje dobijenih konstanti linearnog modela. Za uklapanje u model korišćene su vrednosti do 240, minuta zbog linearnog odnosa procenta oslobođene supstance i kvadratnog korena vremena. Vremenske tačke nakon 240 minuta nisu uzimane u obzir za uklapanje u linearni model zbog odstupanja od linearne zavisnosti od \sqrt{t} . Izračunate konstante prikazane su u tabeli 4.10. za sve formulacije tableta izrađenih pod eksperimentalnim uslovima prikazanim u tabelama 4.1 i 4.2.

Tabela 4.10 Konstante Higuči-modela za formulacije T1-T5, T1a-T5a, T6-T10 i T6a-T10a

Udeo HPMC	25%	22,5%	20%	17,5%	15%
Doza	Tramadol-HCl 100 mg, niska poroznost				
Formulacija	T1	T2	T3	T4	T5
Konstanta Higuči-modela	4,13	4,15	4,19	4,32	4,27
Doza	Tramadol-HCl 100 mg, visoka poroznost				
Formulacija	T1a	T2a	T3a	T4a	T5a
Konstanta Higuči-modela	4,42	4,53	4,39	4,51	4,41
Doza	Tramadol-HCl 200 mg, niska poroznost				
Formulacija	T6	T7	T8	T9	T10
Konstanta Higuči-modela	4,52	4,40	4,67	5,04	5,10
Doza	Tramadol-HCl 200 mg, visoka poroznost				
Formulacija	T6a	T7a	T8a	T9a	T10a
Konstanta Higuči-modela	5,00	4,92	5,27	5,42	5,59

Kod svih dobijenih linearnih Higučijevih modela kinetika oslobađanja dobijeni su visoki koeficijenti korelacije $R^2 > 0,98$. Da bi se analizirale sličnosti i razlike poređeni su profili oslobađanja lekovite supstance komparacijom f2 koeficijenta sličnosti. U tabeli 4.11 prikazani su koeficijenti sličnosti za formulacije tramadol-HCl 100 mg matriks tablete sa različitim udelima matriks polimera, HPMC, u opsegu 15 – 25 % (5 nivoa, korak 2,5%), kao i za matriks tablete sa različitom poroznošću (T1 – T5, T1a – T5a). Za komparaciju su uzete tačke 30, 120, 180, 240, 360 i 480 minuta.

Tabela 4.11 f2 koeficijenti sličnosti za oslobađanje lekovite supstance iz matriks tableta tramadol-HCl 100 mg u skladu sa eksperimentalnim dizajnom iz tabele 4.1

Doza	Tramadol-HCl 100 mg									
Formulacija	T1	T2	T3	T4	T5	T1a	T2a	T3a	T4a	T5a
T1	/	97,4	81,8	81,9	79,6	74,0	72,8	77,1	67,1	79,6
T2	97,4	/	84,4	82,8	81,7	74,9	73,3	77,6	68,0	74,0
T3	81,8	84,4	/	90,8	96,3	86,5	82,9	87,4	77,9	87,3
T4	81,9	82,8	90,8	/	92,1	87,6	84,7	89,5	77,8	85,1
T5	79,6	81,7	96,3	92,1	/	90,1	85,4	89,7	80,1	90,5
T1a	74,0	74,9	86,5	87,6	90,1	/	96,1	95,9	88,5	90,8
T2a	72,8	73,3	82,9	84,7	85,4	96,1	/	95,2	88,1	86,2
T3a	77,1	77,6	87,4	89,5	89,7	95,9	95,2	/	82,9	85,5
T4a	67,1	68,0	77,9	77,8	80,1	88,5	88,1	82,9	/	87,9
T5a	79,6	74,0	87,3	85,1	90,5	90,8	86,2	85,5	87,9	/

Slično formulacijama matriks tableta tramadol-HCl 100 mg komparacija profila oslobađanja lekovite supstance preko f2 koeficijenta sličnosti izvršena je i za matriks tablete tramadol-HCl 200 mg koje su izrađene u skladu sa eksperimentalnim dizajnom iz tabele 4.2 (T6 – T10 i T6a – T10a). Rezultati komparacije prikazani su u tabeli 4.12.

Tabela 4.12 f2 koeficijenti sličnosti za oslobađanje lekovite supstance iz matriks tableta Tramadol-HCl 200 mg u skladu sa eksperimentalnim dizajnom u tabeli 4.2

Doza	Tramadol-HCl 200 mg									
Formulacija	T6	T7	T8	T9	T10	T6a	T7a	T8a	T9a	T10a
T6	/	85,9	74,3	54,3	53,4	74,6	72,2	55,3	49,7	45,3
T7	85,9	/	80,7	57,6	56,4	79,3	76,5	57,4	52,2	47,5
T8	74,3	80,7	/	63,5	62,9	79,7	85,8	65,4	57,2	51,2
T9	54,3	57,6	63,5	/	85,8	61,9	64,1	70,6	80,9	67,0
T10	53,4	56,4	56,4	85,8	/	59,6	62,6	77,8	82,4	68,9
T6a	74,6	79,3	79,7	61,9	59,6	/	83,4	60,1	55,7	50,2
T7a	72,2	76,5	85,8	64,1	62,6	83,4	/	64,2	57,5	51,6
T8a	55,3	57,4	65,4	70,6	77,8	60,1	64,2	/	68,7	60,6
T9a	49,7	52,2	57,2	80,9	82,4	55,7	57,5	68,7	/	78,6
T10a	45,3	47,5	51,2	67,0	68,9	50,2	51,6	60,6	78,6	/

Izvršena je i komparacija profila oslobađanja lekovite supstance preko f2 koeficijenta sličnosti tramadol 100 mg i 200 mg matriks tableta međusobno, izrađenih u skladu sa eksperimentalnim dizajnom iz tabela 4.1 i 4.2. Rezultati su prikazani u tabeli 4.13.

Tabela 4.13 f2 koeficijenti sličnosti za profile oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol-HCl 100 mg i 200 mg međusobno, koje su izrađene prema eksperimentalnom dizajnu prikazanom u tabelama 4.1 i 4.2

Doza		Tramadol-HCl 200 mg									
Tramadol-HCl 100 mg	Formulacija	T6	T6a	T7	T7a	T8	T8a	T9	T9a	T10	T10a
	T1	72,1	59,7	65,7	57,9	59,2	47,9	46,9	43,5	46,2	40,1
	T2	72,9	60,3	66,7	58,4	60,0	48,4	47,4	43,9	46,7	40,4
	T3	83,5	66,4	76,0	64,2	66,4	51,7	50,9	46,9	50,0	42,9
	T4	86,1	67,4	75,6	64,6	66,5	51,8	51,0	46,8	50,0	43,0
	T5	86,0	68,2	78,6	65,2	67,6	52,1	51,6	47,4	50,6	43,4
	T1a	90,3	73,2	83,0	69,0	70,0	53,1	53,2	48,7	51,9	44,5
	T2a	90,4	73,8	81,8	70,2	70,0	53,3	53,3	48,8	52,0	44,6
	T3a	87,1	70,1	78,3	66,7	67,2	51,8	51,8	47,5	50,6	43,5
	T4a	88,0	80,9	91,0	76,3	77,0	56,3	56,9	51,6	55,2	46,8
	T5a	90,5	73,6	85,6	69,8	73,1	54,8	54,4	49,7	53,2	45,2

Analizom profila oslobađanja lekovite supstance i vrednosti koeficijenata Higučijevog modela može se zaključiti da kod formulacija sa manjim udelom tramadol-HCl, ispitivano na matriks tabletama sa dozom 100 mg, u kojima je udeo lekovite supstance ~28% (w/w), postoji veća robusnost na promene udela matriks polimera. Profili oslobađanja lekovite supstance kod svih formulacija T1 – T5 pokazuju visoku sličnost i poređenjem koeficijenata Higučijevog modela i preko f2 koeficijenta sličnosti. Higučijeva konstanta je kod svih formulacija u opsegu 4,13 – 4,32 dok je f2 koeficijent veći od 80 osim u slučaju komparacije T1 sa T5 gde je 79,6. U skladu sa opštim hipotezama koje su ustanovljene za formulacije matriks tableta sa HPMC kao polimerom (Alderman i sar., 1984, Tiwari i sar., 2008), ispitivani su brojni uticaji karakteristika lekovite supstance, veličine čestica (Ford i sar., 1985), rastvorljivosti (Conte i sar., 1992.) i njenog udela u formulaciji (Ford i sar.,

1985; Sheu i sar., 1992; Mithcell i sar., 1993; Sung i sar., 1996; Levina i sar. 2004; Bajwa i sar. 2006), tako da je pokazana različita robusnost u zavisnosti od individualnih karakteristika lekovite supstance.

Promenom poroznosti kod navedenih formulacija i to značajnom redukcijom sile kompresije i ekstremnim povećanjem simulirane brzine mašine za tabletiranje, T1a – T5a, dolazi do vrlo malih promena u oslobađanju lekovite supstance koje se mogu naći i u okviru devijacije u okviru jedne od formulacija kao posledica u varijaciji sadržaja lekovite supstance. Koeficijenti sličnosti f_2 profila oslobađanja lekovite supstance su svi veći od 80 poređenjem međusobno kod formulacija sa visokom poroznosti. Komparacijom profila oslobađanja sa formulacijama T1 – T5 tramadol-HCl 100 mg, dobijaju se f_2 koeficijenti sličnosti uglavnom veći od 70, osim kod poređenja T1 i T2 sa T4a gde su vrednosti 67,1 i 68,0. Konstante Higučijevog modela su kod formulacija T1a – T5a u opsegu 4,39 – 4,53 što je vrlo mala razlika u odnosu na opseg kod istih formulacija sa niskom poroznošću, T1 – T5. Navedeni eksperimentalni podaci ukazuju na to da se očekuje dobra robusnost formulacije i procesa u vezi kritičnog atributa kvaliteta oslobađanja lekovite supstance sa navedenim komponentama, HPMC matriks polimerom i lekovitom supstancom u ispitivanim opsezima. Primena perkolacione teorije za detekciju perkolacionih pragova za formulacije matriks tableta sa HPMC kao polimerom za kontrolu oslobađanja lekovite supstance je ograničena zbog fibrozne strukture čestica HPMC, kao i MCC koji je korišćen u formulaciji. Uticaji poroznosti kod različitih polimera uz primenu perkolacione teorije primenjivani su za druge polimere (Bonny i sar 1991/1993; Leuenberger i sar., 1992.; Petrović i sar. 2008.; Carabalo i sar., 2010) kod kojih sferična struktura čestica omogućava primenu teorije perkolacije.

Ispitivanje vremena kompresije za matriks tablete sa HPMC rađeno je u cilju ispitivanja uticaja na mehaničke karakteristike tableta i ispitivanje karakteristika HPMC različitih viskoziteta (Nokodchi i sar., 1996). U okviru ovog rada analizirani su uticaji na kinetiku otpuštanja lekovite susptance. Dobijene vrednosti vremena zadržavanja alata i efektivnog vremena prenošenja kompresije za različite simulirane brzine tabletiranja mogu se ekstrapolirati i na druge mašine za tabletiranje, te se sa velikim nivoom pouzdanosti može

očekivati mala promena kritičnog atributa kvaliteta, profila oslobađanja lekovite supstance, pri smanjivanju vremena zadržavanja alata do 5 ms i efektivnog vremena prenošenja kompresije do 18 ms. Budući da su i dobijena vremena elastične relaksacije različita, odnosno vremena podizanja alata, 6 – 28 ms, te da navedeni efekti nemaju uticaja na promene u oslobađanju lekovite supstance, to je i mali rizik da bi promena mašine za tabletiranje bila kritična za kvalitet proizvoda. Tako da u kasnijoj fazi životnog ciklusa proizvoda prelazak na mašinu za tabletiranje različitih karakteristika ne bi nosio rizik za promenu kritičnih atributa kvaliteta proizvoda. Mali uticaji ovako kratkih vremena zadržavanja alata dovode do zaključka da „scale-up“ na mašine za tabletiranje velikih kapaciteta ne bi imao rizik za kritične karakteristike kvaliteta proizvoda.

Kod ispitivanih formulacija matriks tableta tramadol-HCl 200 mg gde je udeo lekovite supstance ~56% (w/w) postoji slično ponašanje ali samo u određenom opsegu udela matriks polimera. Kod tableta sa niskom poroznošću postoji ujednačen trend vrednosti konstante Higučijevog modela, kao i visoka vrednost f2 koeficijenta sličnosti profila oslobađanja. Koeficijent sličnosti f2 je veći od 70 kod formulacija kod kojih je udeo HPMC 20 % i veći. Sa daljim smanjenjem udela matriks polimera dolazi do ubrzanja kinetike oslobađanja lekovite supstance te su i koeficijenti sličnosti formulacija T9 i T10 sa formulacijama T6 – T8 niži, ali imaju vrednost preko 50. Takođe, konstanta Higučijevog modela raste i dostiže vrednosti preko 5. Promena osteljivosti formulacije na promenu udela lekovite supstance u skladu je sa opštim hipotezama (Aldreman i sar., 1984), ali se može koristiti za formulisanje tableta sa različitim dozama lekovite supstance za postizanje sličnosti ponašanja formulacija različitih doza.

U slučaju povećanja poroznosti kod tramadol-HCl 200 mg matriks tableta kod ekstremno niske sile kompresije i visoke simulirane brzine dolazi do dodatnog smanjenja robusnosti formulacije te je f2 koeficijent sličnosti veći od 70 u odnosu na formulacije sa 25% matriks polimera samo za formulacije u kojima je udeo matriks polimera 22,5% i veći, T6a i T7a. Daljim smanjenjem udela HPMC dolazi do značajnog ubrzanja oslobađanja lekovite supstance što se može videti po porastu konstante Higučijevog modela kao i smanjenju koeficijenta sličnosti f2 komparacijom sa formulacijama sa visokim udelom

matriks polimera. Formulacije sa visokim udelom lekovite supstance pokazuju značajno veću osetljivost na promenu poroznosti u ispitivanom opsegu kao i na promenu udela HPMC.

Poređenjem međusobno formulacija matriks tableta tramadol-HCl 100 mg i 200 mg, tj., formulacija sa srednjim i visokim udelom lekovite supstance, možemo zaključiti da postoji adekvatna robusnost formulacije na promenu udela lekovite supstance u pogledu brzine oslobađanja lekovite supstance u formulacijama niske poroznosti i to sa udelom polimera 22,5% i više. Ukoliko je udeo lekovite supstance ~28% formulacija pokazuje visoku robusnost za povećanje poroznosti, odnosno, nema tendencije za promenu kinetike oslobađanja lekovite supstance. Profili oslobađanja imaju dobre f_2 koeficijente sličnosti između tableta visoke i niske poroznosti, a i vrednosti konstante za Higučijev model su slične 4,13 – 4,52. Povećanjem poroznosti kod formulacija sa udelom HPMC 22,5% i više i udelom lekovite supstance ~56 % dolazi do povećanja konstante Higučijevog modela tako da povećanje udela lekovite supstance potencira osetljivost formulacije na povećanje poroznosti. Bez obzira na veće vrednosti konstante Higuči-modela profili oslobađanja iz matriks tableta imaju adekvatan f_2 koeficijent sličnosti između formulacija T1 i T2 u odnosu na formulacije matriks tableta T6a i T7a.

Daljim smanjenjem udela matriks polimera u formulaciji povećanje udela lekovite supstance i povećanje poroznosti dovode sinergistički značajno do umanjenja f_2 koeficijenta sličnosti sa formulacijama koje imaju viši udeo polimera. Ovo ukazuje na generalni zaključak da se postizanje visoke robusnosti formulacije za CQA oslobađanje lekovite supstance u odnosu na kritične procesne parametre silu, odnosno, pritisak kompresije i brzinu mašine za tabletiranje postiže u formulacijama u kojima je udeo HPMC matriks polimera $\geq 22,5\%$. Veća poroznost tableta kao posledica varijacija procesnih parametara kompresije, kao i fluktuacije u sadržaju lekovite supstance u tabletama i drugih komponenta formulacije ne očekuje se da će dovesti do promena u profilu oslobađanja lekovite supstance.

5. Definisane matematičkog modela zavisnosti kritičnih karakteristika i brzine oslobađanja tramadol-hidrohlorida iz matriks tableta, poređenje predviđenih i eksperimentalno dobijenih profila oslobađanja lekovite supstance

5.1 Materijali i metode

5.1.1 Materijali

Za izradu matriks tableta korišćeni su sledeći materijali:

- **Tramadol-Hidrohlrid**, EP 7th Ed.
- **Hipromeloza Tip 2208 100000 mPas (HPMC 100000)**, nejonski polimer, metil-, 2-hidroksipropil- etar celuloze, nominalnog viskoziteta 100000 mPas za vodeni rastvor koncentracije 2% (w/v) (Metolose 90SH–100000™, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokio, Japan). Sadrži 19-24 % metoksi grupa i 4-12 % hidroksipropoksi grupa. Zbog osobine da brzo bubri i stvara viskozni gel ova supstanca koristi se u formulacijama matriks tableta, i to visokog viskoziteta za difuzione tipove dok nižeg viskoziteta za erozivni tip matriks sistema.
- **Mikrokristalna celuloza, tip PH 102 (MCC PH102)**, multifunkcionalni ekscipijens (vezivo, nerstvorni punilac, dezintegrator) koji se koristi u formulacijama tableta uglavnom za direktnu kompresiju (Avicel PH 102, FMC Biopolymer, USA). Ima izvanredna kompresiona svojstva, kompaktilnost i tabletibilnost. Tip PH 102 ima dobra protočna svojstva zbog veličine čestica ($d_{50} \approx 100 \mu\text{m}$).
- **Parcijalno pregelirani skrob (Starch 1500)**, multifunkcionalni ekscipijens (vezivo, nerastvorni punilac, dezintegrator) koji se koristi u formulacijama tablera uglavnom za direktnu kompresiju (Starch 1500, Colorcon, Dartford, Kent, UK). Ima dobra protočna i solidna kompresiona svojstva. Ima i lubrificirajuće osobine tako da u nekim formulacijama sa parcijalno pregeliranim skrobom nije neophodno korišćenje visoko efikasnih lubrikanasa.

- **Silicijum-oksidi koloidni anhidrovani**, (Aerosil 200 Pharma, Degussa), sredstvo za povećanje protočnosti i antiadheziv.
- **Magnezijum-stearat**, (Mallinckrodt, St.Louis, MO), lubrikans.

5.1.2 Metode

5.1.2.1 Eksperimentalni dizajn i formulacije matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl za ispitivanje uticaja geometrijskih karakteristika na brzinu oslobađanja lekovite supstance

U skladu sa procenom rizika u tabeli 4.3 identifikovana je neophodnost ispitivanja uticaja geometrijskih karakteristika tablete na kinetiku oslobađanja lekovite supstance. Korišćenjem alata ravnog pečata sa matricom sa okruglom šupljinom prečnika 10 mm izrađivane su tablete različitih formulacija, doza i udela tramadol-HCl. Ispitivani su profili oslobađanja lekovite supstance i uklapani u Higučijev model. Generisan je linearni matematički model zavisnosti kinetike oslobađanja lekovite supstance, preko konstante Higučijevog modela, od geometrijskih karakteristika tableta. Primenjivost generisanog modela proveravana je na tabletama različitih geometrijskih oblika korišćenjem alata različitih oblika pečata, dubine kalote i različitih formulacija matriks tableta sa tramadol-HCl. Navedeni model korišćen je za predviđanje kinetike oslobađanja lekovite supstance za tablete sa različitim udelom lekovite supstance i dobijene na različitim pritiscima kompresije.

5.1.2.2 Uspostavljanje matematičkog modela zavisnosti kinetike oslobađanja lekovite supstance od površine i zapremine matriks tableta

Izrađivane su tablete tramadol-HCl 100 i 200 mg sa različitim udelom lekovite supstance i različitim dimenzijama. Udeo lekovite supstance u tabletama variran je u opsegu 27,8 – 55,6 % u cilju dobijanja tableta različite debljine i različitog odnosa površine i zapremine. Udeo matriks polimera HPMC u svim formulacijama bio je 22,5 %. Udeo punilaca podešavan je u cilju dobijanja odgovarajuće mase tablete, a korišćene su jednake količine mikrokristalne celuloze i parcijalno pregeliranog skroba. U svim smešama za tabletiranje korišćen je koloidni anhidrovani silicijum-dioksid kao sredstvo za protočnost

kao i lubrikans magnezijum-stearat. Formulacije smeša za tabletiranje, odnosno matriks tableta sa tramadol-HCl, doza 100 i 200 mg prikazane su u tabeli 5.1.

Tabela 5.1 Formulacije tableta tramadol-HCl za uspostavljanje linearnog modela zavisnosti konstante Higučijevog modela i odnosa površine i zapremine tableta, $K_h=f(SA/Vol)$

Formulacija	A1	A2	A3	A4
Udeo tramadol-HCl	55,6 %	41,7 %	33,3 %	27,8 %
Udeo HPMC	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %
Udeo punilaca	20,4 %	34,3 %	42,7 %	48,2 %
Udeo Aerosil-a	1,0 %	1,0 %	1,0 %	1,0 %
Udeo Magnezijum-stearata	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Doza Tramadol-HCl	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg
Ciljna masa tableta	180 mg	480 mg	300 mg	720 mg
Dijametar matrice	10 mm	10 mm	10 mm	10 mm
Ciljna sila kompresije	17,5 ± 1 kN	17,5 ± 1 kN	17,5 ± 1 kN	17,5 ± 1 kN

Za komprimovanje tableta korišćen je alat EuB sa ravnim pečatom, dijametra matrice 10 mm. Za sve tablete podešavana je sila kompresije $17,5 \pm 1$ kN koja odgovara pritisku kompresije od oko 220 MPa.

5.1.2.3 Ispitivanje primenjivosti eksperimentalno izvedenog matematičkog modela za kinetiku oslobađanja lekovite supstance za matriks tablete različitog geometrijskog oblika i dimenzija

Korišćeni su alati različitih dimenzija pečata i oblika tableta u cilju provere uklapanja u dobijeni model i provere validnosti modela za tablete koje nisu cilindričnog oblika, kao i za tablete koje imaju različite odnose površine i zapremine. Eksperimentalno dobijeni profili oslobađanja poređeni su preko f_2 koeficijenta sličnosti sa simuliranim profilima koji su dobijeni izračunavanjem iz Higučijeve konstante dobijene ekstrapolacijom sa grafika izvedenog linearnog modela $K_h = f(SA/Vol)$. Izrađivane su tablete u kojima su doze tramadol-HCl 100 mg i 200 mg sa udelom lekovite supstance u tabletama u opsegu 27,8 – 55,6 % u zavisnosti od dimenzija tableta i ciljane mase tableta. Udeo matriks polimera HPMC, tipovi punilaca i udeli koloidnog anhidrovanog silicijum-dioksida i magnezijum-stearata bili su identični kao u formulacijama A1 – A4. Udeo punilaca podešavan je tako da se dobije odgovarajuća masa tablete prikladna za odgovarajući oblik tablete, a kao u formulacijama A1 – A4 korišćene su jednake količine mikrokristalne celuloze i parcijalno pregeliranog skroba. Ispitivani su različiti oblici tableta, ravna okrugla tableta, okrugla bikonveksna tableta sa standardnom kalotom, okrugla bikonveksna tableta sa dubokom kalotom, okrugla bikonveksna tableta sa vrlo dubokom kalotom (modifikovana lopta) i ovalna tableta. Sila kompresije podešavana je prema površini poprečnog preseka šupljine matrice tako da se dobije odgovarajući pritisak kompresije od oko 220 MPa. Izrađivane tablete označene su A5 – A16, a formulacije tableta A5 – A16 prikazane su u tabeli 5.2. Crteži bikonveksnih okruglih tableta i ovalne tablete, A10 – A16, prikazani su u prilogu.

Tabela 5.2 Formulacije i različiti geometrijski oblici matriks tableta sa tramadol-HCl za proveru linearnog modela $K_h = f(SA/Vol)$

Formulacija	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12	A13	A14	A15	A16
Udeo tramadol-HCl	55,6%	33,3%	41,7%	27,8%	41,7%	41,7%	33,3%	55,6%	33,3%	55,6%	33,3%	33,3%
Udeo HPMC	22,5%	22,5%	22,5%	22,5%	22,5%	22,5%	22,5%	22,5%	22,5%	22,5%	22,5%	22,5%
Udeo punilaca	20,4%	42,7%	34,3%	48,2%	34,3%	34,3%	42,7%	20,4%	42,7%	20,4%	42,7%	42,7%
Udeo Aerosil-a	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Udeo Mg-stearata	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Doza tramadol-HCl	200 mg	200 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg
Ciljna masa tableta	360 mg	600 mg	240 mg	360 mg	240 mg	240 mg	300 mg	360 mg	300 mg	360 mg	300 mg	600 mg
Oblik tablete	okrugla ravna	okrugla ravna	okrugla ravna	okrugla ravna	okrugla ravna	okrugla standardna kalota	okrugla standardna kalota	okrugla standardna kalota	okrugla duboka kalota	okrugla duboka kalota	okrugla vrlo duboka kalota	ovalna duboka kalota
Dijametar/dimenzije matrice	10 mm	10 mm	10 mm	10 mm	7 mm	10 mm	10 mm	10 mm	10 mm	10 mm	9 mm	17×10 mm
Radijus kalote	/	/	/	/	/	13 mm	13 mm	13 mm	9 mm	9 mm	5,5 mm	8,4 mm
Ciljna sila kompresije	17,5 ±1 kN	17,5 ±1 kN	17,5 ±1 kN	17,5 ±1 kN	8,5 ±1 kN	17,5 ±1 kN	17,5 ±1 kN	17,5 ±1 kN	17,5 ±1 kN	17,5 ±1 kN	14 ±1 kN	29,5 ±1 kN

5.1.2.4 Predviđanje profila oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl korišćenjem eksperimentalno izvedenog linearnog modela

Za predviđanje profila oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl korišćen je eksperimentalno izvedeni linearni model zavisnosti Higuchijeve konstante od odnosa površine i zapremine tableta. Izvedeni empirijski regresioni model primenjen je na matriks tablete tramadol-HCl sa HPMC kao matriks polimerom koje su formulisane u skladu sa eksperimentalnim dizajnom iz tabele 5.3. Primenjivost eksperimentalno izvedenog linearnog modela $K_h = f(SA/Vol)$ ispitivana je u slučaju variranja udela HPMC kao matriks polimera, udela lekovite supstance i pritiska kompresije. Korišćene su formulacije praškova sa dva tipa punioca MCC i Starch 1500 i alati u zavisnosti od mase tablete. U tabeli 5.3 prikazane su formulacije tableta, dimenzije i oblik pečata alata, kao i pritisak kompresije koji je variran. Predviđeni profili oslobađanja i eksperimentalno dobijeni poređeni su preko f_2 koeficijenta sličnosti.

Tabela 5.3 Eksperimentalni dizajn i formulacije matriks tableta tramadol-HCl u ispitivanju robusnosti modela $K_h = f(SA/Vol)$ za predviđanje profila oslobađanja lekovite supstance

Formulacija		B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
Udeo HPMC	(%)	25	35	25	35	25	35	25	35
Udeo Tramadol-HCl	(%)	27,8	27,8	55,6	55,6	27,8	27,8	55,6	55,6
Pritisak kompresije	(MPa)	~160	~160	~160	~160	~300	~300	~300	~300
Tip punioca		MCC	Starch 1500	MCC	Starch 1500	Starch 1500	MCC	Starch 1500	MCC
Doza	(mg)	100	200	200	100	100	200	200	100
Dijametar tablete	(mm)	10	13	10	7	10	13	10	7
Udeo Aerosil 200	(%)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Udeo Mg-stearata	(%)	1	1	1	1	1	1	1	1

5.1.2.5 Izrada tableta

Tablete su izrađivane direktnom kompresijom.

a. Priprema smeša za tabletiranje

Smeše za tabletiranje pripremane su korišćenjem kontejnerskog mešača (Turbula[®], T2C, W Bachofen AG, Basel, Switzerland). Sve komponente su prositavane na situ otvora pora 1 mm i odmeravane. Mešanje je izvođeno u dva koraka. U prvom koraku su sve supstance osim lubrikansa mešane u trajanju od 10 minuta. U drugom koraku dodavan je lubrikans u smešu praškova i nastavljeno je mešanje u trajanju od 5 minuta.

b. Tabletiranje

Komprimovanje tableta izvođeno je na simulatoru kompaktiranja Presster[™] (Metropolitan Computing Corporation, MCC, East Hanover, New Jersey, USA) uz korišćenje simulacije rotacione tablet prese Korsch Pharmapress 336[®]. Korišćena je simulirana brzina 64800 tableta na čas. Rezultujuća sila kompresije podešavana je preko položaja alata u piku kompresije tako da odgovara željenom pritisku kompresije.

5.1.2.6 Izračunavanje površine, zapremine, gustine i poroznosti tableta

Kod jednostavnih geometrijskih oblika korišćene su matematičke formule za izračunavanje površine i zapremine cilindra i omotača cilindra. Kod složenijih geometrijskih oblika, bikonveksne i ovalne tablete, A10 – A16, korišćen je program TabletCAD[®], dostupan na web-adresi <http://natoli.com/>, (TabletCAD[®], Natoli Engineering Company, Inc., Saint Charles, MO, USA, <http://natoli.com/>) za izračunavanje površine i zapremine tablete, koji je razvijen na bazi Metode konačnih elementa (eng. „*Finite Element Method*“, FEM). Navedeni web-dostupni program korišćen je za izradu tehničkih crteža tablete u tri projekcije prikazanih u prilogu 2.

Gustina praškova, smeša za tabletiranje, izračunavana je iz izmerenih realnih gustina komponenti formulacije i njihovih udela u formulaciji. Podaci za gustinu praškastih komponenti uzeti su iz tabele 3.15.

Izračunavanje poroznosti tableta vršeno je prema jednačini 17 iz odeljka 3.1.2.6.c

5.1.2.7 Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta

Ispitivanje brzine oslobađanja tramadol-HCl izvođeno na uređaju Sotax AT 7 (Sotax AT 7, Allschwil/Basel, Switzerland) je u skladu sa opštom monografijom EP 2.9.3 pri sledećim eksperimentalnim uslovima:

- Aparatura 1 (sa rotirajućim korpicama), brzina 75 rpm, početna zapremina medijuma 600 ml
- U toku testa, u skladu sa validiranom metodom testirano je oslobađanje aktivne supstance u medijumu sa modifikacijom pH u skladu sa sledećim režimom:
 - a. prvih 30 minuta u veštačkom želudačnom soku bez pepsina, pH vrednosti 1,2;
 - b. od 30. do 120. minuta u puferu pH 2,3 koji se dobija dodavanjem 6 ml rastvora kalijum-hidrogenfosfata (K_2HPO_4) koncentracije 63g/100ml u ispitivani medijum u 31. minutu,
 - c. od 120. do 180. minuta u puferu pH 6,8, koji se dobija dodavanjem 6 ml rastvora natrijum-hidroksida (NaOH), koncentracije 15g/100ml u ispitivani medijum u 121. minutu,
 - d. nakon 180. minuta u puferu pH 7,2, koji se dobija dodavanjem 3 ml rastvora natrijum-hidroksida (NaOH), koncentracije 15g/100ml, u ispitivani medijum u 181. minutu.

Profil oslobađanja lekovite supstance analiziran je na osnovu oslobođene količine tramadol-HCl u vremenskim tačkama nakon 30, 60, 120, 180 i 240 minuta. Profili oslobađanja uklapani su u Higučijev model za tačke u kojima postoji linearna zavisnost između procenta oslobođene supstance i kvadratnog korena proteklog vremena.

5.2 Rezultati i diskusija

5.2.1 *Uspostavljanje modela zavisnosti kinetike oslobađanja od odnosa površine i zapremine tableta*

U tabeli 5.4 prikazane su karakteristike dobijenih tableta za formulacije A1 – A4 matriks tableta tramadol-HCl koje su korišćene za generisanje linearnog modela zavisnosti Higuči konstante od SA/Vol tableta kao i parametri kompresije.

Tabela 5.4 Karakteristike matriks tableta tramadol-HCl, i procesa tabletiranja formulacija A1 – A4

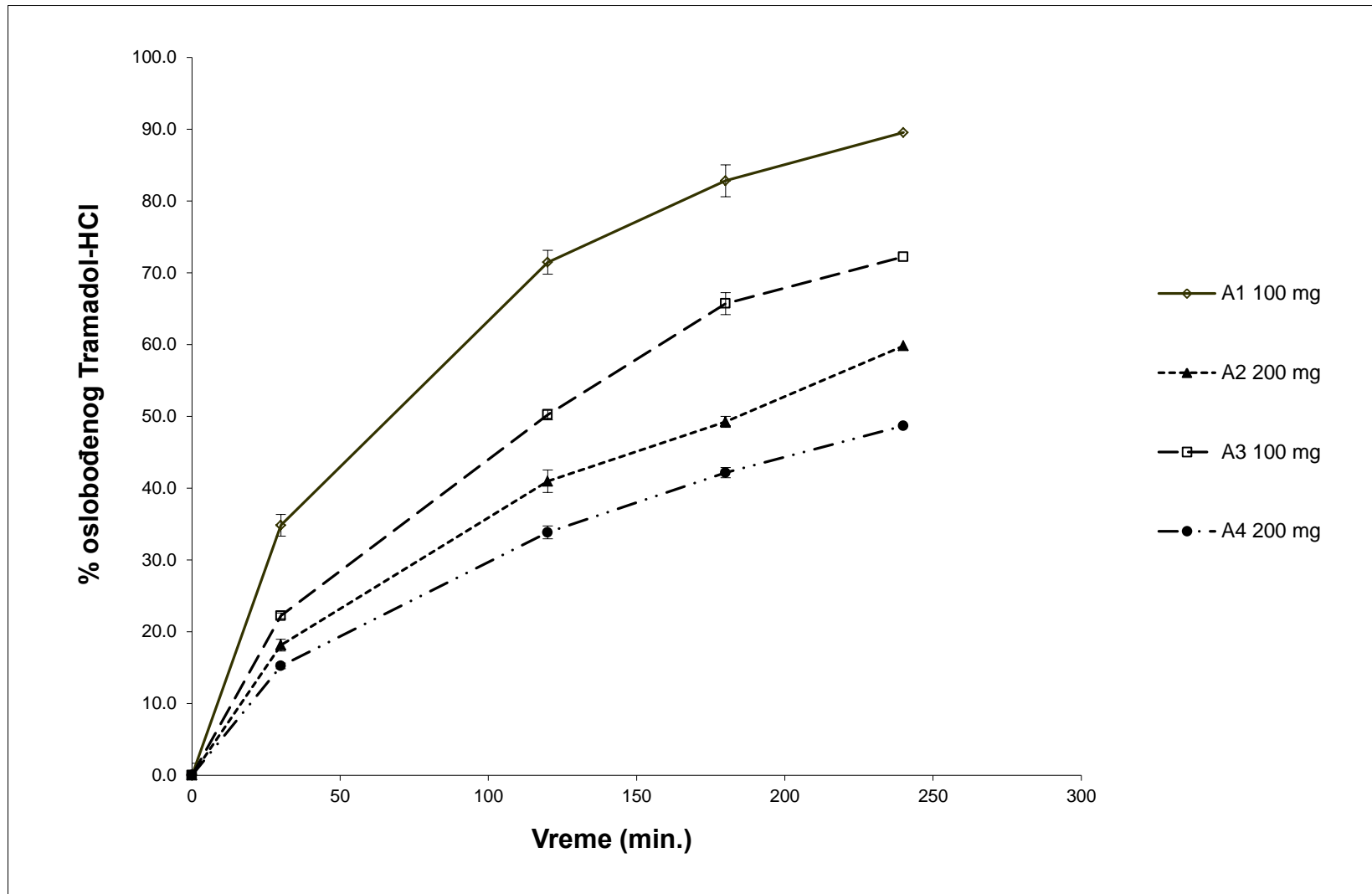
Formulacija	Realna gustina praška	Prečnik matrice	Površina poprečnog preseka matrice	Pozicija step motora	Minimalna distanca	Simulirana brzina	Sila kompresije	Pritisak kompresije	Masa tableta	Debljina tableta	Zapremina tableta	Gustina tableta	Poroznost tableta	Površina tablete	Odnos površine i zapremina
	g/cm ³	mm	mm ²	mm	mm	tbl/h	kN	MPa	mg	mm	mm ³	g/cm ³	%	mm ²	mm ⁻¹
A1	1,26	10	78,5	0,79	1,79	64800	17,8	226,7	180,3	2,01	159,1	1,13	10,3	221,7	1,393
A2	1,31	10	78,5	3,63	4,67	64800	17,8	226,7	480,3	5,19	410,1	1,17	12,6	321,6	0,784
A3	1,34	10	78,5	1,88	2,84	64800	17,5	222,6	300,3	3,22	254,4	1,18	11,9	259,5	1,020
A4	1,36	10	78,5	5,68	6,76	64800	17,7	225,3	721,5	7,61	601,5	1,20	11,8	397,8	0,662

Rezultati oslobađanja lekovite supstance prikazani su u tabeli 5.5. Kod svih ispitivanih formulacija postoji dobro uklapanje u Higučijev model, procenat oslobođene supstance u zavisnosti od kvadratnog korena vremena, ukoliko se u model uvrste tačke manje od 80 % oslobođene lekovite supstance. Dobijeni su linearni modeli kod kojih su Pirsonovi koeficijenti korelacije veći od 0,99. Izračunate su Higuči-konstante koje predstavljaju koeficijente pravca za konstruisane modele (tabela 5.5).

Tabela 5.5 Profili oslobađanja lekovite supstance i konstante Higučijevog modela za formulacije matriks tableta tramadol-HCl A1 – A4

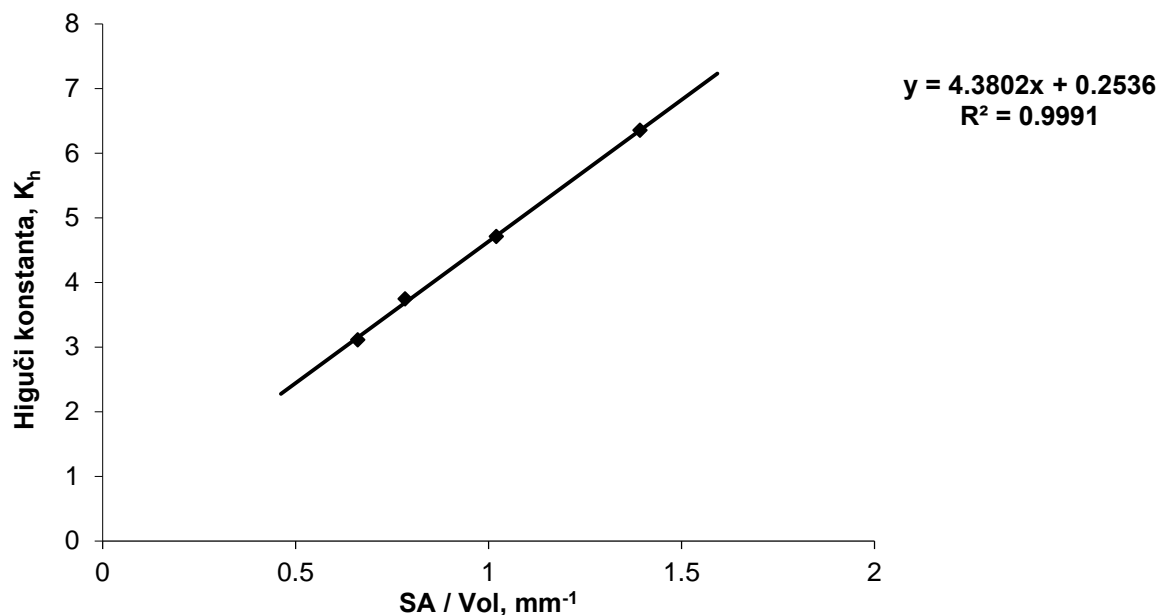
Proba	% oslobođenog Tramadol-HCl				Konstanta Higuči-modela
	30 min.	120 min.	180 min.	240 min.	
A1	34.8 %	71.4 %	82.8 %	89.5 %	6,35
A2	18.1 %	41.0 %	49.2 %	59.8 %	3,75
A3	22.2 %	50.2 %	65.7 %	72.2 %	4,71
A4	15.2 %	33.8 %	42.1 %	48.7 %	3,11

Profili oslobađanja lekovite supstance prikazani su na slici 5.1.



Slika 5.1 Profili oslobađanja tramadol-HCl, formulacije tableta A1 – A4

Iz izračunatih konstanti Higučijevog modela i odnosa površine i zapremine tableta konstruisan je linearni model prikazan na slici 5.2.



Slika 5.2 Linearni model zavisnosti konstante Higuči-modela od količnika površina/zapremina tablete

Na slici je prikazana linearna jednačina zavisnosti konstante Higuči modela u zavisnosti od odnosa površine i zapremine tablete.

$$K_h = 4,3802 \times SA/Vol + 0,2536 \quad (19)$$

Zajedno sa jednačinom na grafiku je prikazan Pirsonov koeficijent korelacije, koji ima visoku vrednost ($R^2 > 0,999$) što ukazuje na veoma visok nivo korelacije.

5.2.2 Ispitivanje primenjivosti modela na tabletama različitog oblika i dimenzija

U tabeli 5.6 prikazane su karakteristike dobijenih matriks tableta tramadol-HCl za formulacije A5 – A16 koje su korišćene za proveru eksperimentalno izvedenog linearnog modela zavisnosti konstante Higučijevog modela $\% \text{ osl} = f(\sqrt{t})$ od SA/Vol tableta kao i parametri kompresije i karakteristike tableta. Tablete su izrađivane u skladu sa eksperimentalnom šemom prikazanom u tabeli 5.2.

Tabela 5.5 Karakteristike matriks tableta tramadol-HCl i parametara kompresije, formulacije A5 – A16

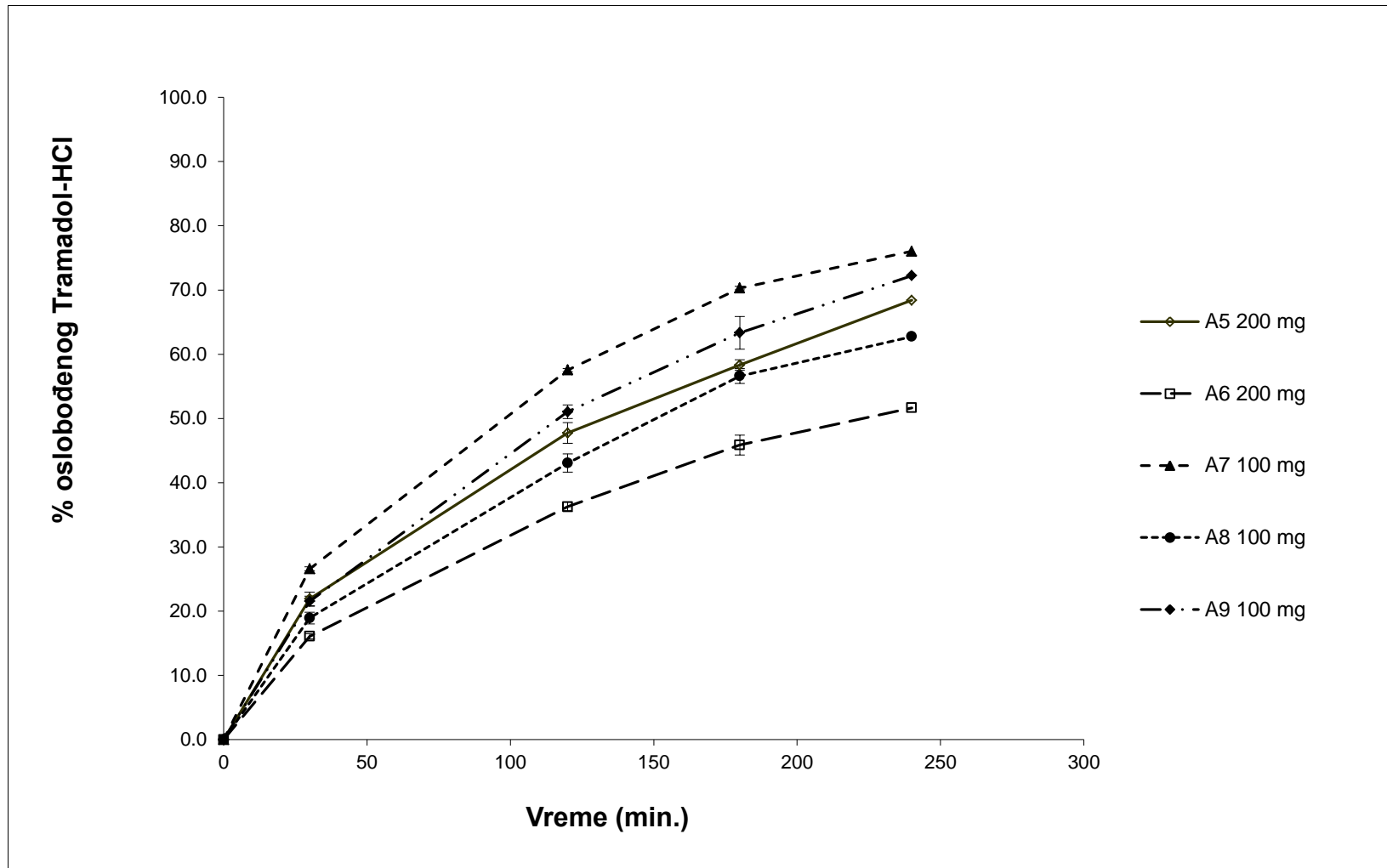
Formulacija	Realna gustina praška	Oblik tablete	Prečnik matrice	Radijus kalote	Površina poprečnog preseka matrice	Pozicija step motora	Minimalna distanca	Simulirana brzina	Sila kompresije	Pritisak kompresije	Masa tableta	Debljina tableta	Zapremina tableta	Gustina tableta	Poroznost tableta	Površina tablete	Odnos površine i zapremina
	g/cm ³																
A5	1,26	okrugla ravna	10	/	78,5	2,55	3,61	64800	17,5	223,0	360,9	4,00	316,7	1,14	9,6	284,5	0,898
A6	1,34	okrugla ravna	10	/	78,5	4,65	5,69	64800	17,8	227,0	600,4	6,41	506,2	1,19	11,5	359,9	0,711
A7	1,31	okrugla ravna	10	/	78,5	1,34	2,39	64800	17,7	225,3	239,9	2,60	205,4	1,17	11,0	239,9	1,168
A8	1,36	okrugla ravna	10	/	78,5	2,38	3,36	64800	17,5	222,8	360,5	3,82	301,5	1,20	12,1	278,4	0,923
A9	1,31	okrugla ravna	7	/	38,5	3,79	4,53	64800	8,4	218,3	240,2	5,27	204,6	1,17	10,3	194,0	0,948
A10	1,31	okrugla bikonv.	10	13	78,5	0,86	3,40	64800	17,6	224,1	240,2	3,68	212,3	1,13	13,7	217,5	1,024
A11	1,34	okrugla bikonv.	10	13	78,5	1,37	3,94	64800	17,4	220,9	300,7	4,31	262,5	1,15	14,5	237,7	0,906
A12	1,26	okrugla bikonv.	10	13	78,5	2,09	4,70	64800	17,4	221,3	361,0	5,06	322,3	1,12	11,1	261,7	0,812
A13	1,34	okrugla bikonv.	10	9	78,5	0,87	3,55	64800	17,5	222,9	299,6	4,74	260,3	1,15	14,2	228,2	0,877
A14	1,26	okrugla bikonv.	10	9	78,5	1,64	4,30	64800	17,2	219,0	361,9	5,55	322,0	1,12	10,8	252,8	0,785
A15	1,34	okrugla bikonv.	9	5,5	63,6	0,35	3,34	64800	13,7	215,4	300,9	6,17	259,0	1,16	13,4	208,7	0,806
A16	1,34	ovalna bikonv.	17×10	23/8,4	133,5	0,69	4,35	64800	29,4	210,0	601,2	5,43	539,8	1,11	16,9	397,5	0,736

Profili oslobađanja lekovite supstance matriks tableta sa tramadol-HCl, A5 – A16 prikazani su u tabeli 5.6, zajedno sa izračunatim konstantama Higučijevog modela.

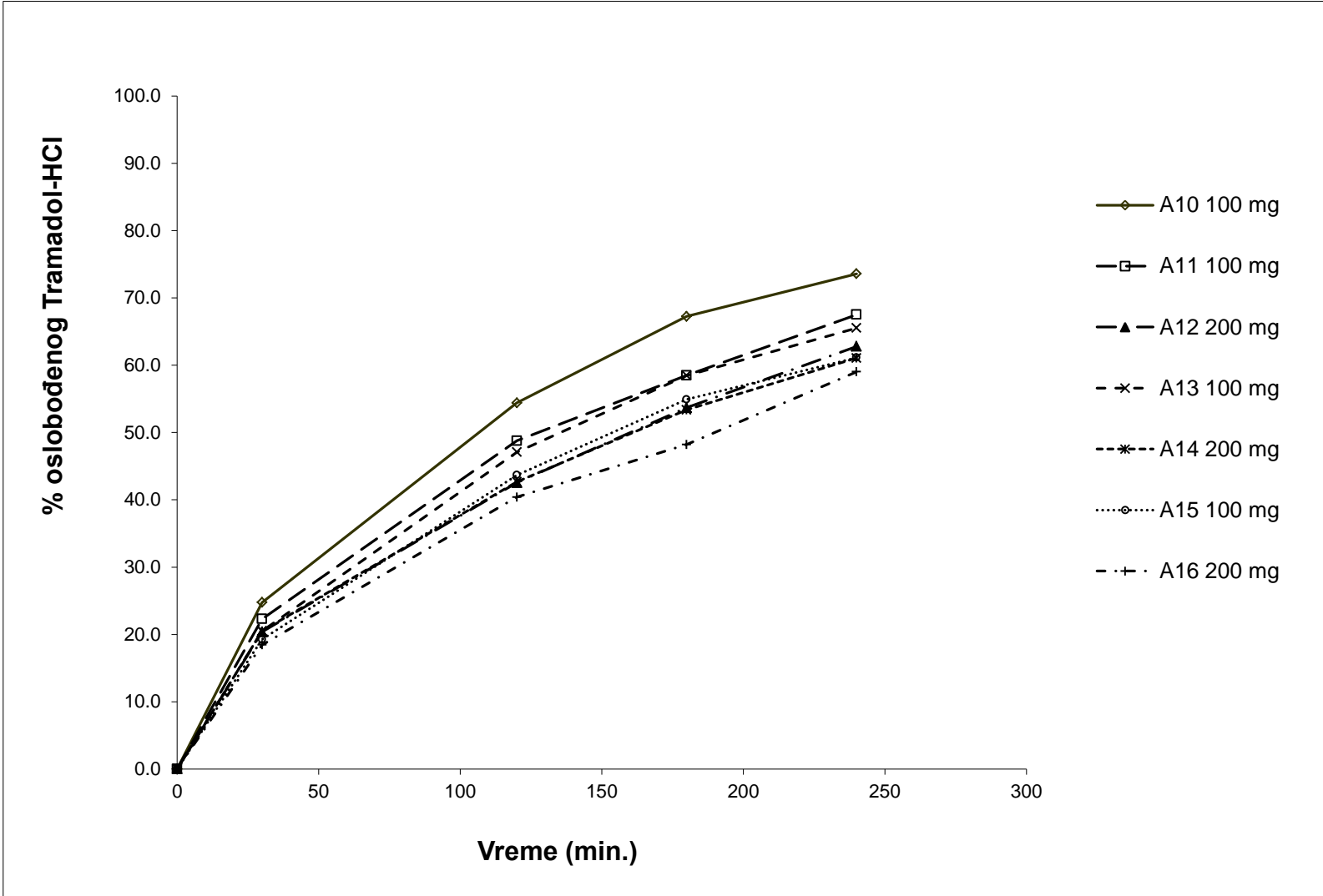
Tabela 5.6 Profili oslobađanja lekovite supstance i konstante Higučijevog modela za formulacije matriks tableta tramadol-HCl A5 – A16

Proba	% oslobođenog tramadol-HCl				SA/Vol	Konstanta Higuči-modela
	30 min.	120 min.	180 min.	240 min.		
A5	21,9%	47,7%	58,3%	68,4%	0,898	4,359
A6	16,1%	36,2%	45,9%	51,7%	0,711	3,334
A7	26,6%	57,5%	70,3%	76,0%	1,168	5,180
A8	18,9%	43,1%	56,6%	62,7%	0,923	4,045
A9	21,5%	51,0%	63,3%	72,2%	0,948	4,642
A10	24,7%	54,4%	67,3%	73,6%	1,024	4,951
A11	22,3%	48,8%	58,5%	67,5%	0,906	4,363
A12	20,4%	42,6%	53,7%	62,8%	0,812	3,984
A13	20,5%	47,1%	58,5%	65,5%	0,877	4,280
A14	20,5%	42,7%	53,4%	61,1%	0,785	3,934
A15	19,3%	43,7%	54,9%	61,1%	0,806	3,978
A16	18,4%	40,4%	48,2%	59,0%	0,736	3,693

Profili oslobađanja lekovite supstance iz ravnih matriks tableta sa produženim slobađanjem tramadol-HCl kao i doza, A5 - A9, prikazani su na slici 5.3 dok su profili oslobađanja tramadol-HCl iz bikonveksnih matriks tableta, A10 – A16, i doze prikazani na slici 5.4.

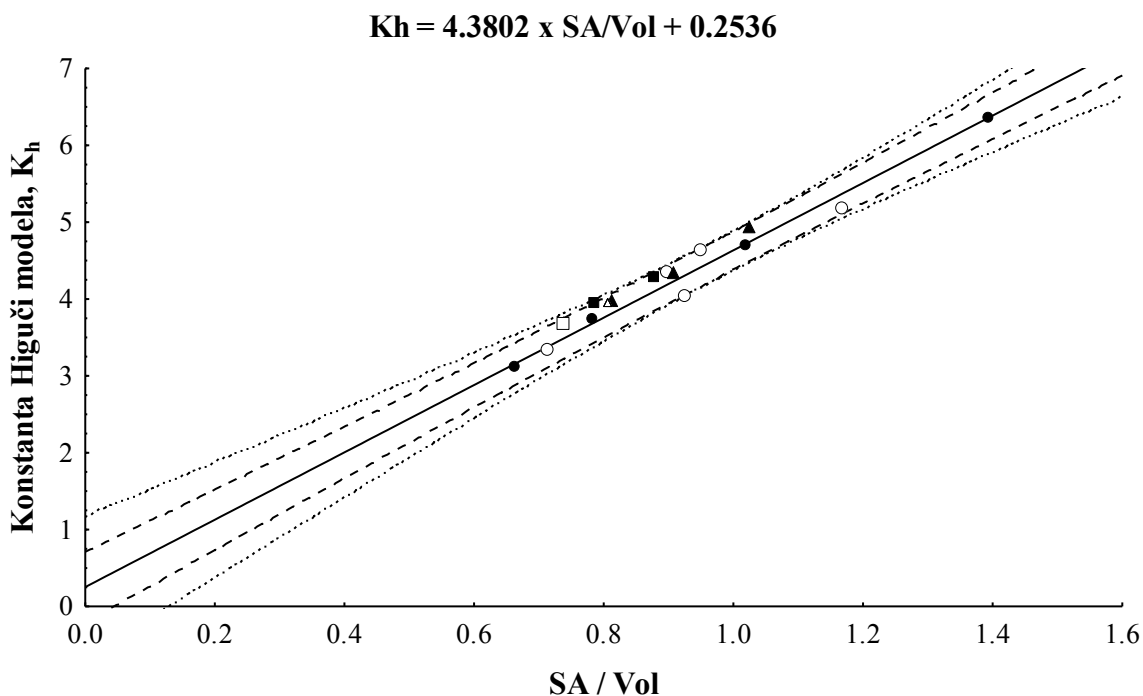


Slika 5.3 Profili oslobađanja tramadol-HCl iz ravnih matirks tableta sa produženim oslobađanjem i doze, formulacije A5 – A9



Slika 5.4 Profili oslobađanja tramadol-HCl bikonveksnih matriks tableta sa produženim oslobađanjem, formulacije A10 – A16

Na slici 5.5 prikazan je linearni model zavisnosti konstante Higuči modela, K_h , od odnosa površine i zapremine tablete, SA/Vol. U okviru modela prikazane su dobijene vrednosti za sve ispitivane oblike tableta i formulacije, A1 – A16, zajedno sa sigurnosnim intervalima predikcije za nivo verovatnoće 0,95 i 0,99.



Slika 5.5 Linerni model zavisnosti K_h od SA/Vol za matriks tablete Tramadol-HCl sa sigurnosnim intervalima predikcije za nivo verovatnoće 0,95 i 0,99

Iz navedenog grafika se uočava da model koji je generisan na jednom tipu oblika tablete, ravna/ okrugla, može da se ekstrapolira na tablete koje imaju različit dijametar, različite oblike, bikonveksne okrugle i ovalne, za tablete sa standardnom, dubokom i vrlo dubokom kalotom. Sigurnosni intervali predikcije za nivo verovatnoće 95% i 99% pokazuju intervale u kojima se nalaze vrednosti koje bi trebalo da model predviđa sa odgovarajućim nivoom verovatnoće, na osnovu intervala pouzdanosti matematičkog modela izvedenog sa formulacijama tableta A1 – A4. Sve vrednosti eksperimentalno testiranih formulacija A5 – A16 sa variranim geometrijskim oblikom i dimenzijama su u okviru sigurnosnih intervala predikcije. U tabeli 5.7 prikazane su dobijene Higuči konstante i konstante izračunate iz

odnosa površine i zapremine uz pomoć eksperimentalno izvedene linearne jednačine modela (19).

Tabela 5.7 Eksperimentalno dobijene vrednosti Higuči konstante i izračunate Higuči konstante iz jednačine linearnog modela (19) K_h , A5 – A16

Formulacija	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12	A13	A14	A15	A16
K_h eksperimentalno	4,359	3,334	5,180	4,045	4,642	4,951	4,363	3,984	4,280	3,934	3,978	3,693
K_h izračunata	4,189	3,367	5,370	4,397	4,406	4,739	4,222	3,810	4,095	3,692	3,784	3,477

Izračunate vrednosti Higučijeve konstante korišćene su za kalkulaciju simuliranih profila oslobađanja lekovite supstance. Simulirani profili poređeni su sa eksperimentalno dobijenim preko f_2 koeficijenta sličnosti. Eksperimentalno dobijeni i simulirani profili oslobađanja tramadol-HCl iz formulacija A5–A16, kao i f_2 koeficijenti sličnosti eksperimentalno dobijenih i simuliranih profila prikazani su u tabeli 5.8.

Tabela 5.8 Eksperimentalno dobijeni i simulirani profili oslobađanja tramadol-HCl, A5 – A16 i f_2 koeficijenti sličnosti

Formulacija	Eksperimentalno dobijeni profili oslobađanja tramadol-HCl				f_2	Simulirani profili oslobađanja tramadol-HCl			
	30 min.	120 min.	180 min.	240 min.		30 min.	120 min.	180 min.	240 min.
A5	21,9%	47,7%	58,3%	68,4%	82,00	22,9%	45,9%	56,2%	64,9%
A6	16,1%	36,2%	45,9%	51,7%	90,98	18,4%	36,9%	45,2%	52,2%
A7	26,6%	57,5%	70,3%	76,0%	84,67	29,4%	58,8%	72,0%	83,2%
A8	18,9%	43,1%	56,6%	62,7%	76,54	23,5%	47,1%	57,6%	66,6%
A9	21,5%	51,0%	63,3%	72,2%	74,37	24,1%	48,3%	59,1%	68,3%
A10	24,7%	54,4%	67,3%	73,6%	82,02	26,0%	51,9%	63,6%	73,4%
A11	22,3%	48,8%	58,5%	67,5%	78,27	23,1%	46,2%	56,6%	65,4%
A12	20,4%	42,6%	53,7%	62,8%	81,79	20,9%	41,7%	51,1%	59,0%
A13	20,5%	47,1%	58,5%	65,5%	82,06	22,4%	44,9%	54,9%	63,4%
A14	20,5%	42,7%	53,4%	61,1%	77,45	20,2%	40,4%	49,5%	57,2%
A15	19,3%	43,7%	54,9%	61,1%	78,68	20,7%	41,4%	50,8%	58,6%
A16	18,4%	40,4%	48,2%	59,0%	77,48	19,0%	38,1%	46,6%	53,9%

Kod svih poređenja eksperimentalno dobijenih i simuliranih profila f_2 koeficijent je daleko veći od 50 te se primena modela može koristiti za predviđanje profila oslobađanja lekovite supstance u odnosu na dimenzione karakteristike tableta kao i za korišćeni opseg udela lekovite supstance u formulacijama sa HPMC matriks polimerom. Kod prve vremenske tačke postoji trend viših vrednosti u simuliranim profilima oslobađanja lekovite supstance. U pitanju je greška koja se dobija zbog inicijalnog odlaganja difuzije lekovite supstance zbog penetracije vode u tabletu. Ova greška bi mogla da se izbegne frekventnim merenjem na samom početku in-vitro testa oslobađanja lekovite supstance do pojavljivanja lekovite supstance u medijumu u kojem se vrši test, kao i u kasnijim tačkama, da se odredi tačan opseg linearne zavisnosti procenta oslobođene lekovite supstance u odnosu na \sqrt{t} . Obzirom na to da su i greške uzorkovanja na aparaturi za oslobađanje lekovite supstance zbog sekvenci ispiranja sistema i greška spektrofotometrijskih merenja u ovom opsegu velika konstanta Higuchi modela je računata uz aproksimaciju i uzimanje u obzir tačke 0. Odstupanje izmerenih i simuliranih vrednosti u prvoj vremenskoj tački je u proseku 1.6 % tako daima mali značaj na tačnost predviđanje profila oslobađanja lekovite supstance.

5.2.3 Predviđanje profila oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta tramadol-HCl korišćenjem izvedenog empirijskog matematičkog modela

U tabeli 5.9 prikazane su karakteristika ispitivanih tableta i kompresije za formulacije B1 – B8 u skladu sa eksperimentalnim dizajnom iz tabele 5.3.

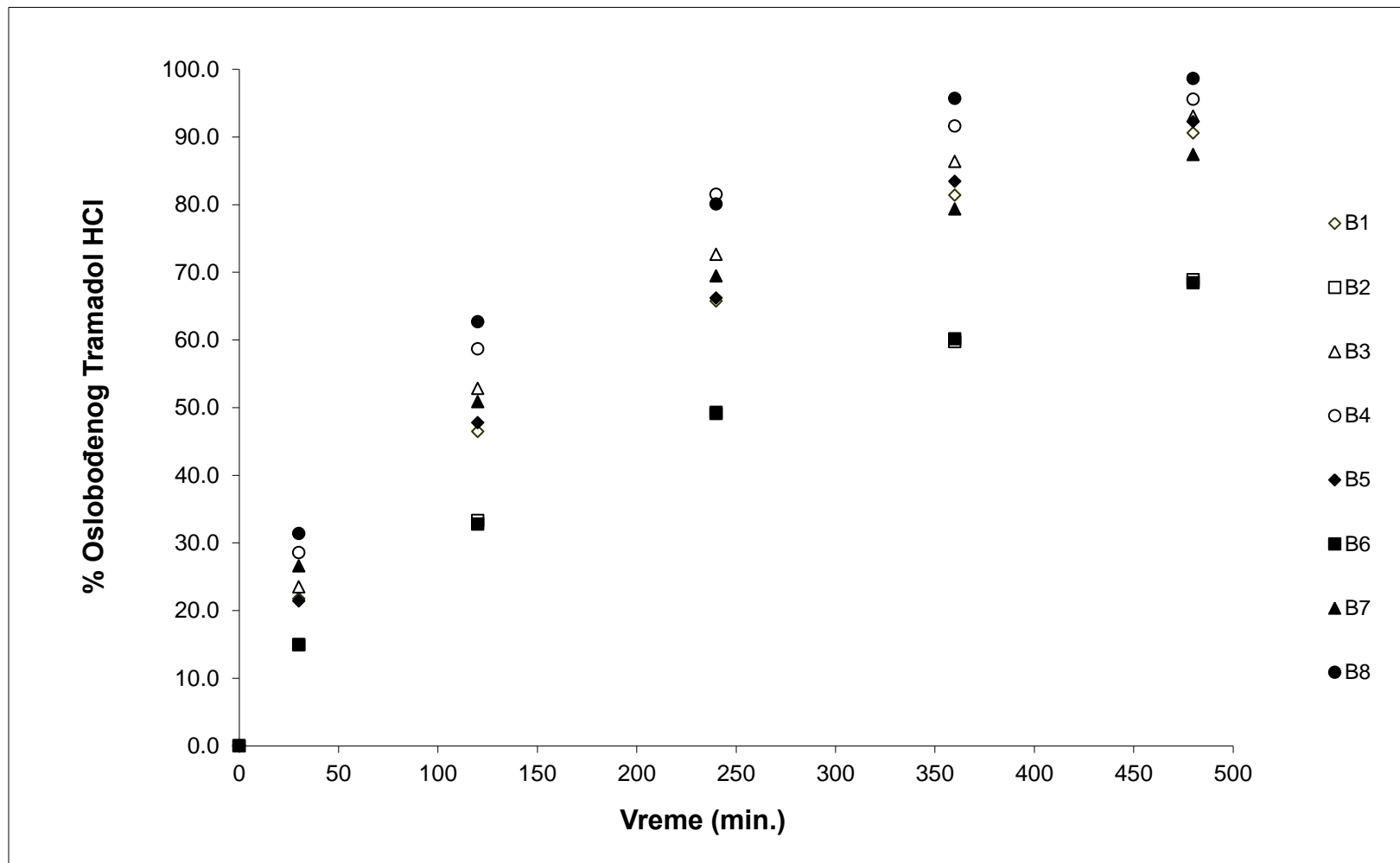
Tabela 5.9 Karakteristike formulacija, tableta B1 – B8 i parametara kompresije iz eksperimentalnog dizajna u tabeli 5.3

Formulacija	Realna gustina praška	Oblik tablete	Sila kompresije	Pritisak kompresije	Masa tablete	Dijametar tablete	Debljina tablete	Površina tablete	Zapremina tablete	Gustina tablete	Poroznost tablete	SA/ Vol
	g/cm ³	/	kN	MPa	mg	mm	mm	mm ²	mm ³	g/cm ³	%	mm ⁻¹
B1	1,364	ravna okrugla	12,0	152,8	358,4	10,02	3,77	276,4	297,3	1,21	11,3	0,930
B2	1,321	ravna okrugla	20,4	153,7	719,9	13,11	4,95	473,8	668,2	1,08	18,2	0,709
B3	1,264	ravna okrugla	12,7	161,7	355,8	10,05	3,92	282,4	310,8	1,14	9,4	0,909
B4	1,240	ravna okrugla	6,2	161,1	176,5	7,07	4,09	169,4	160,5	1,10	11,3	1,055
B5	1,337	ravna okrugla	23,2	295,4	361,8	10,08	4,01	286,6	320,0	1,13	15,4	0,896
B6	1,341	ravna okrugla	37,3	281,1	734,6	13,01	4,72	458,7	627,5	1,17	12,7	0,731
B7	1,255	ravna okrugla	25,0	318,7	359,9	10,06	4,03	286,3	320,3	1,12	10,5	0,894
B8	1,244	ravna okrugla	12,1	314,4	175,1	7,05	3,92	164,9	153,0	1,15	8,0	1,078

U tabeli 5.10 prikazani su profili oslobađanja lekovite supstance kao i izračunata konstanta Higučijevog modela. Za izračunavanje konstante korišćene su tačke do 80 % oslobođene lekovite supstance zbog opsega linearnosti. Profili oslobađanja prikazani su na slici 5.6.

Tabela 5.10 Profili oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta B1 – B8

Vreme (min)	% oslobodene supstance					SA/Vol	K_h^{exp}
	30	120	240	360	480		
B1	21,8%	46,5%	65,8%	81,4%	90,6%	0,930	4,327
B2	15,0%	33,3%	49,3%	59,8%	68,9%	0,709	3,132
B3	23,5%	52,8%	72,6%	86,4%	93,1%	0,909	4,481
B4	28,5%	58,7%	81,5%	91,6%	95,6%	1,055	5,096
B5	21,4%	47,8%	66,2%	83,4%	92,3%	0,896	4,332
B6	14,9%	32,8%	49,1%	60,2%	68,4%	0,731	3,138
B7	26,6%	50,9%	69,5%	79,4%	87,4%	0,894	4,380
B8	31,4%	62,7%	80,1%	95,7%	98,6%	1,078	5,219



Slika 5.6 Profili oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa HPMC – formulacije B1–B8 u skladu sa eksperimentalnim dizajnom u tabeli 5.3

Pored eksperimentalno određivanih izračunavani su i simulirani profili oslobađanja tramadol-HCl dobijeni preko Higuči konstante (K_h^{cal}) izračunate iz količnika površine i zapremine tablete i eksperimentalno dobijenog linearnog modela (19). U tabeli 5.11 prikazani su simulirani profili formulacija B1–B8, konstanta Higučijevog modela izračunata iz linearnog modela zavisnosti od odnosa površine i zapremine tablete, kao i f2 koeficijenti sličnosti sa eksperimentalno dobijenim profilima oslobađanja.

Tabela 5.11 Simulirani profili oslobađanja tramadol-HCl, formulacije B1 – B8

Vreme (min)	% oslobođene supstance					K_h^{cal}	f2
	30	120	240	360	480		
B1	23,7	47,4	67,0	82,1	94,8	4.33	80,9
B2	18,4	36,8	52,0	63,7	73,6	3.36	70,8
B3	23,2	46,4	65,6	80,4	92,8	4.24	64,5
B4	26,7	53,4	75,5	92,5	106,8*	4.87	68,6
B5	22,9	45,8	64,7	79,3	91,5	4.18	80,2
B6	18,9	37,9	53,5	65,6	75,7	3.46	63,2
B7	22,8	45,7	64,6	79,1	91,3	4.17	69,1
B8	27,3	54,5	77,1	94,4	109,0*	4.98	65,1

Tačke u kojima je izračunata količina oslobođene lekovite supstance bila preko 100% (*) nisu uzete u obzir pri izračunavanju f2 koeficijenta sličnosti. Iz izračunatih vrednosti koeficijenta sličnosti eksperimentalno dobijenih i predviđenih profila može se zaključiti da izvedeni linearni model zavisnosti konstante Higučijevog modela i odnosa površine i zapremine može poslužiti za dobro predviđanje profila oslobađanja tramadol-HCl iz matriks tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Iz rezultata prikazanih u odeljku 5.2.1 može se zaključiti da je tramadol-HCl model supstanca koja može poslužiti za konstruisanje generalizovanog linearnog modela zavisnosti konstante Higučijevog modela od geometrijskih karakteristika tablete za matriks tablete sa visokim udelom lekovite supstance. U poređenju sa matriks tabletama sa HPMC sa visoko rastvorljivom model supstancom prometazin-HCl (Reynolds i sar., 2002) gde je

udeo lekovite supstance za generisanje modela bio konstantan (2%) u ovom radu je prezentovano da se model može konstruisati i za opseg udela lekovite supstance sa mnogo većim udelom u formulaciji. U istom radu korišćena je i model supstanca propranolol-HCl ali samo za komparaciju zavisnosti odnosa površine i zapremine tableta i kinetike oslobađanja lekovite supstance za tablete različitog oblika, okrugle i ovalne, kao i za komparaciju profila oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta sa udelom lekovite supstance 10% i 20%. Fundamentalni matematički model transporta i difuzije vode u matriks tablete u zavisnosti od geometrijskih karakteristika tableta takođe je ispitivan (Siepmann i sar., 1998), kao i odnosi površine i zapremine i korelacije sa kinetikom oslobađanja lekovite supstance iz matriks tableta sa HPC kao polimerom (Divi i sar., 2008), gde je kao model supstanca korišćen metformin-HCl u udelu od 25% u formulaciji.

U ovoj disertaciji je izveden empirijski matematički model koji opisuje ponašanje matriks sistema u pogledu karakteristika oslobađanja lekovite supstance u širokom opsegu udela u formulaciji, uzevši u obzir i variranje oblika tablete i parametre kompresije. Model pokazuje dobro predviđanje u odnosu na: variranje oblika tablete, mase, udela lekovite supstance u opsegu do 55 %, udela matriks polimera (HPMC 22,5% i više), kao i pri variranju pritiska kompresije u opsegu od 150 MPa i više. Imajući u vidu visoku varijabilnost minimalne distance između alata u toku faze kompresije promena odnosa zapremine kalote i cilindričnog dela tablete, kao i posledična varijacija poroznosti unutar tablete ne utiče na oslobađanje lekovite supstance. Komplementarno sa zaključcima iz ispitivanja uticaja promene poroznosti u ispitivanim opsezima udela lekovite supstance i polimera možemo zaključiti da varijacija poroznosti unutar tablete verovatno ne izlazi van opsega u kojem nema uticaja na oslobađanje lekovite supstance. Dobijeni linearni model se može koristiti za ciljanje profila oslobađanja lekovite supstance ukoliko formulacija sadrži ispitivane komponente u ispitivanim opsezima. Imajući u vidu robusnost formulacija u odnosu na širok opseg procesnih parametara, pritiska, odnosno sile kompresije i brzine tablet-prese, odnosno vremena vršenja kompresije, model se može smatrati prostorom znanja u kojem se može definisati dizajn prostor proizvoda u skladu sa QbD principima koji su promovisani u odgovarajućim ICH direktivama Q8, Q9 i Q10 i obezbedili bežbedan životni ciklus proizvoda.

ZAKLJUČAK

1. Primenom alata koncepta dizajna u kvalitetu, procene i upravljanja rizikom i izvršena je identifikacija kritičnih atributa kvaliteta za matriks tablete sa produženim oslobađanjem tramadol-HCl

2. Korišćenjem eksperimentalnih dizajna izvršen je skrining fizičkih karakteristika formulacija smeša praškova sa tri različita polimera i izvršena je kvalifikacija uticaja komponenti formulacije na fizičke karakteristike direktno kompresibilnih smeša praškova. Pomoću eksperimentalnog dizajna smeše kreirani su profili protočnosti i poroznosti i kategorisani uticaji pojedinačnih komponenti. Pokazano je da su između ispitivanih tipova polimera, HPMC, HPC i POE kompresibilnost formulacija i protočnost obrnuto proporcionalne, te da važe sledeći odnosi:

$$\begin{array}{c} \xrightarrow{\text{PROTOČNOST}} \\ \text{HPMC} > \text{HPC} > \text{POE} \\ \xleftarrow{\text{KOMPRESIBILNOST}} \end{array}$$

Metodom punog faktorijalnog dizajna ispitivani su uticaji faktora tipa punioca, udela lekovite supstance i udela polimera na protočnost formulacija smeša praškova. Za kvantitativne promenljive, udeo polimera i udeo tramadol-HCl, u formulacijama sa matriks polimerom HPMC, udeo polimera ima statistički značajan uticaj na protočnost u ispitivanom opsegu. Sa povećanjem udela HPMC u formulaciji protočnost praška opada. Kod formulacija sa matriks polimerom POE značajan je uticaj udela tramadol-hidrohlorida, kao i interakcija sa udelom POE kod obe veličine, dok samo Hausner-ov odnos zavisi značajno od udela polimera. U formulacijama gde je korišćen HPC nijedan od ispitivanih faktora nema statistički značaj u ispitivanim opsezima ulaznih promenljivih. Karakteristike smeša za tabletiranje povezane su sa oblikom čestica komponenti i potvrđene analizom SEM pojedinačnih komponenti.

3. Analizom mehaničkih svojstava tableta izvršena je analiza tabletabilnosti, kompaktilnosti i kompresibilnosti formulacija sa svakim od ispitivanih polimera. Korišćenjem Heckel-dijagrama analizirane su karakteristike formulacija smeša praškova pri kompresiji.

a. Utvrđeno je da profili tabletabilnosti pokazuju sličnost između različitih polimera u tom smislu da se jasno mogu podeliti na dva dela, deo sa linearnom zavisnošću zatezne čvrstine tableta u odnosu na primenjeni pritisak kompresije koji polako prelazi u plato fazu. Oblast prevoja se razlikuje kod polimera i to kod HPMC je u nivou pritiska kompresije ~150 MPa, dok je kod POE između 150 i 200 MPa, mada izuzetno blagi, a kod HPC je u oblasti

oko 200 MPa. Kod sva tri ispitivana polimera postoji odstupanje kod formulacija u kojima je visok nivo kompaktilnog punioca MCC gde je plato faza pomerena ka višim pritisicima kompresije. Postoji značajna razlika između mehaničkih karakteristika tableta u kojima su korišćeni različiti polimeri i to su tablete u kojima je korišćen POE značajno inferiorne u pogledu mehaničkih karakteristika u odnosu na formulacije u kojima se koriste HPC i HPMC. Nešto bolje mehaničke karakteristike imaju formulacije sa HPMC u odnosu na HPC.

b. Profili kompaktilnosti potvrđuju mehanička svojstva materijala i u zavisnosti od tipa punioca postiže se maksimum mehaničkih svojstava sa preko 90 % udela čvrste faze kod polimera derivata celuloze u kombinaciji sa MCC kao puniocem, dok su maksimalna mehanička svojstva pri korišćenju elastičnog punioca Starch 1500 postignuta na udelu čvrste frakcije 80-85%. Kod formulacija sa POE postoji kod većine formulacija jako uzak opseg pritisaka u kojem može doći do formiranja tablete kao koherentnog sistema sa adekvatnim mehaničkim svojstvima. Izuzetak predstavljaju formulacije sa visokim udelom kompaktilnog punioca MCC.

c. Profili kompresibilnosti i Heckel-dijagrami pokazuju jako veliku zavisnost ponašanja formulacija od oblika čestica koje ulaze u sastav formulacije. Tako formulacije sa visokim udelom čestica filamentozne strukture, derivati celuloze, prvenstveno MCC, kao i HPMC i HPC, imaju visoke nagibe i u linearnom delu Heckel-dijagrama, odnosno niskoj oblasti pritiska kompresije. Ovo ukazuje na kompresibilna svojstva i dobro pakovanje čestica što u kombinaciji sa dobrim mehaničkim svojstvima ukazuje na izraženu interpartikularnu interakciju koja se manifestuje u dobrim mehaničkim svojstvima tableta. Nasuprot ovom, formulacije sa visokim udelom sfernih i ekvantnih čestica, POE i Starch 1500 nemaju svojstva gustog pakovanja pri primeni pritiska kompresije što se manifestuje nižim vrednostima Heckel-koeficijenta, odnosno, višoj vrednosti poroznosti u kojoj se dostiže plato faza dalje redukcije zapremine primenom većeg pritiska kompresije.

4. Analizom podataka iz vremena kompresionih ciklusa možemo primetiti da promena simulirane brzine najviše utiče na kontaktno vreme, odnosno vreme prenošenja pritiska. Postoji sličnost kod vremena prenošenja kompresije kod svih analognih formulacija bez obzira na polimer koji je korišćen u formulaciji.

a. Sa povećanjem sile kompresije povećava se i vreme prenosa pritiska (vreme kontakta), ali u zavisnosti od prečnika pečata, odnosno matrice, i od simulirane brzine efekat je različito izražen. Sila kompresije ima veći uticaj na vreme prenošenja pritiska kod manje simulirane brzine, kao i kod tableta većeg prečnika. Povećanjem sile kompresije dolazi do povećanja uglavnom vremena podizanja alata što je posledica elastične relaksacije materijala.

b. Povećanjem simulirane brzine dolazi do povećanja svih kritičnih vremena kompresionog ciklusa, vremena spuštanja alata, vremena zadržavanja alata („*dwell time*“), vremena dizanja alata.

c. Postoji korelacija između vrednosti vremena kontakta ili prenošenja pritiska i dimenzija pečata alata odnosno dijametra matrice. Sa smanjenjem prečnika matrice smanjuje se i kontaktno vreme na istoj simuliranoj brzini u poređenju sa matricama većeg prečnika. Bez obzira na dijametar tablete vreme zadržavanja alata u minimalnoj distanci je gotovo isto kod svih formulacija bez obzira na dimenzije pečata i blago se povećava sa povećanjem sile kompresije.

d. Uticaj karakteristika formulacije ogleda se u tome da kod formulacija koje su manje kompresibilne, odnosno imaju izraženija elastična svojstva dolazi do većeg povećanja vremena podizanja alata sa povećanjem i brzine i sile kompresije u odnosu na kompresibilne, plastično deformabilne praškove.

e. Postoje određene anomalije kod merenja kritičnih vremena kompresionih ciklusa kod formulacija gde je manji prečnik matrice i niska sila kompresije, i to usled niske sile kompresije i velikog intenziteta udarca alata u kompresioni valjak. Ukoliko se selektiraju alati manjeg prečnika za proizvodnju bolje je raditi sa „*multitip*“ alatima (više pečata na jednom alatu) jer su veće sile kompresije. Takođe, za izbor alata potrebno je uzeti u obzir i deformaciju kompresionog bloka ciljne mašine za tabletiranje koja može uticati i na vreme zadržavanja alata („*dwell time*“).

5. Analizom sila-distanca dijagrama formulacija matriks tableta tramadol-HCl sa različitim polimerima dolazimo do sledećih zaključaka:

a. Najveći udeo plastične deformacije postoji kod formulacija sa HPMC, nešto manje kod HPC, a značajno manje u odnosu na oba derivata celuloze kod formulacija sa POE

b. Energija frikcije je najveća kod formulacija sa HPMC, a manje izražena kod HPC, a kod POE najmanje, što ukazuje na najveću kohezivnost formulacija sa HPMC koja je

posledica vlaknaste strukture čestica HPMC. Potenciranje kohezivnih svojstava dobija se korišćenjem punioca i ostalih komponenti formulacije koja imaju vlaknastu strukturu čestica, na primer MCC. Ekvivalentne čestice POE nemaju izražen efekat trenja, a kohezivne karakteristike se mogu detektovati samo u formulacijama koje imaju visok udeo MCC. Međučestična frikcija nije tolika da ograničava protočnost i uspostavljanje homogene distribucije komponenti pri mešanju i redukovana je upotrebom koloidnog silicijum dioksida, a može se i primenom predpritiska i lubrikansa smanjiti negativan uticaj u toku faze kompresije.

c. Svi polimeri potenciraju elastične karakteristike praškastih smeša. Utvrđeno je da su elastična svojstva više izražena kod POE u odnosu na HPMC i HPC što je verovatno u vezi sa intrizičkim fizičkim svojstvima kao i strukturom čestica gde su zbog vlaknaste strukture HPC i HPMC nešto jače interpartikularne sile koje nastaju primenom kompresije u odnosu na približno sferne čestice POE. Ispitivani opseg simuliranih brzina ne pokazuje izražena viskoelastična svojstva formulacija.

6. Primenom fracionog faktorijalnog dizajna za ispitivanje sva tri hidrofilna polimera u pogledu sposobnosti za usporavanje oslobađanja tramadol-HCl dobijeni su vrlo slični trendovi između polimera. Formulacije sa sva tri ispitivana polimera pokazuju uklapanje u Higučijev model kinetike oslobađanja lekovite supstance. Kod formulacija sa svakim polimerom u ispitivanim opsezima formulacijsko-procesnih promenljivih najveći uticaj ima udeo lekovite supstance, tramadol-HCl.

a. Kod formulacija kod kojih je korišćen HPMC kao hidrofilni matriks polimer kritičan je uticaj samo na ranim vremenskim tačkama u in-vitro testu oslobađanja lekovite supstance, dok je kod ostala dva polimera uticaj udela lekovite supstance statistički značajan i u ranim i u kasnijim vremenskim tačkama testa.

b. Doza ima uticaj na kinetiku otpuštanja lekovite supstance kod svih polimera i to preko uticaja na odnos površine i zapremine ispitivanih tableta što se može videti iz razlike u statističkom značaju ovog faktora kod izlaznih karakteristika koje su korigovane, normalizovane, sa količnikom površina/ zapremina tablete i kod uticaja na koeficijent Higučijevog modela gde nisu korišćene normalizovane vrednosti.

c. Pritisak kompresije nema značajan uticaj kod formulacija ni kod jednog polimera, a uzimajući u obzir vrlo širok opseg ispitivanog pritiska kompresije, 150-300 MPa, možemo

zaključiti da u vrlo širokom opsegu udela lekovite supstance i ispitivanom opsegu udela polimera, uključujući i upotrebu različitih nerastvornih punilaca sva tri polimera pokazuju dobru robusnost po pitanju uticaja na kinetiku oslobađanja lekovite supstance u zavisnosti od promene pritiska kompresije.

d. Ostali faktori u ispitivanim opsezima nemaju statistički značaj kod formulacija sa polimerima HPMC i POE, dok kod formulacija sa HPC promena tipa nerastvornog punioca u formulacijama ima značaj samo u oslobađanju na kasnijim tačkama testa oslobađanja lekovite supstance i to primena Starch 1500 ubrzava oslobađanje lekovite supstance dok na ranim tačkama smanjenje udela HPC u formulaciji ubrzava oslobađanje lekovite supstance.

7. Uticaj poroznosti, udela HPMC i udela tramadol-HCl na mehanička svojstva tableta ogleđa se u:

a. Manje izraženoj interpartikularnoj frikciji kod tableta sa većim udelom tramadol-HCl odnosno manjim udelom punilaca. Manja interpartikularna frikcija utiče i na interpartikularne veze manjeg intenziteta tako da su čvrstine dobijenih tableta 200 mg manje u odnosu na 100 mg tablete. Uzimajući u obzir istu poroznost tableta, odnosno udeo čvrste frakcije, analognih formulacija tramadol-HCl 100 mg i 200 mg možemo zaključiti da je kompaktilnost formulacija tramadol-HCl 100 mg veća što je posledica većeg udela multifunkcionalnih punioca sa osobinama veziva u formulaciji.

b. Elastična relaksacija je manje izražena kod analognih tableta sa većom dozom što je posledica niže sile kompresije kojom se postiže ista poroznost i manjeg udela elastičnog punioca Starch 1500, kao i manje izraženih viskoelastičnih svojstava.

c. Poređenjem grafika za različite simulirane brzine vidimo da se sa povećanjem brzine ne potenciraju elastične karakteristike, tj., viskoelastične karakteristike su na prvi pogled zanemarljive. Ovakvo ponašanje možemo videti i kod formulacija tableta tramadol-HCl 100 mg i 200 mg. Ipak analizom zatezne čvrstine tableta, kao i debljine tableta vidimo da ipak postoje izražena viskoelastična svojstva formulacija koja se potenciraju povećanjem udela Starch 1500 u formulaciji, a redukuju korišćenjem većeg udela MCC kao punioca sa izraženim plastično deformabilnim svojstvima.

d. Kod formulacija tramadol-HCl 100 mg sa smanjenjem udela HPMC, smanjuje se površina koja odgovara elastičnoj deformaciji zbog povećanja udela kompaktilnog punioca MCC. Analogno tome regioni koji odgovaraju energiji frikcije su manje izraženi kod

formulacija sa manjim udelom MCC. Kod formulacija tramadol-HCl 200 mg ova pojava je manje izražena u skladu sa manjim udelom punilaca u analognim formulacijama.

e. Udeo MCC ima nivelacioni efekat na elastičnu deformaciju naročito pri izradi tableta sa visokom poroznošću, na većoj simuliranoj brzini i nižoj sili kompresije. Sa povećavanjem udela MCC kod obe doze pri kraćem vremenu deformacije dijagrami sila - distanca i sila - debljina imaju gotovo identičan oblik, to jest nema značajnih razlika.

8. Analizom profila oslobađanja lekovite supstance i vrednosti koeficijenata Higučijevog modela možemo zaključiti da:

a. Formulacije sa manjim udelom tramadol-HCl, ~28% (w/w), imaju veću robusnost na promene udela matriks polimera. Profili oslobađanja lekovite supstance kod svih formulacija pokazuju visoku sličnost i poređenjem koeficijenata Higučijevog modela i preko f_2 koeficijenta sličnosti. Higučijeva konstanta je kod svih formulacija u opsegu 4,13 – 4,32 dok je f_2 koeficijent veći od 80 osim u slučaju komparacije formulacije sa 25 % HPMC sa formulacijom sa 15 % HPMC gde je 79,6.

b. Promenom poroznosti kod navedenih formulacija i to značajnom redukcijom sile kompresije i ekstremnim povećanjem simulirane brzine mašine za tabletiranje dolazi do vrlo malih promena u oslobađanju lekovite supstance koje se mogu naći i u okviru devijacije u okviru jedne od formulacija kao posledica u varijaciji sadržaja lekovite supstance. Koeficijenti sličnosti profila oslobađanja lekovite supstance, f_2 , su svi veći od 80 poređenjem međusobno kod formulacija sa visokom poroznosti.

c. Komparacijom profila oslobađanja sa formulacijama male i velike poroznosti matriks tableta tramadol-HCl 100 mg, dobijaju se f_2 koeficijenti sličnosti uglavnom veći od 70. Konstante Higučijevog modela su kod formulacija sa visokom poroznošću u opsegu 4,39 – 4,53 što je vrlo mala razlika u odnosu na opseg kod istih formulacija sa niskom poroznošću. Navedeni eksperimentalni podaci ukazuju na to da se očekuje dobra robusnost formulacije i procesa u vezi kritičnog atributa kvaliteta oslobađanja lekovite supstance sa navedenim komponentama, HPMC matriks polimerom i lekovitom supstancom u ispitivanim opsezima.

d. Kod ispitivanih formulacija matriks tableta tramadol-HCl 200 mg gde je udeo lekovite supstance ~56% (w/w) postoji ujednačen trend vrednosti konstante Higučijevog modela, kao i visoka vrednost f_2 koeficijenta sličnosti profila oslobađanja, veća od 70, kod formulacija kod kojih je udeo HPMC 20 % i veći. Sa daljim smanjenjem udela matriks

polimera dolazi do ubrzavanja kinetike oslobađanja lekovite supstance te su i f_2 koeficijenti sličnosti sa formulacijama niži. Takođe, konstanta Higuchijevog modela raste i dostiže vrednosti preko 5.

e. U slučaju povećanja poroznosti kod tramadol-HCl 200 mg matriks tableta kod ekstremno niske sile kompresije i visoke simulirane brzine dolazi do dodatnog smanjenja robusnosti formulacije te je f_2 koeficijent sličnosti veći od 70 u odnosu na formulacije sa 25% matriks polimera samo za formulacije u kojima je udeo matriks polimera 22,5% i veći. Daljim smanjenjem udela HPMC dolazi do značajnog ubrzanja oslobađanja lekovite supstance što se može videti po porastu konstante Higuchijevog modela kao i smanjenju koeficijenta sličnosti f_2 komparacijom sa formulacijama sa visokim udelom matriks polimera. Formulacije sa visokim udelom lekovite supstance pokazuju značajno veću osetljivost na promenu poroznosti u ispitivanom opsegu kao i na promenu udela HPMC.

f. Poređenjem međusobno formulacija matriks tableta tramadol-HCl 100 mg i 200 mg, tj., formulacija sa srednjim i visokim udelom lekovite supstance, možemo zaključiti da postoji adekvatna robusnost formulacije na promenu udela lekovite supstance u pogledu brzine oslobađanja lekovite supstance u formulacijama niske poroznosti i to sa udelom polimera 22,5% i više. Daljim smanjenjem udela matriks polimera u formulaciji povećanje udela lekovite supstance i povećanje poroznosti dovode sinergistički značajno do umanjenja f_2 koeficijenta sličnosti sa formulacijama koje imaju viši udeo polimera što ukazuje na generalni zaključak da se postizanje visoke robusnosti formulacije za CQA, oslobađanje lekovite supstance u odnosu na kritične procesne parametre silu, odnosno, pritisak kompresije i brzinu mašine za tabletiranje postiže u formulacijama u kojima je udeo HPMC matriks polimera $\geq 22,5\%$.

g. Budući da je razlika u mehaničkim svojstvima dramatično različita pri korišćenju MCC i Starch 1500 što je demonstrirano u setu eksperimenata iz trećeg odeljka, kombinacija oba nerastvorna punioca i njihovih svojstava omogućava postizanje različitih kritičnih karakteristika kvaliteta, odgovarajućih mehaničkih svojstava tableta, kao i karakteristika u pogledu uticaja na kontrolu oslobađanja lekovite supstance.

h. Dobijene vrednosti vremena zadržavanja alata i efektivnog vremena prenošenja kompresije za različite simulirane brzine tabletiranja mogu se ekstrapolirati i na druge mašine za tabletiranje, te se sa velikim nivoom pouzdanosti može očekivati mala promena kritičnog

atributa kvaliteta, profila oslobađanja lekovite supstance, pri smanjivanju vremena zadržavanja alata do 5 ms i efektivnog vremena prenošenja kompresije do 18 ms. Mali uticaji ovako kratkih vremena zadržavanja alata dovode do zaključka da „scale-up“ na mašine za tabletiranje velikih kapaciteta ne bi imao rizik za kritične karakteristike kvaliteta proizvoda.

9. Generisan je linearni matematički model zavisnosti kinetike oslobađanja lekovite supstance, preko konstante Higučijevog modela, od geometrijskih karakteristika tableta, $K_h = 4,3802 \times SA/Vol + 0,2536$ korišćenjem referentnog alata dijametra 10 mm. Dobijen je visok koeficijent korelacije, $R^2 > 0,999$

10. Primenjivost generisanog modela proveravana je na tabletama različitih geometrijskih oblika korišćenjem alata različitih oblika pečata (okrugla i ovalna), dubine kalote (blaga, standardna, duboka i vrlo duboka) i različitih formulacija matriks tableta sa tramadol-HCl, sa udelom lekovite supstance 27–55% i udelom HPMC 22,5%.

a. Sve ispitivane tablete se uklapaju u navedeni linearni model sa izabranim intervalima predikcije 99% i 95%

b. Svi eksperimentalno određivani profili oslobađanja i simulirani profili oslobađanja, koji su dobijeni kalkulacijom iz konstanti Higučijevog modela izračunatih iz razvijenog linearnog modela imaju f_2 koeficijente sličnosti preko 74.

11. Navedeni model korišćen je za predviđanje kinetike oslobađanja lekovite supstance za tablete sa različitim udelom lekovite supstance i dobijenim na različitim pritiscima kompresije. Svi eksperimentalno određivani profili oslobađanja lekovite supstance i simulirani profili oslobađanja, dobijeni kalkulacijom iz konstanti Higučijevog modela izračunatih iz razvijenog linearnog modela, imaju f_2 veći od 60.

12. Izvršena je kvalifikacija uticaja kao i modelovanje kritičnih atributa kvaliteta u smislu definisanja mehanističkog matematičkog modela u cilju definisanja prostora znanja za u kojem se može definisati dizajn prostor proizvoda u skladu sa QbD principima koji su promovisani u odgovarajućim ICH direktivama Q8, Q9 i Q10.

LITERATURA

Aldeborn G., Nystrom C., (Editors) 1996. Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Marcel Dekker, Inc. New York, USA

Alderborn G., Pasanen K., Nyström C., 1985. Studies On Direct Compression Of Tablets. XL Characterization Of Particle Fragmentation During Compaction By Permeametry Measurements Of Tablets. International Journal of Pharmaceutics. 23, 79–86

Alderman D.A. 1984. A Review Of Cellulose Ethers In Hydrophilic Matrices For Oral Controlled-Release Dosage Forms. Int. J Pharm. Tech. Prod Manuf. 5(3):1–9

American Pharmacists Association, 2006. Tableting Specification Manual“ 7th edition, Washington DC, USA

Asgharnejad M., Storey D., 1996. Application of a Compaction Simulator to the Design of a High-Dose Tablet Formulation. Part I. Drug Dev. Ind. Pharm. 22 (9&10), 967–975.

Bajwa G.S., Hoebler K., Sammon C., Timmins P., Melia C.D., 2006. Microstructural imaging of early gel layer formation in HPMC matrices. J Pharm Sci. :2145–57

Barnett M.E., Muller F.X., Venkatesh G.M., 1998. Characterization of the Tableting Properties of Four Drug Substances Using a Compaction Simulator and Hiestand Indices of Tableting Performance. AAPS Meeting

Bateman S.D., 1989. A Comparative Investigation of Compression Simulators. Int. J. Pharm. 49, 209–212.

Bauer - Brandl A., 1998. Qualifizierung der Kraftmessung an Tablettenpressen. Pharm. Ind. 60, 63 – 69,

Bettini R., Catellani P.L., Santi P., Massimo G., Peppas N.A., Colombo P., 2001. Translocation Of Drug Particles In HPMC Matrix Gel Layer: Effect Of Drug Solubility And Influence On Release Rate. J. Controlled Release , 70 , 383 – 391

Bonny J.D., Leuenberger H., 1991. Matrix type controlled release systems: I. Effect of percolation on drug dissolution kinetics, Pharm. Acta Helv., 66, 160-164.

Bonny J.D., Leuenberger H., 1993. Matrix type controlled release systems II. Percolation effects in non-swellable matrices, Pharm. Acta Helv., 68, 25-33;

Cabelka T.D. et al., 2010. Application of Quality by Design Principles to the Formulation of Extended-Release Propranolol Hydrochloride Hydrophilic Matrix Tablets. presented at the AAPS Annual Meeting (New Orleans).

Cabelka T.D., et al., 2009. Application of Quality by Design Principles to the Formulation of a Hydrophilic Matrix Tablet of a High Dose/High Solubility Drug. presented at the AAPS Annual Meeting (Los Angeles)

Caraballo I. 2010. Factors Affecting Drug Release From Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Systems In The Light Of Classical And Percolation Theories. *Expert Opin Drug Deliv* 7(11):1291–1301.

Celik M., 1992. Overview Over Compaction Analysis Techniques. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18, 767 – 810

Celik M., Ong J.T.H., Chowhan Z.T., Samuel G.J., 1996. Compaction Simulator Studies of a New Drug Substance: Effect of Particle Size and Shape, and Its Binary Mixtures with Microcrystalline Cellulose. *Pharm. Dev. Tech* 1, 119–126

Choi S.U., Lee J., Choi Y.W., 2003. Development Of A Directly Compressible Poly(Ethylene Oxide) Matrix For The Sustained-Release Of Dihydrocodeine Bitartrate. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 29: 1045-1052

Colombo P., Bettini R., Massimo G., Catellani P.L., Santi P., Peppas N. A., 1995. Drug Diffusion Front Movement Is Important In Drug Release Control From Swellable Matrix Tablets. *J. Pharm. Sci.*, 84: 991–997

Colombo P., Bettini R., Santi P., De Ascentiis A., Peppas N.A., 1996. Analysis of the Swelling and Release Mechanisms from Drug Delivery Systems with Emphasis on Drug Solubility and Water Transport. *J. Contr. Rel.*, 39, 231–237

Colombo P., Bettini R., Santi P., Peppas N. A. 2000. Swellable Matrixes For Controlled Drug Delivery: Gel - Layer Behavior, Mechanisms And Optimal Performance. *Pharm. Sci. Technol. Today*, 3, 198 – 204

Conte U., Colombo P., Gazzaniga A., 1988. Swelling-Activated Drug Delivery Systems *Biomaterials*. 9(6):489–493.

Cox Gad S., (Editor) 2008. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, pp. 977 – 1098

Dahl T.C., Bormeth A.P., 1990. Naproxen Controlled Release Matrix Tablets: Fluid Bed Granulation Feasibility. *Drug Dev. Ind. Pharm.* , 16 , 581 – 590

de Blaey C. J., Polderman J. 1970. Compression Of Pharmaceuticals. I. The Quantitative Interpretation Of Force - Displacement Curves . *Pharm. Weekblad*, 105, 241 –250

de Blaey C. J., Polderman J., 1971. Compression Of Pharmaceuticals. II. Registration And Determination Of Force - Displacement Curves Using A Small Digital Computer. *Pharm. Weekblad* ,106, 57 – 65

DeCrosta M. T., Schwartz J. B., Wigent R. J., Marshall K., 2001. Thermodynamic Analysis Of Compact Formation; Compaction, Unloading, And Ejection. II. Mechanical Energy (Work) And Thermal Energy (Heat) Determinations Of Compact Unloading And Ejection. *Int. J. Pharm.* 213, 45 – 62

DeCrosta M.T., Schwartz J.B., Wigent R.J., Marshall K. 2000. Thermodynamic Analysis Of Compact Formation; Compaction, Unloading, And Ejection. I. Design And Development Of A Compaction Calorimeter And Mechanical And Thermal Energy Determinations Of Powder Compaction. *Int. J. Pharm.* 198, 113 – 134

Deng H., Vass S., Tiwari S., Cabelka T., Faham A., Farrell T.P., Rajabi-Siahboomi A.R., 2011. Application of Quality by Design Principles to the Formulation of Extended-Release Theophylline Hydrophilic Matrix Tablets, CRS Annual Meeting and Exposition National Harbor, Maryland

Dhawan S., Varma M., Sinha V.R., 2005. High Molecular Weight Poly(Ethylene Oxide)-Based Drug Delivery Systems: Part I: Hydrogels And Hydrophilic Matrix Systems. *Pharm Technol* 29: pp. 72

Divi M.K., Dürig T., Harcum W., 2008. Drug Release from Hydroxypropylcellulose Sustained Release Matrix Tablets: Implications of Tablet Surface Area/Volume Ratio, MW and Drug Solubility. *Pharmaceutical Technology Report PTR-068 Hercules Incorp.*

Dow Commercial Information. 2000. Using Methocel Cellulose Ethers For Controlled Release Of Drugs In Hydrophilic Matrix Systems. USA: The Dow Chemical Company; p.1–36.

Duberg M., Nyström C., 1986. Studies On The Compression Of Tablets. XVII. Porosity-Pressure Curves For The Characterization Of Volume Reduction Mechanisms. Powder Technol. 46 , 67 – 75

Duchatsch K., Fretter B., 2008. The StylCam 200R, A Rotary Tablet Press Simulator. Univeristy of Bonn

Dürig T., Harcum W., Lusvardi K., Skinner G., 2004. Hydroxypropylcellulose (HPC) Particle Size:Robust Modified Release Matrix Systems Pharmaceutical Technology Report PTR-027-1, Aqualon

Dürig T., Skinner G., Harcum W., 2001. Compression and Drug Release Characteristics of Directly Compressible KLUCEL® Hydroxypropylcellulose Controlled Release Matrix SystemsPharmaceutical Technology Report PTR-019-1, Aqualon

EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use [Internet] [cited 2014. Aug 05.] Available from:http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

European Pharmacopoeia (Eur. Ph.) (2015), 7. Tablets Council of Europe, Strasbourg Cedex, France.

European Pharmacopoeia (Eur. Ph.) (2015), EP 2.9.23 Gas Pycnometric Density of Solids Council of Europe, Strasbourg Cedex, France.

European Pharmacopoeia (Eur. Ph.) (2015), EP 2.9.34 Bulk Density And Tapped Density Of Powders. Council of Europe, Strasbourg Cedex, France.

FDA: Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - a Risk-Based Approach: Second Progress Report and Implementation Plan, [Internet] [cited 2014. May 09.] Available from: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/manufacturing/questionsandanswersoncurrentgoodmanufacturingpracticescgmppfordrugs/ucm071836>

Fell J.T., Newton J.M., 1970. Determination Of Tablet Strength By The Diametral-Compression Test. Journal of Pharmaceutical Sciences 59 (5) , 688 – 691

Ford J.L., Rubinstein M.F., Hogan J.E., 1985. Formulation Of Sustained Release Promethazine Hydrochloride Tablets Using Hydroxypropyl Methylcellulose Matrices. *Int J Pharm.*, 24:327–338

Ford J., Mitchell K., Rowe P., Armstrong D.J., Elliott P.N.C., Rostron C., Hogan J.E., 1991. Mathematical Modelling Of Drug Release From Hydroxypropyl Methylcellulose Matrices; Effect Of Temperature. *Int J Pharm.*, 71(95):104.

Ford J.L., Rubinstein M.F., Hogan J.E., 1985. Propranolol Hydrochloride And Aminophylline Release From Matrix Tablets Containing Hydroxypropylmethylcellulose. *Int. J. Pharm.*, 24: 339–350

Ford J.L., Rubinstein M.H., McCaul F., Hogan J.E., Edgar P.J., 1987. Importance Of Drug Type, Tablet Shape And Added Diluents On Drug Release Kinetics From Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets. *Int J Pharm.*, 40:223–234

Fu X.C., Liang W.Q., Ma X.W. 2003. Relationships Between The Release Of Soluble Drugs From HPMC Matrices And The Physicochemical Properties Of Drugs. *Pharmazie* , 58 , 221 – 222

Fürher C., 1977. Substance Behavior In Direct Compression. *Lab Pharma Probl Tech.* 269, 759-762

Gao P., Nixon P.R., Skoug J.W., 1995. Diffusion In HPMC Gels. II. Prediction Of Drug Release Rates From Hydrophilic Matrix Extended-Release Dosage Forms. *Pharm. Res.* 12, 965–971

Gothoskar, A.V., Oza, K.P. & Rajabi-Siahboomi, A.R., 2005. Study of Slow Release Matrix Formulation of a Highly Soluble Drug (Venlafaxine HCl), *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioac. Mater*

Guntermann A., 2008. Untersuchung der Tablettier simulation mit dem PressterTM in Abhängigkeit von der Formulierung, Chargengröße und der Tablettenpresse, PhD thesis, University of Basel

Hardy I.J., Baarup A. W., Neri C., Byway P.V., Booth S.W., Fitzpatrick S., 2007. Modulation Of Drug Release Kinetics From Hydroxypropyl Methyl Cellulose Matrix Tablets Using Polyvinyl Pyrrolidone. *Int J Pharm* 337(1–2):246–253

Heckel R. W., 1961. An Analysis Of Powder Compaction Phenomena. Trans. Metall. Soc. AIME, 221, 1001 – 1008 .

Heckel R. W., 1961. Density - Pressure Relationships In Powder Compaction , Trans. Metall. Soc. AIME , 221, 671 – 675

Heng P.W., Chan L.W., Easterbrook M.G., Li X., 2001. Investigation Of The Influence Of Mean HPMC Particle Size And Number Of Polymer Particles On The Release Of Aspirin From Swellable Hydrophilic Matrix Tablets , J. Controlled Release, 76 , 39 – 49

Herder J., Adolfsson A., Larsson A., 2006. Initial Studies Of Water Granulation Of Eight Grades Of Hypromellose (HPMC) , Int. J. Pharm., 313 , 57 – 65

Hersey J.A., Rees J. E. 1970. Deformation Of Particles During Briquetting , paper presented at Proc. 2nd Particle Size Analysis Conference of the Society of Analytical Chemistry, Bradford, 33

Hiestand , E.N., (Editor) 2000. Mechanics and Physical Principles for Powders and Compacts. SSCI Inc, West Lafayette, IN. USA

Hiestand E. , Wells , J.E. , Peot , C.B. & Ochs , J.F. (1977) . Physical Processes Of Tableting . Journal of Pharmaceutical Sciences 66 (4), 510 – 519

Hiestand E. N., 1997. Principles, Tenets And Notions Of Tablet Bonding And Measurements Of Strength. , Eur. J. Pharm. Biopharm. 44, 229 – 242

Hiestand E., Smith D.P., 1984. Indices Of Tableting Performance. Powder Technology 38, 145 – 159

Hiestand E., Smith D.P., 1991. Tablet Bond I. A Theoretical Model. International Journal of Pharmaceutics, 67, 217 – 229

Hiestand E., Smith D.P., 1991. Tablet Bond II. Experimental check of model. International Journal of Pharmaceutics, 67, 231 – 246

Higuchi T., 1963. Mechanism Of Sustained Action Medication. J. Pharm. Sci., 52:1145–9.

Huang Y., Khanvilkar K.H., Moore A., Hilliard-Lott M., 2003. Effects Of Manufacturing Process Variables On In Vitro Dissolution Characteristics Of Extended-Release Tablets Formulated With Hydroxypropylmethylcellulose. Drug Dev Ind. Pharm.; 29(1):79–88.

Ian A. Robertson, Sandip B. Tiwari, Tim D. Cabelka, 2012. Applying Quality by Design for Extended Release Hydrophilic Matrix Tablets. *Pharmaceutical Technology*, 36/10, pp. 106-116

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8 (R2), August 2009. [Internet] [cited 2013. Feb 07.] Available from: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4986.pdf>

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Quality Risk Management Q9, November 2005. [Internet] [cited 2013. Feb 07.] Available from: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf>

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Quality System Q10, June 2008. [Internet] [cited 2013. Feb 07.] Available from: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3917.pdf>

ISPE Guide Series: Product Quality Lifecycle Implementation (PQLI) from Concept to Continual Improvement Part 1 – Product Realization Using Quality by Design (QbD): Concept and Principles Including Overview, Criticality, Design Space, and Control Strategy, ISPE, 2011.

Jeon I, Gilli T., Betz G., 2011. Evaluation Of Roll Compaction As A Preparation Method For Hydroxypropyl Cellulose-Based Matrix Tablets *J Pharm Bioallied Sci.* 3(2): 213–220.

Ju R.T., Nixon P.R., Patel M.V., 1995. Drug Release From Hydrophilic Matrices. 1. New Scaling Laws For Predicting Polymer And Drug Release Based On The Polymer Disentanglement Concentration And The Diffusion Layer. *J. Pharm. Sci.* 84 (12), 1455 – 1463

Ju R.T., Nixon P.R., Patel M.V., Tong D.M., 1995. Drug Release From Hydrophilic Matrices. 2. A Mathematical Model Based On The Polymer Disentanglement Concentration And The Diffusion Layer. *J. Pharm. Sci.* 84 (12), 1464 – 1477

Kapil R., Kapoor D.N., Dhawan S., 2010. Flow, Compressive, And Bioadhesive Properties Of Various Blends Of Poly(Ethylene Oxide). *Drug Dev Ind Pharm.*;36(1):45-55.

Karehill, P.G.& Borjesson, E.& Glazer, M.& Alderborn, G.& Nystrom, C., 1993. Bonding Surface Area And Bonding Mechanism-Two Important Factors For The Understanding Of Powder Compactibility. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19, 2143-2196,

Kawakita K., Lüdde K. H., 1970/71. Some Considerations On Powder Compression Equations. *Powder Tech.* , 4 , 61 – 68

Kim, CJ (1995) Drug Release From Compressed Hydrophilic POLYOX-WSR tablets. *J Pharm Sci* 84: pp. 303-306

Koerner A., Larsson A., Piculell L., Wittgren B., 2005. Tuning The Polymer Release From Hydrophilic Matrix Tablets By Mixing Short And Long Matrix Polymers. *J. Pharm. Sci.*, 94, 759 – 769

Konkel, P., Mielck J. B., 1997. Associations Of Parameters Characterizing The Time Course Of The Tableting Process On A Reciprocating And On A Rotary Tableting Machine For High - Speed Compression. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 44, 289 – 301

Korsmeyer R.W., Lustig S.R., Peppas N.A., 1986. Solute And Penetrant Diffusion In Swellable Polymers. I. Mathematical Modeling. *J. Polym. Sci. Polym. Phys.*, 24, 395–408

Korsmeyer R.W., von Meerwall E., Peppas N.A., 1986. Solute And Penetrant Diffusion In Swellable Polymers. II. Verification Of Theoretical Models. *J. Polym. Sci. Polym. Phys.*, 24, 409–434

Kuentz M., Leuenberger H., 2000. A New Approach To Tablet Strength Of A Binary Mixture Consisting Of A Well And A Poorly Compactable Substance. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 49, 151 – 159

Leuenberger H., Leu R., 1992. Formation of a tablet: a site and bond percolation phenomenon, *J. Pharm. Sci.*, 81, 976-982;

Leuenberger H., Lanz M., 2005. Pharmaceutical Powder Technology – From Art to Science: The Challenge of The FDA’s Process Analytical Technology Initiative. *Advanced Powder Technology*, 16(1), 3-25

Levin M., 2002. Tablet Press Instrumentation. Marcel Dekker, New York, USA

- Levina M, Rajabi-Siahboomi A.R., 2004. The Influence Of Excipients On Drug Release From Hydroxypropyl Methylcellulose Matrices. *J Pharm Sci* 93(11):2746–2754
- Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R. 2006. Application of a modelling system in the formulation of extended release hydrophilic matrices. *Pharm. Tech. Eur.* 18(7): 20-26.
- L'Hote-Gaston J, Wallick D. 2008. Effect of filler type on the stability of Polyethylene Oxide in a hydrophilic matrix tablet (poster). *Controlled Release Society Annual Meeting*
- Li H., Hardy R.J., Gu X., 2008. Effect Of Drug Solubility On Polymer Hydration And Drug Dissolution From Polyethylene Oxide (PEO) Matrix Tablets. *AAPS PharmSciTech.*; 9(2): 437-443
- Maggi L., Bruni R., Conte U., 2000. High Molecular Weight Polyethylene Oxides (Peos) As An Alternative To HPMC In Controlled Release Dosage Forms. *Int J Pharm.*, 195(1–2): 229–38
- Marshal K., 1999, *Compression/ Compaction, Presentation, FMC Biopolymer*, Sec 3, 1-46
- Mazel V., Busignies V., Diarra H., Tchoreloff P., 2013. *Stylcam 200R Prediction Of The Compressibility Of Complex Mixtures Of Pharmaceutical Powders. International Journal of Pharmaceutics*, 09, 457(1)
- McCrystal C.B., Ford J.L., Rajabi-Siahboomi A.R., 1999. Water Distribution Studies Within Cellulose Ethers Using Differential Scanning Calorimetry. 2. Effect Of Polymer Substitution Type And Drug Addition. *J Pharm Sci.*; 88(8):797–801
- Mehta R., Tiwari S., Cabelka T., Bernthal H., Farrell T., Rajabi-Siahboomi A., 2010. Investigation of Moisture-Activated Granulation of Hydrophilic Polymer Blends in Verapamil HCl Extended Release Matrices. *CRS Meeting, Poster presentation*
- Michaut F., Busignies V., Fouquereau C., Huet de Barochez B., Leclerc B., Tchoreloff B., 2009. Evaluation of a Rotary Tablet Press Simulator as a Tool for the Characterization of Compaction Properties of Pharmaceutical Products. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(6):2874-85.
- Milošević T, 2011. *Quality by Design Koncept u Razvoju Farmaceutskih Proizvoda: Regulatorni Sspekt, specijalistički rad, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, Beograd: 2011.*

Mitchell K , Ford J.L., Armstrong D.J., Elliott P.N.C., Rostron C., Hogan J.E., 1990. The Influence Of Additives On The Cloud Point, Disintegration And Dissolution Of Hydroxypropyl Methylcellulose Gels And Matrix Tablets. *Int J Pharm* 66:233–242

Mitchell K. , Ford J.L., Armstrong D.J., Elliott P.N.C., Hogan J. E., Rostron C., 1993. The Influence Of Substitution Type On The Performance Of Methyl Cellulose And Hydroxypropyl Methyl Cellulose In Gels And Matrixes , *Int. J. Pharm.*, 100 , 143 – 154

Mitchell K., Ford J.L., Armstrong D.J., Elliott P.N.C., Hogan J. E., Rostron C., 1993. The Influence Of The Particle Size Of Hydroxypropyl Methylcellulose K15M On Its Hydration And Performance In Matrix Tablets, *Int. J. Pharm.* , 100 ,175 – 179

Muños-Ruiz A., Vromans H., 1998. *Data Acquisition and Measurement Techniques*. Interpharm Press: Buffalo Grove, IL, USA

Nokhodchi A., Ford J.L., Rowe P.H., Rubinstein M.H., 1996.The Effect Of Compression Rate And Force On The Compaction Properties Of Different Viscosity Grades Of Hydroxypropylmethylcellulose. *Int. J. Pharm.*; 129(1–2):21–31.

Nokhodchi A., Rubinstein M.H., 1996. Compaction Simulators In Tableting Research. *Pharm. Tech. Suppl.—TabGran Yearbook* 6, 18.

Nokhodchi A., Rubinstein M.H., 2001. An Overview Of The Effects Of Material And Process Variables On The Compaction And Compression Properties Of Hydroxypropyl Methylcellulose And Ethylcellulose *STP Pharma Sci.*; 11(3):195–202

Nokhodchi A., Rubinstein M.H., Ford J.L., 1995.The Effect Of Particle Size And Viscosity Grade On The Compaction Properties Of Hydroxypropylmethylcellulose 2208. *Int. J. Pharm.* 126:189 - 197

Oates R.J., Mitchell A.G., 1990.Comparison of Calculated and Experimentally Determined Punch Displacement on a Rotary Tablet Press Using Both Manesty and IPT Punches. *J. Pharm. Pharmacol.* 42, 388–396.

Oiu Y., Chen Y., Zhang G., Liu L., Porter W., (Editors) 2011. *Developing Solid Oral Dosage Forms Pharmaceutical Theory & Practice*, 1st ed. Oxford: Elsevier Inc, Burlington MA 01803, USA

Paronen P., 1986. Heckel - Plots As Indicators Of Elastic Properties Of Pharmaceuticals. Drug Dev. Ind. Pharm. 12, 1903 – 1912

Peppas N. A., Sahlin J. J., 1989. A Simple Equation For The Description Of Solute Release. III. Coupling Of Diffusion And Relaxation. Int. J. Pharm., 57, 169 – 172

Petrović J, Ibrić S, Jocković J, Tomić I, Antić A.M., 2008. Determination Of Percolation Threshold And Drug Release Mechanism From Polyethylene Oxide Matrix Tablets, 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, CCIB, Barcelona, Spain

Petrović J, Jocković J, Ibrić S, Đurić Z., 2009. Modelling Of Diclofenac Sodium Diffusion From Swellable And Water-Soluble Polyethylene Oxide Matrices. J Pharm Pharmacol., 61:1449–1456

Picker K. M., 2000. A New Theoretical Model To Characterize The Densification Behavior Of Tableting Materials. Eur. J. Pharm. Biopharm. , 49 (3), 267 – 273 .

Picker K. M., 2001. Time Dependence Of Elastic Recovery For Characterization Of Tableting Materials , Pharm. Dev. Technol. 6 (1), 61 – 70

Podczek F., 1996. The Influence Of Particle Size And Shape On The Angle Of Internal Friction And The Flow Factor Of Unlubricated And Lubricated Powders . International Journal of Pharmaceutics 144 , 187 – 194 .

PQRI: Manufacturing Technology Committee – Risk Management Working Group Risk Management Training Guides, Failure Modes and Effects Analysis Guide (R4), May 2008. [Internet] [cited 2012. Aug 14.] Available from: http://www.pqri.org/pdfs/MTC/FMEA_Training_Guide.pdf

PQRI: Manufacturing Technology Committee – Risk Management Working Group Risk Management Training Guides: Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) [Internet] [cited 2012. Aug 14.] Available from: http://www.pqri.org/pdfs/MTC/HACCP_Training_Guide.pdf

Quality Overall Summary, Sakura Tablet, English Mock Quality Overall Summary (QOS), P2, PMDA work group, March 2009. [Internet] [cited 2014. Apr 14.] Available from: <http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-E.html> or www.ispe.org.

Rajabi-Siahboomi A.R., Nokhodchi A., Rubinstein M.H., 1998. Compaction Behavior of Hydrophilic Cellulose Ether Polymers, in Pharm. Technol. Yearbook: Tableting and Granulation, pp. 32–40 .

Rane M., Parmar J., Rajabi-Siahboomi A. 2010. Hydrophilic Matrices For Oral Extended Release: Influence Of Fillers On Drug Release From HPMC Matrices. Pharma Times 42: pp. 41-5

Razaghi A.M., Venkatesh G., Fassihi, R., 1997.Consolidation and Compaction Behavior of Sorbitol in Pharmaceutical Technology: A Compaction Simulator Study. AAPS Meeting,

Rees J.E., Rue P.J., 1978. Time - Dependent Deformation Of Some Direct Compression Excipients. J. Pharm. Pharmacol. 30, 601 – 607

Rekhi G.S., Nellore R.V., Hussain A.S., Tillman L.G., Malinowski H.J., Augsburger L.L., 1999. Identification Of Critical Formulation And Processing Variables For Metoprolol Tartrate Extended-Release (ER) Matrix Tablets. J .Controlled Release, 59(3):327–42

Reynolds T.D., Mitchell S.A., Balwinski K.M. 2002. Investigation of the Effect of Tablet Surface Area/Volume on Drug Release from Hydroxypropylmethylcellulose Controlled-Release Matrix Tablets. Drug Dev. and Ind. Pharm. 28/4, 457–466

Roshdy M.N., Schnaare R.L., Schwartz J.B. , 2001. The Effect Of Formulation Composition And Dissolution Parameters On The Gel Strength Of Controlled Release Hydrogel Tablets. Pharm Dev Technol 6(4):583–593

Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Owen, S.C. (editors), 2008. Handbook of Pharmaceutical , 6th edition, Pharmaceutical Press, London.

Rubinstein M.H., 1991. Compaction Properties of a Cellulose– Lactose Direct-Compression Excipient. Pharm. Tech. 4, 76–80.

Ruegger, C.D., 1996. An Investigation of the Effect of Compaction Profiles on the Tableting Properties of Pharmaceutical Materials. Ph.D. Thesis

Rumpf H., 1958. Basic Principles and Methods of Granulation. Chem Eng Tech 30: 144 -158

Salsa T., Veiga F., Pina M.E. 1997. Oral Controlled-Release Dosage Forms. I. Cellulose Ether Polymers In Hydrophilic Matrices. Drug Dev Ind Pharm., 23:929-938

Sheskey P., Davidson J., Obermiller D., 2002. Initial Evaluation of Selected Variables Affecting the “Robustness” of Matrix Controlled-Release Tablet Formulations Containing Hypromellose Polymers. Dow Chemical Company

Sheskey P.J., Robb R.T., Moore R.D., Boyce, B.M., 1995. Effects Of Lubricant Level, Method Of Mixing, And Duration Of Mixing On A Controlled Release Matrix Tablet Containing Hydroxypropyl Methyl Cellulose. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 21(19), 2151-2165

Sheskey, P.J., Hendren, J., 1999. The Effects Of Roll Compaction Equipment Variables, Granulation Technique, And HPMC Polymer Level On A Controlled Release Matrix Model Drug Formulation,” *Pharm. Technol.*, 23(3), 90-106

Sheskey, P.J., Williams, D.M., 1996. Comparison Of Low-Shear And High-Shear Wet Granulation Techniques And The Influence Of Percent Water Addition In The Preparation Of A Controlled-Release Matrix Tablet Containing HPMC And A High-Dose, Highly Water-Soluble Drug, *Pharm. Technol.*, 20(3), 80-92

Sheu M.T., Chou H.L., Kao C.C., Lui C.H., Sokoloski T.D., 1992. Dissolution Of Diclofenac Sodium From Matrix Tablets. *Int J Pharm.*, 85:57–63.

Shlieout G., Wiese M., Zessin G., 1999. A New Method To Evaluate The Consolidation Behavior Of Pharmaceutical Materials By Using The Fraser - Suzuki Function. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25, 29 – 36

Siepmann J., Kranz H., Bodmeier R., Peppas N. A., 1999. HPMC - Matrices For Controlled Drug Delivery: A New Model Combining Diffusion, Swelling, And Dissolution Mechanisms And Predicting The Release Kinetics. *Pharm. Res.*, 16, 1748 – 1756

Siepmann J., Kranz H., Peppas N.A., Bodmeier R., 2000. Calculation Of The Required Size And Shape Of Hydroxypropylmethylcellulose Matrices To Achieve Desired Drug Release Profiles. *Int. J. Pharm.* 201(2):151–164

Siepmann J., Lecomte F., Bodmeier R., 1999. Diffusion-Controlled Drug Delivery Systems: Calculation Of The Required Composition To Achieve Desired Release Profiles. *J. Control Release* 60(2–3): 379–389

- Siepmann J., Peppas N.A., 2000. Hydrophilic Matrices For Controlled Drug Delivery: An Improved Mathematical Model To Predict The Resulting Drug Release Kinetics (The “Sequential Layer” Model). *Pharm Res* 17(10):1290–1298
- Siepmann J., Streubel A., Peppas N.A., 2002. Understanding And Predicting Drug Delivery From Hydrophilic Matrix Tablets Using The “Sequential Layer” Model. *Pharm Res* 19(3): 306–314
- Sønnergaard J. M., 2000. Impact Of Particle Density And Initial Volume On Mathematical Compression Models. *Eur. J. Pharm. Sci.* 11, 307 – 315
- Sung K.C., Nixon P.R., Skoug J.W., Roburt Ju T., Gao P., Topp. EM, Patel MV., 1996. Effects Of Formulation Variables On Drug And Polymer Release From HPMC Based Matrix Tablets. *Int. J. Pharm.*, 142: 53-60
- Tahara K., Yamamoto K., Nishihata T., 1996. Application Of Model – Independent And Model Analysis For The Investigation Of Effect Of Drug Solubility On Its Release Rate From Hydroxypropyl Methyl Cellulose Sustained - Release Tablets , *Int. J. Pharm.* 133, 17 – 27
- Tajarobi F., Abrahmsen-Alami S., Hansen M., Larsson A., 2009. The Impact Of Dose And Solubility Of Additives On The Release From HPMC Matrix Tablets – Identifying Critical Conditions. *Pharm Res* 26(6):1496–1503
- Thorsten N., 2007. Investigation and Optimisation of the Presster – A Linear Compaction Simulator for Rotary Tablet Presses PhD thesis, University of Bonn
- Timmins P., Delargy A.M., Howard J.R., Rowlands E.A., 1991. Evaluation Of The Granulation Of A Hydrophilic Matrix Sustained - Release Tablet., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17 , 531 – 550
- Tiwari S., Murthy K., Pai R., Mehta P., Chowdary P., 2003. Controlled Release Formulation of Tramadol Hydrochloride Using Hydro-philic and Hydrophobic Matrix System. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*; 4 (3) Article 31.
- Tiwari S.B., Rajabi-Siahboomi A.R. 2008. Extended-Release Oral Drug Delivery Technologies: Monolithic Matrix Systems. *Methods Mol. Biol.* 437:217–243

Tye C.K., Sun C., Amidon G.E., 2005. Evaluation Of The Effects Of Tableting Speed On The Relationships Between Compaction Pressure, Tablet Tensile Strength, And Tablet Solid Fraction. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94 (3), 465 – 472

van der Voort Maarschalk K., 1997. Tablet Relaxation, Origin And Consequences Of Stress Relief In Tablet Formation , Ph.D. thesis, Riksuniversiteit Groningen.

Velasco M.V., Ford J.L., Rowe P., Rajabi - Siahhoomi A.R., 1999. Influence Of Drug: Hydroxypropyl Methyl Cellulose Ratio, Drug And Polymer Particle Size And Compression Force On The Release Of Diclofenac Sodium From HPMC Tablets. *J. Controlled Release*, 57, 75 – 85

Venkatesh G., Pudipeddi M., Faulkner P., 1993. Correlations Between Compaction Simulator and Instrumented Betapress. AAPS Meeting

Vidyadhara S., Sasidhar R.L.C., Nagaraju R., 2013. Design and development of polyethylene oxide based matrix tablets for verapamil hydrochloride. *Indian J. Pharm. Sci.* 75: pp. 185-190

Von Schmidt P.C., Tenter U., 1985. Displacement Measurements of Rotary Presses. *Pharm. Ind.* 426–430

Wells J.I., Rubinstein M.H., (Editors), 2005., *Pharmaceutical Technology: Vol 2 Controlled Drug Release*, Taylor & Francis e-Library, Ellis Horwood Limited, Chichester, West Sussex, England

Williams R.O., Reynolds T.D., Cabelka T.D., Sykora M.A., Mahaguna V., 2002. Investigation Of Excipient Type And Level On Drug Release From Controlled Release Tablets Containing HPMC. *Pharm Dev Technol.* 7(2):181–193

Wise D. L., 2000. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. Marcel Dekker, Inc. New York, USA

Wu N., Wang L.S., Cherng-Wen Tan D., Moochhala S.M., Yang Y., 2005. Mathematical Modeling And In Vitro Study Of Controlled Drug Release Via A Highly Swellable And Dissoluble Polymer Matrix: Polyethylene Oxide With High Molecular Weights. *J. Control. Release.* 102 (2005) 569-581

Yang L, Fassihi R., 1997. Examination Of Drug Solubility, Polymer Types, Hydrodynamics And Loading Dose On Drug Release Behaviour From A Triple-Layer Asymmetric Configuration Delivery System. *Int. J. Pharm.* 1997;155: 219–229

Yang L., Venkatesh G., Fassihi R., 1996. Characterization Of Compressibility And Compactibility Of Poly (Ethylene Oxide) Polymers For Modified Release Application By Compaction Simulator. *J. Pharm. Sci.*, 85(10):1085-90

Yeh C., Altaf S.A., Hoag S.W., 1997. Theory Of Force Transducer Design Optimization For Die Wall Stress Measurement During Tablet Compaction: Optimization And Validation Of Split - Web Die Using Finite Element Analysis. *Pharm. Res.* 14, 1161 – 1170

Yu LX, 2008. Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. *Pharmaceutical Research.* 25, (4), 781-791

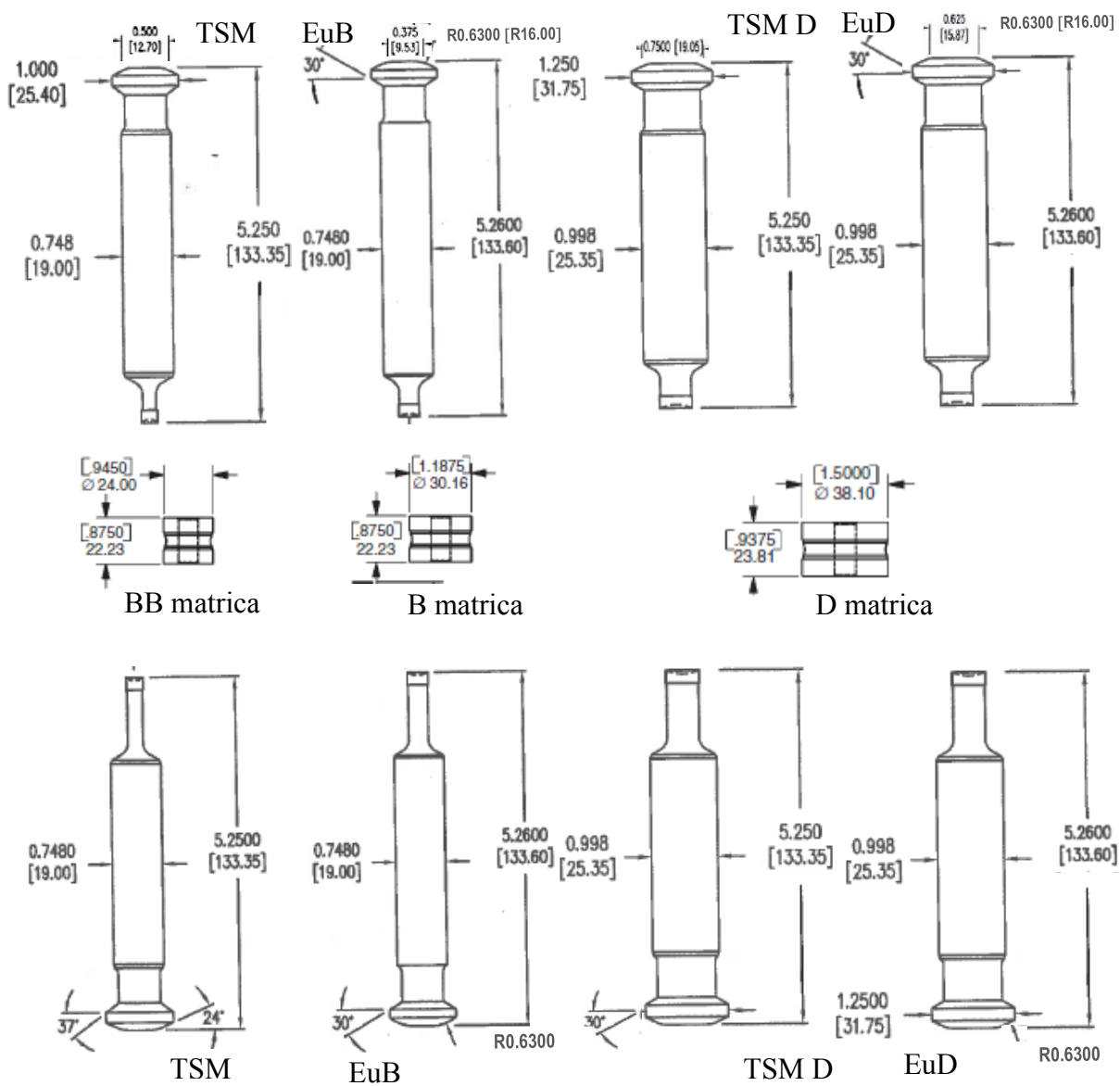
BIOGRAFIJA

Nenad Nikolić rođen je 26.06.1975. godine u Beogradu, Republika Srbija. Osnovnu školu „Momčilo Živojinović“ i prirodno-matematički smer gimnazije završio je u Mladenovcu. Dobitnik je Vukove diplome. Farmaceutski fakultet u Beogradu upisao je školske 1994/95. godine i diplomirao 2001. godine sa ocenom 10, i prosečnom ocenom 9,13 u toku studija. Od 2001. godine radi u Hemofarm A.D. u Sektoru istraživanja i razvoja počevši kao stručni saradnik 2001.-2007. godine, 2007. – 2014. na poslovima šefa Odeljenja farmaceutskog razvoja, i od 2014. godine na poslovima menadžera razvojno-istraživačkih projekata. Doktorske akademske studije iz farmaceutske tehnologije upisao je 2006./07. godine.

Nenad Nikolić was born on June 26th 1975. in Belgrade, Republic of Serbia. He finished elementary school „Momčilo Živojinović“ and high school in Mladenovac. Nenad enrolled Faculty of Pharmacy in 1994/95. and graduated in 2001. From February 2001. Nenad is working at Hemofarm A.D. in Research and Development Division, starting as a expert associate from 2001. – 2007., from 2007. – 2014. as Head of Pharmaceutical Development Department, and starting from 2014. as a R&D Project manager. He started PhD in 2006/07.

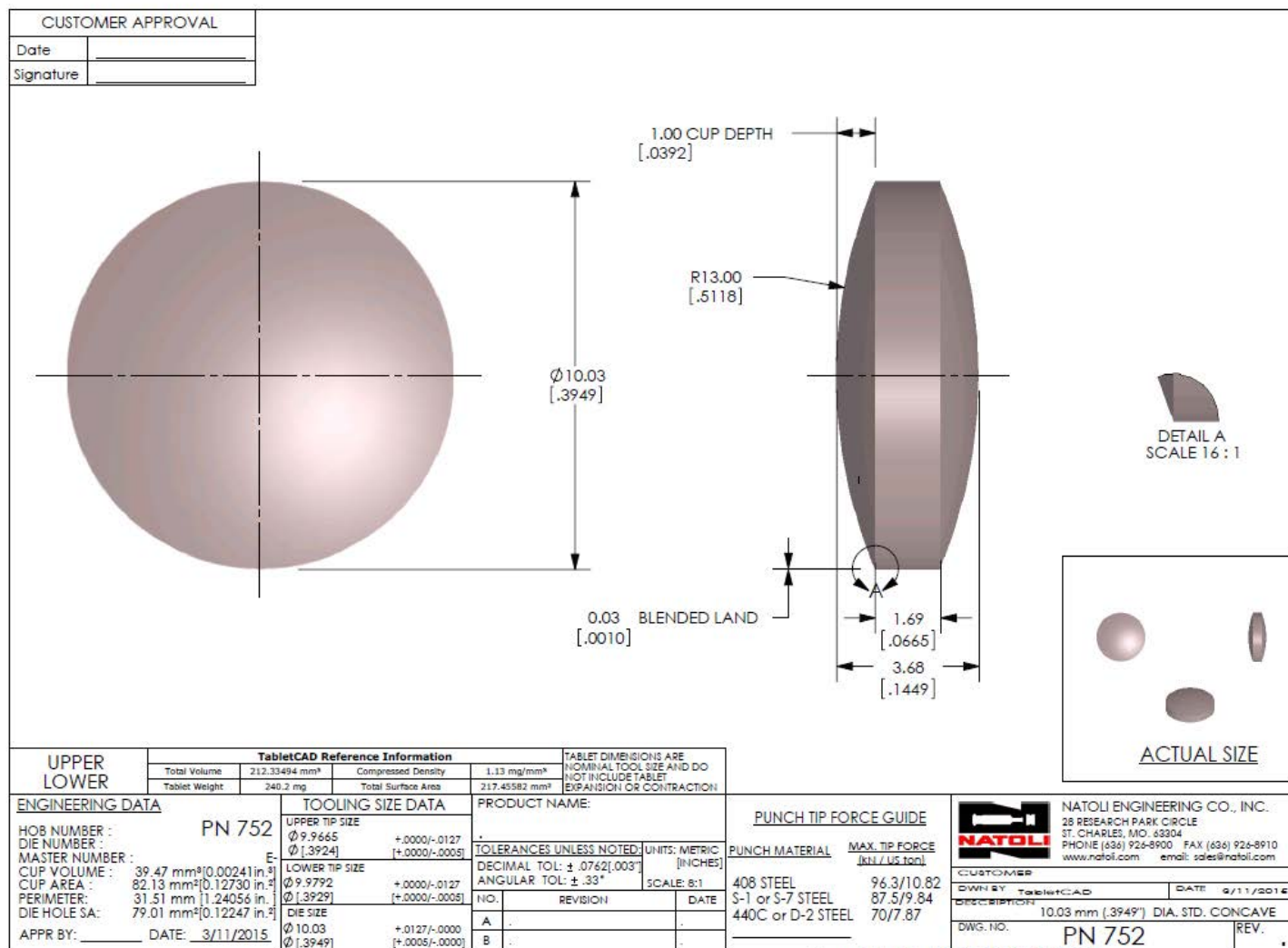
PRILOZI

Prilog 1 – Karakteristike alata za tabletiranje i matrica TSM i EU specifikacija (TSM, 2006)

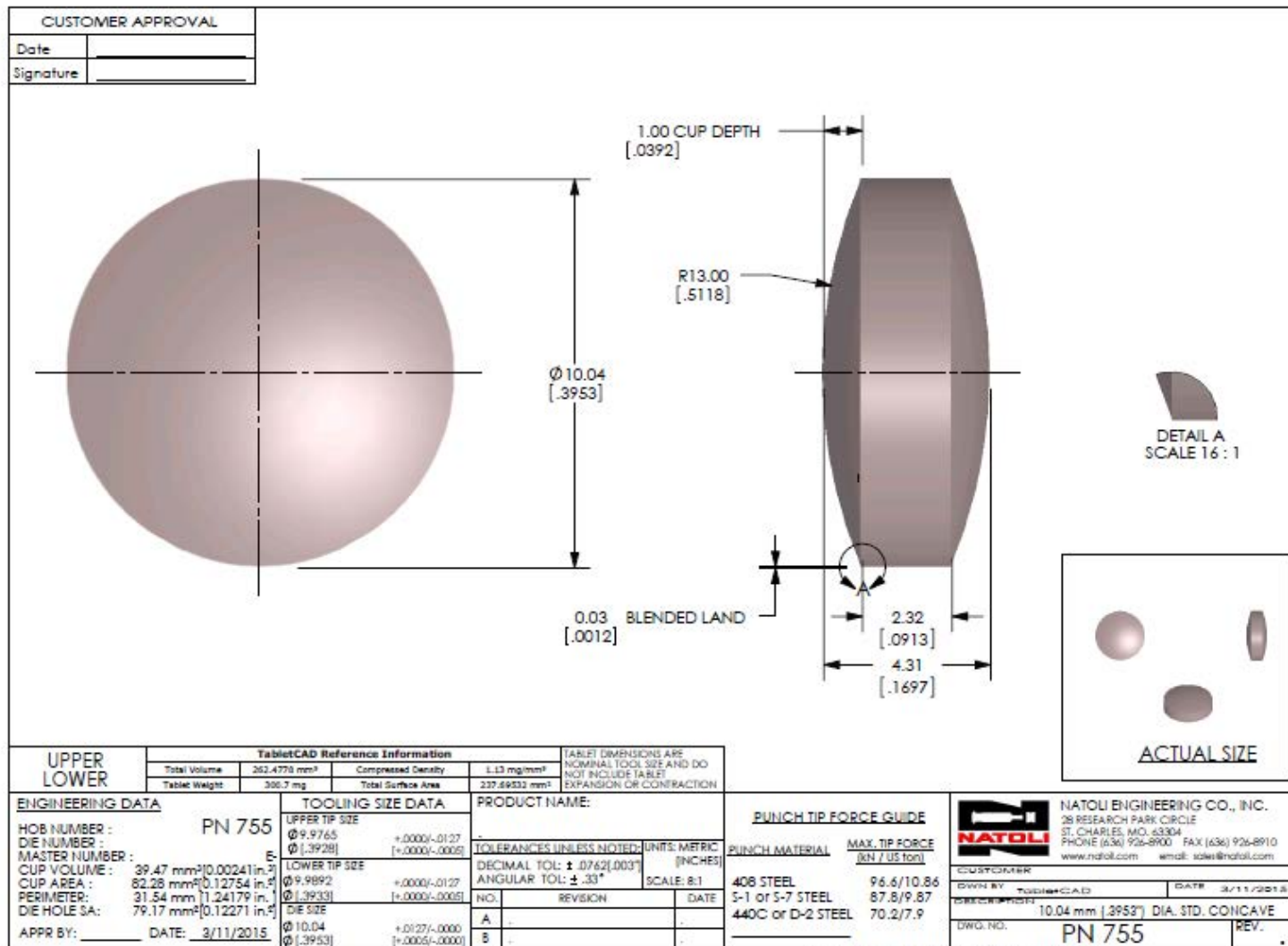


Slika 1 Crteži gornjih, donjih alata i matrica TSM i EU standard

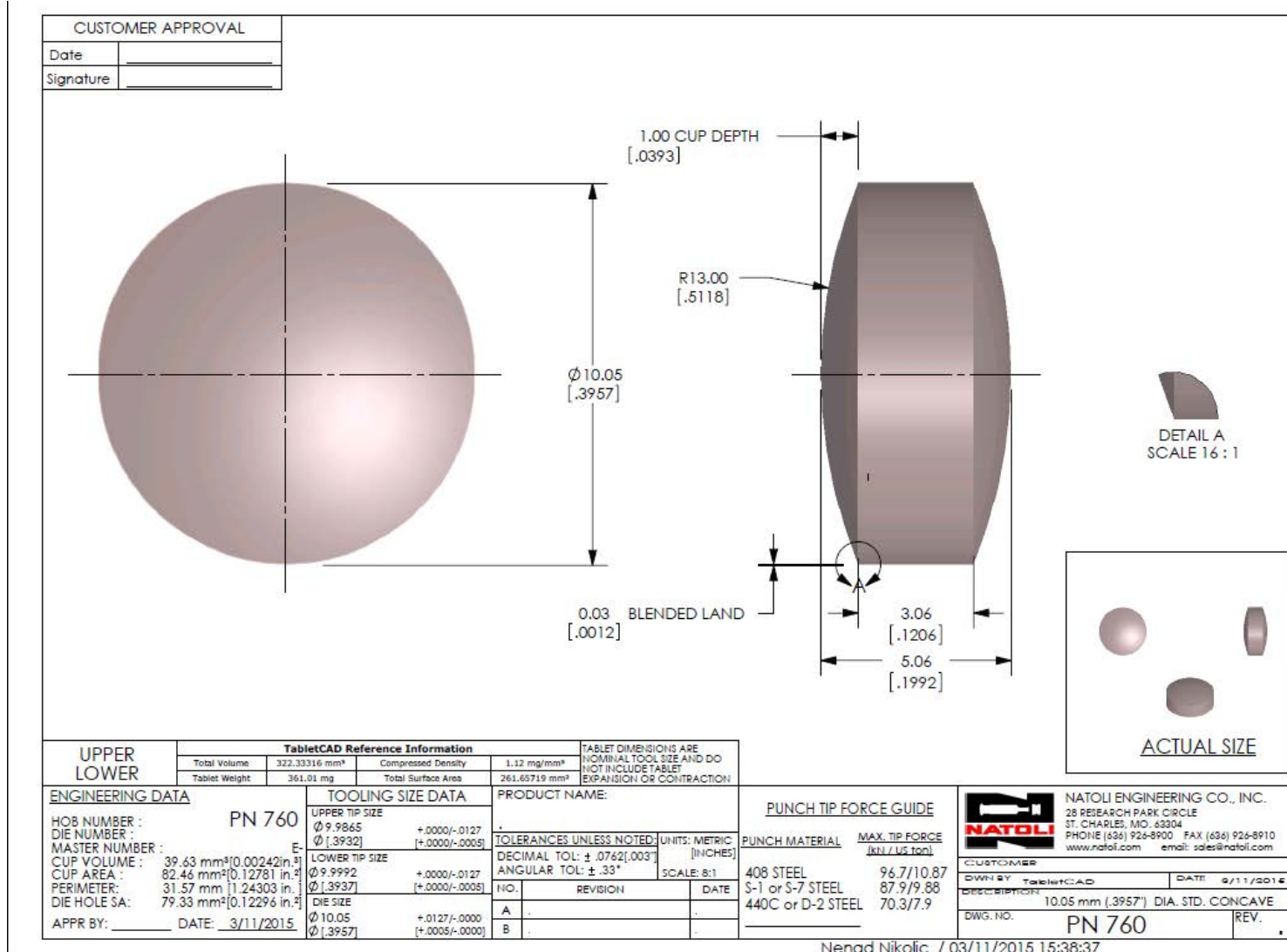
Prilog 2 Crteži bikonveksnih tableta A10 – A16 iz eksperimentalnog dizajna datog u tabeli 5.2



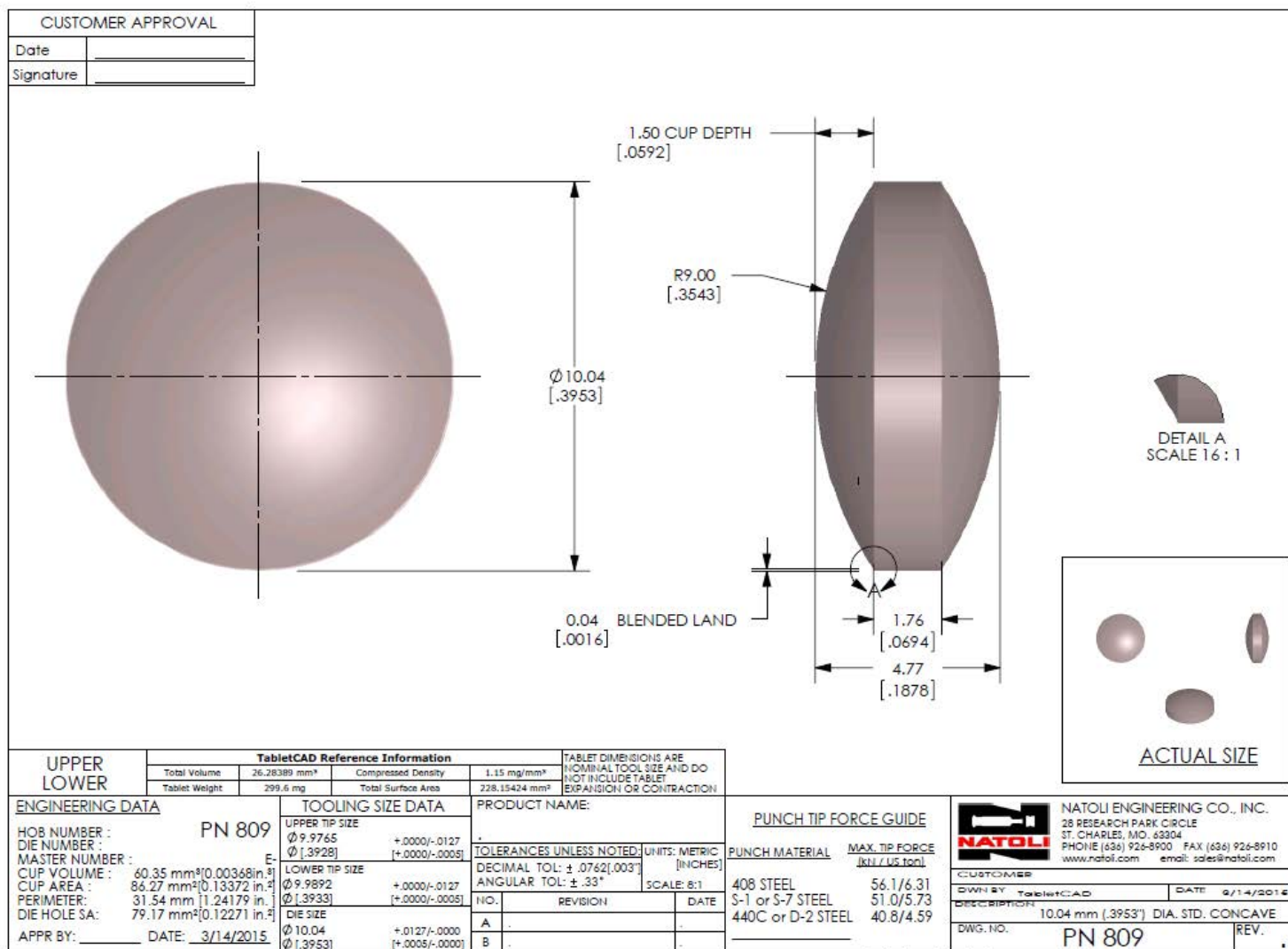
Slika 2 Crtež tablete A10 iz eksperimentalnog dizajna datog u tabeli 5.2



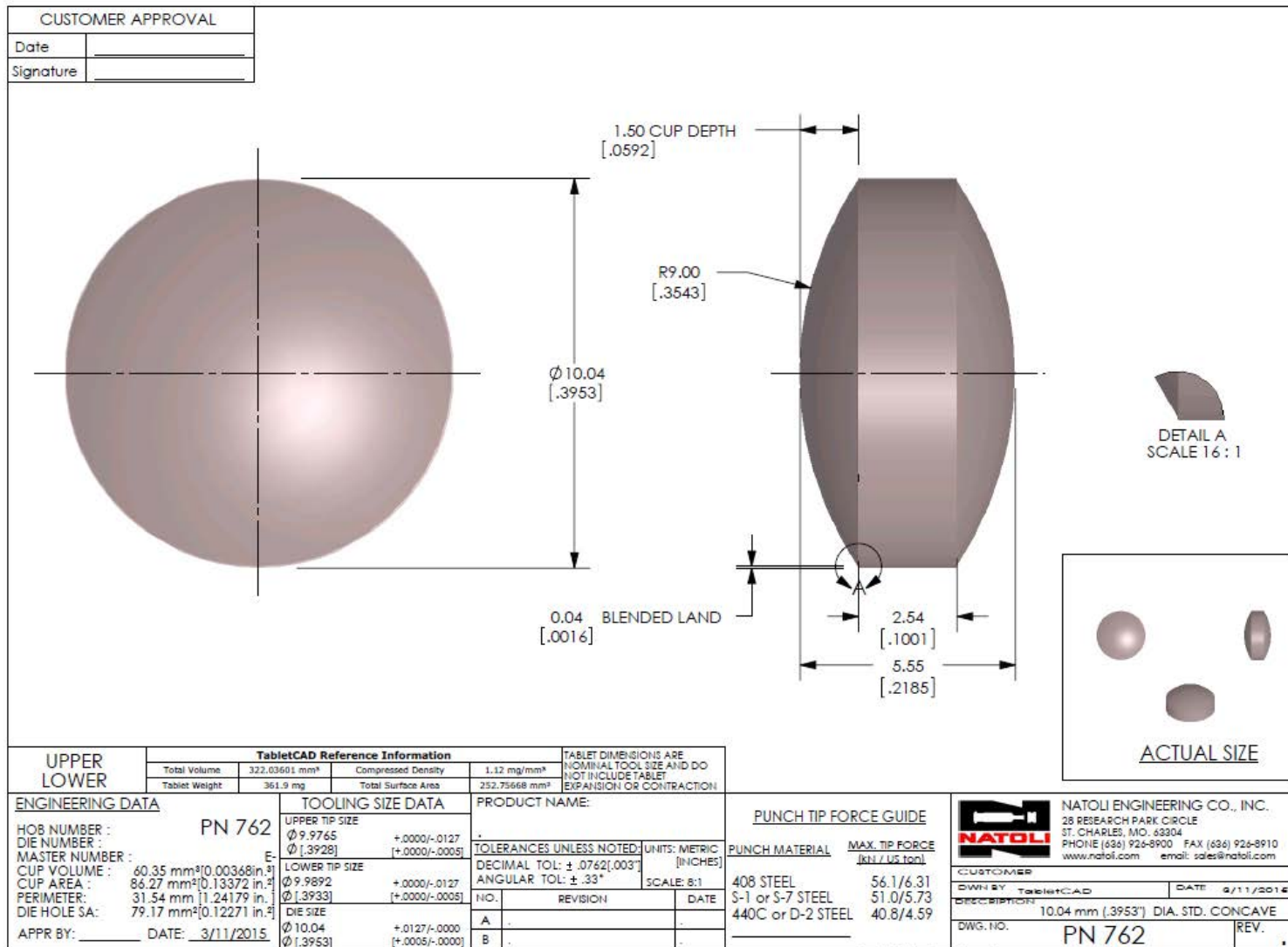
Slika 3 Crtež tablete A11 iz eksperimentalnog dizajna datog u tabeli 5.2



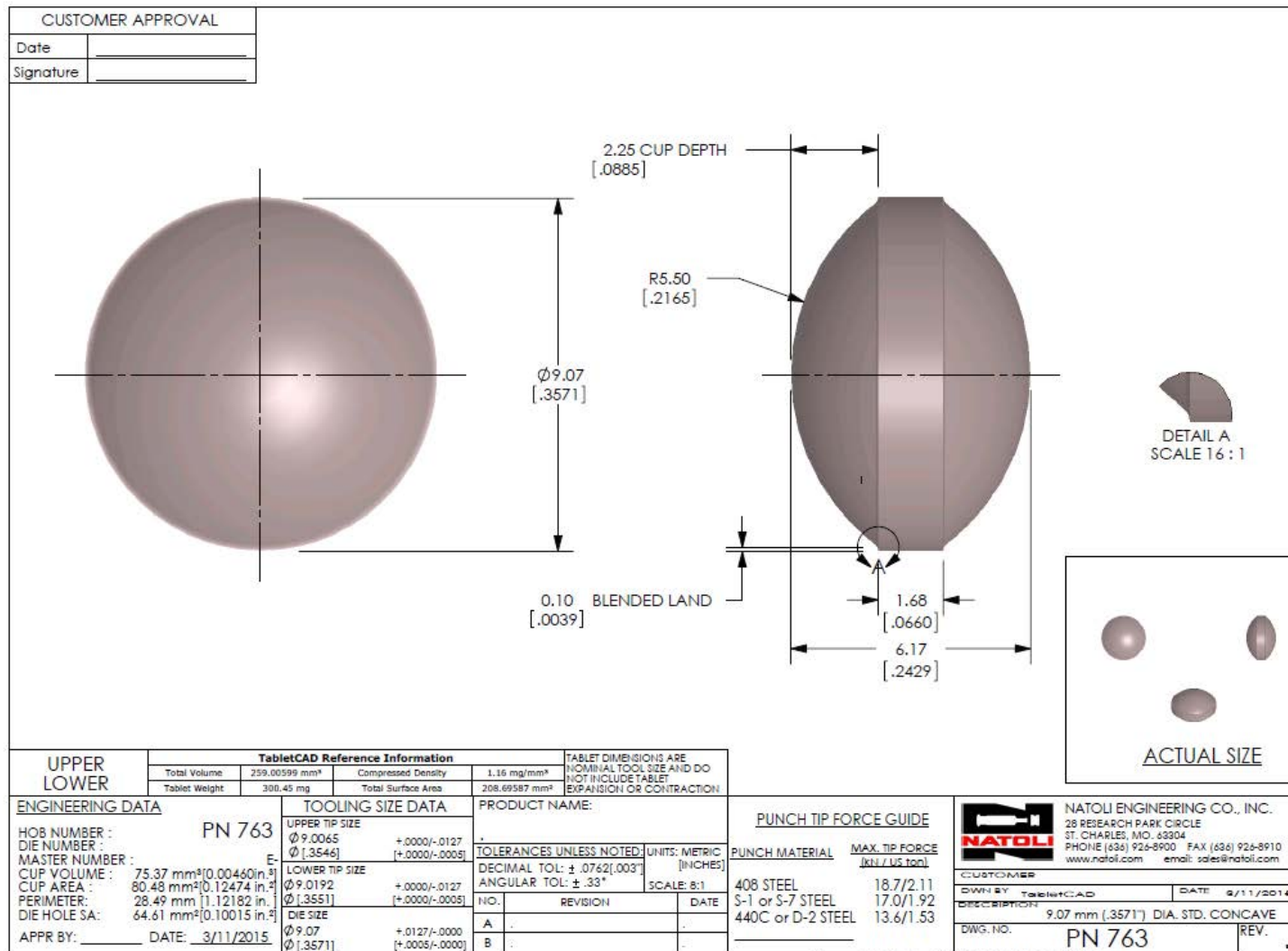
Slika 4 Crtež tablete A12 iz eksperimentalnog dizajna datog u tabeli 5.2



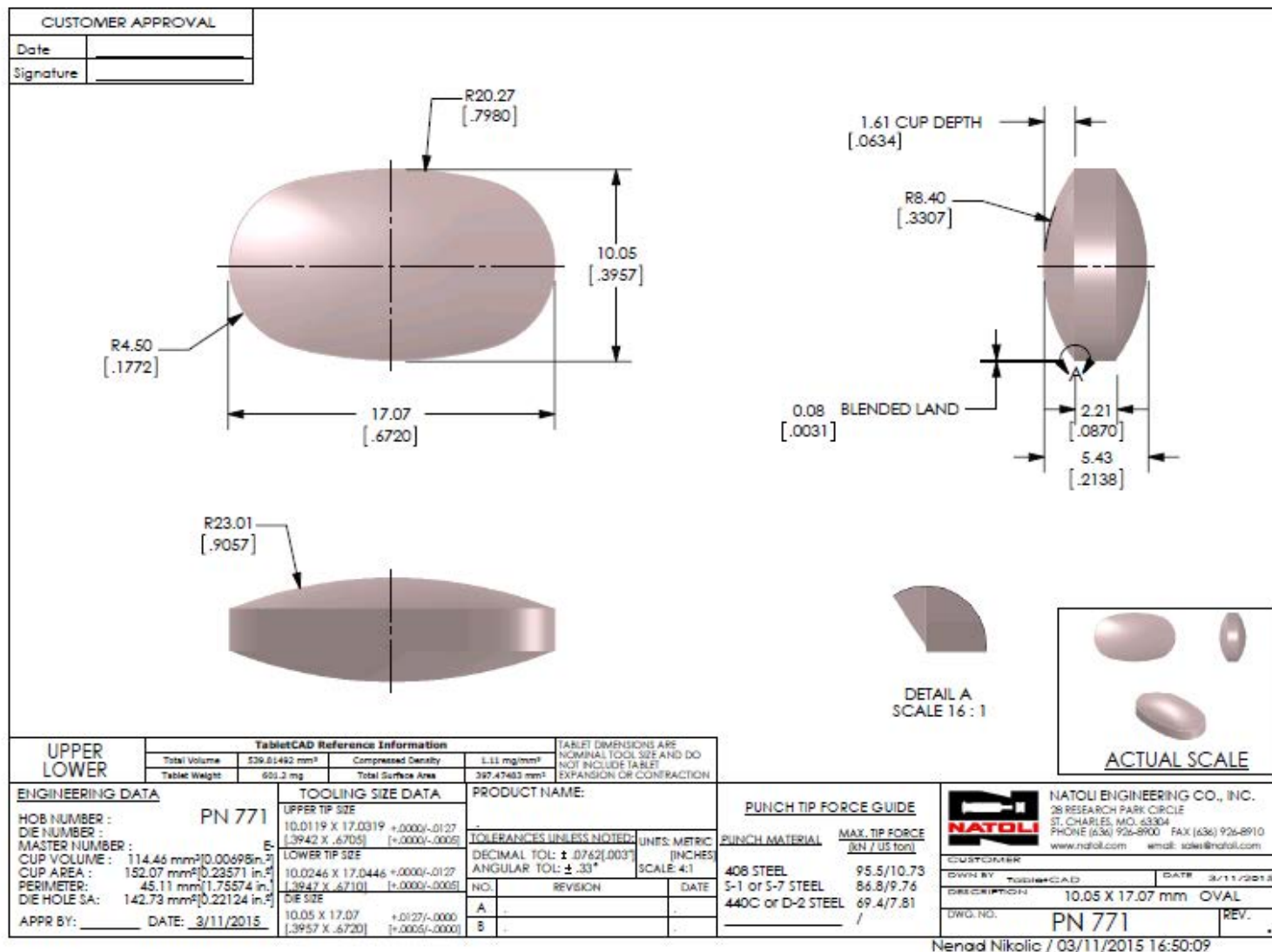
Slika 5 Crtež tablete A13 iz eksperimentalnog dizajna datog u tabeli 5.2



Slika 6 Crtež tablete A14 iz eksperimentalnog dizajna datog u tabeli 5.2



Slika 7 Crtež tablete A15 iz eksperimentalnog dizajna datog u tabeli 5.2



Slika 8 Crtež tablete A16 iz eksperimentalnog dizajna datog u tabeli 5.2

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**


Име и презиме аутора Ненад Николић

Број уписа 48/06

Студијски програм докторске академске студије из фармацеутске технологије

Наслов рада Примена концепта дизајна квалитета у идентификацији, квалификацији и моделовању критичних атрибута квалитета матрикс таблета са трамадол-хидрохлоридом са модификованим ослобађањем

Ментор Др наука Светлана Ибрић

Потписани 

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити и на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду

У Београду 01.06.2015.

Потпис докторанда



Изјава о ауторству

Потписани _____ Ненад Николић

Број уписа _____ 48/06

Изјављујем да је докторска дисертација Примена концепта дизајна квалитета у идентификацији, квалификацији и моделовању критичних атрибута квалитета матрикс таблета са трамадол-хидрохлоридом са модификованим ослобађањем

- резултат сопственог истраживачког рада
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа
- да нисам кршио ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду 01.06.2015.

Потпис докторанда



Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом: Примена концепта дизајна квалитета у идентификацији, квалификацији и моделовању критичних атрибута квалитета матрикс таблета са трамадол-хидрохлоридом са модификованим ослобађањем

Која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду 01.06.2015.

Потпис докторанда

