

Izomalt segédanyag alkalmazása granulátum és tableta előállítása céljából

Doktori értekezés

Dr. Sáska Zsófia Éva

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Antal István egyetemi docens, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Bácskay Ildikó egyetemi adjunktus, Ph.D.

Kovácsné Dr. Balogh Judit egyetemi adjunktus, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tekes Kornélia egyetemi tanár, Ph.D.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Újhelyi Gabriella c. egyetemi docens, Ph.D.

Dr. Vecsernyés Miklós egyetemi docens, Ph.D.

Budapest
2012

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1. BEVEZETÉS	7
1.1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	8
1.1.1. TABLETTA GYÓGYSZERFORMA JELENTŐSÉGE.....	8
1.1.1.1. Tablettázás előkészítő műveletei.....	9
1.1.1.2. Tablettázógépek típusai.....	12
1.1.1.3. Tablettázógépek műszerezése	15
1.1.1.4. Préselési görbék.....	17
1.1.2. TABLETTÁZÁS ELŐKÉSZÍTŐ MŰVELETEI.....	19
1.1.2.1. Nedves granulálás	20
1.1.2.2. Olvadék granulálás	25
1.1.2.3. Száraz granulálás.....	26
1.1.3. IZOMALT, MINT SEGÉDANYAG A GYÓGYSZERTECHNOLÓGIÁBAN	29
1.1.3.1. Az izomalt szerkezete, előállítása	29
1.1.3.2. Az izomalt fizikai, kémiai és fiziológiai tulajdonságai.....	32
1.1.3.3. Izomalt gyógyszer technológiai alkalmazhatóságának vizsgálata	32
1.1.4. KÍSÉRLETTERVEZÉS ALKALMAZÁSA A FORMULÁLÁSBAN ...	36
2. CÉLKITŰZÉSEK	39
3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	40
3.1. ANYAGOK.....	40
3.1.1. Modell hatóanyag	40
3.1.2. Segédanyagok.....	41
3.1.3. Oldószerek	41
3.2. MÓDSZEREK	42
3.2.1. Granuláló folyadék készítése.....	42
3.2.2. Granulátum készítése.....	42
3.2.3. Granulátumok vizsgálata	43
3.2.3.1. Gördülékenység vizsgálata.....	43
3.2.3.2. Granulátumok csúszóhatárszöge	43

3.2.3.3.	Tömöríthetőség.....	43
3.2.3.4.	Szemcseméret-eloszlás, átlagos szemcseméret	44
3.2.3.5.	Granulátumok szárítási vesztesége.....	44
3.2.4.	Granulátumok préselése	45
3.2.4.1.	Tablettázás folyamatának vizsgálata.....	45
3.2.5.	Tabletták vizsgálata	47
3.2.5.1.	Tabletták vastagsága	47
3.2.5.2.	Tabletták tömege	47
3.2.5.3.	Tabletták törési szilárdsága	48
3.2.5.4.	Tabletták szakítószilárdsága.....	48
3.2.5.5.	Tabletták kopási vesztesége	48
3.2.5.6.	Tabletták szétesési ideje	49
3.2.5.7.	Tabletták törési felületének pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálata 49	
3.2.6.	Faktoriális kísérlettervezés	49
4.	EREDMÉNYEK	52
4.1.	GRANULOMETRIAI EREDMÉNYEK.....	52
4.2.	TABLETTÁZÁS MŰVELETÉNEK JELLEMZŐI.....	55
4.3.	TABLETTA TULAJDONSÁGOK	58
4.4.	STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉS EREDMÉNYEI	61
5.	MEGBESZÉLÉS	65
5.1.	GRANULÁTUMOK TULAJDONSÁGAI	65
5.1.1.	Kéreg granulátumok szemcseméret-eloszlása	67
5.1.2.	Ragasztott granulátumok szemcseméret-eloszlása.....	69
5.2.	TABLETTÁZÁS MŰVELETÉNEK TANULMÁNYOZÁSA	72
5.3.	TABLETTÁK VIZSGÁLATA.....	75
5.4.	EREDMÉNYEK STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉSE	77
5.4.1.	Granulátumok tulajdonságai.....	77
5.4.2.	Préselés jellemzői	81
5.4.3.	Tabletták tulajdonságai.....	83
6.	KÖVETKEZTETÉSEK.....	87
7.	ÖSSZEFOGLALÁS	90
8.	IRODALOMJEGYZÉK	92

9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	109
9.1. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK.	109
9.2. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK.....	109
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	110

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

a	~ független változó számtani középértéke
A_1, A_2 és A_3	~ görbe alatti terület (préserő-idő görbe)
ANOVA	~ variancia analízis (A nalysis of V ariance)
b_1, b_2 és b_3	~ főhatások együtthatói
b_{12}, b_{13}, b_{23} és b_{123}	~ interakciós hatások együtthatói
b_{11}, b_{22} és b_{33}	~ kvadratikus hatások együtthatói
\bar{d}	~ átlagos szemcseméret
d, d_1, d_2 és d_n	~ szita fonalközi távolsága
D, D_S, D_M és D_M'	~ felső bélyegző elmozdulása
E_1, E_2 és E_3	~ görbe alatti terület (préserő-elmozdulás görbe)
e_{\min}	~ egyedi tömeg legalacsonyabb értékének eltérése az átlagtömegtől
e_{\max}	~ egyedi tömeg legmagasabb értékének eltérése az átlagtömegtől
F	~ préserő
F_{up} és F_{lp}	~ felső és alsó bélyegzőn mért erő
$F_{\text{up,max}}$ és $F_{\text{lp,max}}$	~ felső és alsó bélyegzőn mért maximális erő
FW	~ súrlódási munka (f riction w ork)
$F_{(\%)}$	~ kopási veszteség
GPM	~ 1-O- α -glukopiranozil-D-mannitol (1,1-GPM)
GPS	~ 6-O- α -glukopiranozil-D-sorbitol (1,6-GPS)
H	~ törési szilárdság
HPMC	~ h idroxipropil- m etilcellulóz
IM	~ i zomalt
K_{HA}	~ savi disszociációs állandó
m	~ minta tömege
$m_{\text{átl}}$	~ tablettá átlagtömege
m_a, m_1, m_2 és m_n	~ szitán áthullott granulátum tömege
m_0	~ kezdeti tömeg (kopási veszteség)

m_t	~ koptatás utáni tömeg
NETW	~ nettó munka (netto work)
n.é.	~ nem értelmezhető
P	~ permeabilitási állandó
PEG	~ polietilén-glikol
Ph. Eur.	~ Európai Gyógyszerkönyv
PVP	~ polivinil-pirrolidon
R	~ lubrikációs együttható
r	~ polinomiális egyenlet korrelációs együtthatója
RE	~ relatív elaszticitás
S. D.	~ standard deviáció (Standard Deviation)
S. E.	~ standard hiba (Standard Error)
t	~ tablettá vastagság
t_{max}	~ maximális préserő eléréséhez szükséges idő
V_0	~ látszólagos térfogat
$V_{10}, V_{500}, V_{1250}, V_{2500}$	~ minta térfogata 10, 500, 1250 és 2500 leütés után
X_1, X_2 és X_3	~ kísérlettervben szereplő független változók
Y	~ válasz paraméter
α	~ csúszóhatárszög
β	~ befogási szög
δ	~ tablettá átmérő
ρ_b	~ laza halmazsűrűség
ρ_f	~ tömörített halmazsűrűség
σ	~ tablettá szakítószilárdsága

1. BEVEZETÉS

A gyógyszer technológia gyógyszerformák tervezésével, előállításával és vizsgálatával foglalkozó tudományág. A gyógyszerforma tervezésekor olyan hordozórendszer kialakítása a cél, amelyből a hatóanyag az élő szervezetbe juttatva élettani és/vagy terápiás hatást képes kifejteni, másrészt az ipari méretben történő előállítást is lehetővé kell tennie. További, nem elhanyagolható célja, hogy a beteg számára minél egyszerűbbé tegye a hatóanyag szervezetbe vitelét.

A tabletták széles körben elterjedt gyógyszerforma, mely számos előnyös tulajdonságának köszönhető – az előállítás és termelés viszonylagos egyszerűsége, a tetszetős külső valamint a hatóanyag pontos, nem invazív adagolása. A tabletták préselésének művelete régebben csak gyakorlati tapasztalatokon alapult, mára azonban lehetőség nyílik a folyamat fizikájának vizsgálatára műszerezett tablettázógépek segítségével. Megfelelő mérő egységekkel ellátott présszerszámok alkalmazásával vizsgálhatjuk a présszerszámok által kifejtett erőt az idő illetve a présszerszám elmozdulásának függvényében. Ezekből az adatokból a préselés illetve a hatóanyag-segédanyag rendszer számos fizikai paramétere számítható – például a préselés során fellépő súrlódás, a kizárólag tabletták préselésére fordított energia, a rendszer lubrikáltsága, elaszticitása. Ezen tényezők a hatóanyag-segédanyag rendszer összetétele valamint a gyártástechnológia optimalálásában játszhatnak fontos szerepet.

A hatóanyagok tablettává préseléséhez segédanyagokra valamint előkészítő műveletekre is szükség lehet, mert a hatóanyagok döntő többsége nem rendelkezik megfelelő folyási tulajdonsággal illetve préselhetőséggel.

A paracetamol a nehezen préselhető hatóanyagok népes csoportjához tartozik. A formulálás nehézségéhez hozzájárul az a tény is, hogy a hatóanyag egyszeri dózisa is magas (250-1000 mg). A nagy dózisú hatóanyag tablettázásánál törekedni kell arra is, hogy a tabletták a hatóanyag mellett minél kevesebb segédanyagot tartalmazzon, mert a túl nagyméretű tabletták alkalmazása kellemetlen.

Az izomalt egy, az élelmiszeriparban már elterjedt, szacharózból két lépésben előállított cukor-derivátum. Szerepel a jelenleg érvényben lévő gyógyszerkönyvekben,

ennek ellenére gyógyszer technológiai segédanyagként történő alkalmazása még ritka. Főként orális illetve perorális adagolású gyógyszerformák előállításához ajánlott.

Doktori kutatómunkám célja bemutatni az izomalt, mint új segédanyag gyógyszer technológiában való alkalmazhatóságának lehetőségeit paracetamol tartalmú szilárd készítmény előállításának példáján. A paracetamol erre megfelelő modell hatóanyag, mert rossz préselhetősége technológiai szempontból kihívást jelent a granulálás és tablettapréseles lépéseiben.

1.1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

1.1.1. TABLETTA GYÓGYSZERFORMA JELENTŐSÉGE

Az orális szilárd gyógyszerformák manapság a legelterjedtebb hatóanyag-szállító rendszerek, közülük is a tabletták a legnépszerűbbek. Ennek oka a relatív alacsony előállítási költségben, a kezelésének, csomagolásának, azonosításának egyszerűségében valamint a gyártás hatékonyságában rejlik [1].

A legkorábbi hivatkozás tablettára emlékeztető szilárd gyógyszerformára az arab orvosi irodalomban található, mely az időszámításunk szerinti X. századból származik. A mai értelemben vett tablettázási műveletről szóló első szabadalom William Brockedon nevéhez fűződik, 1843-as keltezésű, a préseles alanya kálium-bikarbonát volt. 1874-től léteznek excenteres és körforgós présgépek, működésük alapjai hasonlóak a napjainkban használt tablettázógépekéhez. A Brit Gyógyszerkönyvben minőségellenőrzési okokból azonban 1945-ig csak egyetlen tablettáról szóló monográfia szerepelt, hatóanyaga a gliceril-trinitrát volt [2].

A tablettá adagolt gyógyszerforma, mely porkeverékből vagy granulátumból préseleléssel előállított agglomerátum, a térfogatcsökkenéssel megfelelő mechanikai szilárdságot és jellemző alakot vesz fel. A tablettá fizikai értelemben gáz-szilárd típusú diszperz rendszerek közé sorolható, préseleléssel a gázfázis aránya a szilárddal szemben nagymértékben változtatható.

A tabletták döntő többsége egy vagy több hatóanyag és segédanyagok keverékéből épül fel, mert kevés olyan hatóanyag létezik, mely önmagában is alkalmas

lenne arra, hogy mechanikai erő hatására rövid idő alatt koherens rendszerré alakuljon át. A segédanyagok hivatottak biztosítani a gyógyszerforma tömegének egységességét valamint megfelelő mechanikai szilárdságát (töltő-, kötő- adszorpciós, nedvességmegtartó anyagok), elősegíteni a termelékeny gyártását (glidánsok, lubrikánsok, antiadhéziós anyagok, antisztatikumok), valamint szabályozni a hatóanyag biológiai hasznosíthatóságát (szétesést, oldódást elősegítő anyagok) [3].

1.1.1.1. Tabletta préselésének folyamata

A préselt tabletták minőségét az anyag töltési tulajdonságai és préselés közbeni viselkedése határozza meg. Ahhoz, hogy az anyaghalmoz a préselés során koherens és kompakt rendszerré álljon össze, elengedhetetlen feltétel az anyag matricába töltésének sikeressége és reprodukálhatósága.

A préselendő anyag matricába való töltésének reprodukálhatósága annak folyási tulajdonságaitól függ, melyeket elsősorban a részecskeméret és –alak befolyásol. Emellett a jelenségre a részecskék közötti súrlódás is hatással lehet, mert a folyási tulajdonság egyenlőtlenségét okozhatja a szemcsehalmozban. Az inhomogén szemcseméret-eloszlás pedig fajtázódáshoz vezet. A tablettázógépek matricatöltése térfogati töltésen alapul.

A préselés minőségét a megfelelő matricatöltés mellett a préselendő anyag tulajdonságai is nagymértékben befolyásolják. Az anyag tablettázhatósága annak viszkoelasztikus tulajdonságaitól függ. A viszkoelasztikus viselkedés időfüggő paraméter, így az alkalmazott préserő nagysága és változása az idő függvényében is befolyásolja a préselmény minőségét. A préselmény minősége továbbá függ a préselés folyamatának lépéseitől, melyek a következők:

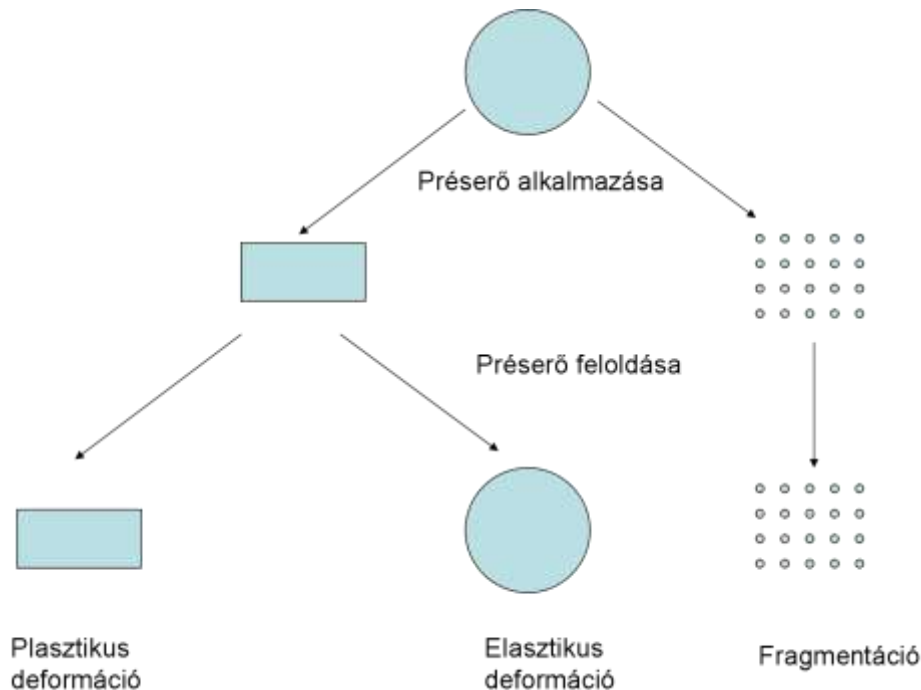
1. préselés és konszolidáció,
2. dekompresszió,
3. kiemelés,
4. lelökés az asztról [4].

Préselés és konszolidáció

A préselés folyamán az ömlesztett anyag térfogata csökken, a részecskék közötti gáz fázis, a levegő áthelyeződik. A préserő további emelkedésével a részecskék deformálódnak és átrendeződnek. A részecskék alakváltozásának három fő mechanizmusát különíthetjük el:

1. elasztikus deformáció,
2. plasztikus deformáció,
3. fragmentáció.

Az elasztikus deformáció során a préselményben spontán reverzibilis alakváltozás jön létre, a préselés megszűntével a préselmény visszaalakul eredeti formájába. Ha az anyag túllépi az elasztikus határvonalat (nyírópont), az alakváltozása plasztikussá válik, a részecskék viszkózusan folynak, a részecskék közötti nyírófeszültség kisebb, mint a törő-nyomó illetve szakító-szilárdság. A plasztikus deformáció időfüggő folyamat. A fragmentáció szintén a nyírópont átlépésével történik meg, itt a részecskék közötti nyírófeszültség nagyobb, mint a törő-nyomó illetve szakító-szilárdság. Ezen körülmények között a nagyobb részecskék a nyíróerő hatására apróbbakká törnek szét (1. ábra) [2, 4].



1. ábra A préselés hatására létrejövő alakváltozások [2].

A három mechanizmus aránya a préselés és konszolidáció fázisában függ a préselendő anyag tulajdonságától valamint az alkalmazott tablettázógép tulajdonságaitól és beállításaitól is. Ha az anyag plasztikus deformáción esik át, és növeljük a préselés sebességét, a préselményben fellépő feszültség oldódására kevesebb idő jut. Ennek következtében a tabletták kalaposodnak, lemezesednek. Ezen problémák elkerülhetők a préselés folyamatának lassításával, préselési szakasz idejének növelésével [2, 4 – 6].

A végső gyógyszerforma tulajdonságai a konszolidációs fázistól is függenek. Az interpartikuláris kölcsönhatások a tablettában ennek során jönnek létre. A kölcsönhatások létrejöttének mechanizmusa függ az anyag kémiai természetétől, a kapcsolódó pontok felületétől, a szennyezéstől és a részecskék közötti távolságtól. A folyamat során létrejöhetnek mechanikai kapcsolatok, van der Waals valamint olyan kötések, melyek a préselés során felszabaduló energia hatására a részecskék felületén az anyag olvadásával, oldódásával majd annak megszilárdulásával keletkeznek. Az utóbbi jelenség adhat magyarázatot arra is, hogy a legtöbb tabletták összetétel bizonyos maradék nedvességtartalmat igényel, hogy a képződő tabletták megfelelő minőségűek legyenek.

Préselés során a képződő gyógyszerformában hőmérsékletemelkedés lép fel, mert a préselési energia a részecskék közötti súrlódás révén hővé alakul át. Ennek mértéke függ az anyagi tulajdonságoktól, a porkeverék lubrikációjának mértékétől, a préselés erejétől és sebességétől is. A hőmérséklet emelkedése általában 4-30°C közötti értékeket vesz fel. Ha a tabletták hőmérséklete nő, a rendszerben fellépő feszültség oldódik. Ennek hatására fokozódik az anyag plaszticitása, melynek következtében nagy szilárdságú tabletták képződnek. A tabletták szilárdsága fokozható magasabb hőmérsékleten történő préseléssel is [2, 4].

Dekompresszió, kiemelés

A dekompresszió az a folyamat, melynek során a préselményről eltávolítjuk az alkalmazott présnyomást, miután az elérte maximális értékét.

A dekompresszió és kiemelés fázisában szintén keletkezik feszültség a matricában. A dekompresszió mértéke is befolyásolhatja a konszolidációt, az interpartikuláris kölcsönhatások létrejöttét. A préselés során létrejött hő miatt fellépő olvadás utáni kristályosodás illetve megszilárdulás mértéke a kialakult kötések erősségét befolyásolja. A kristályosodásra nemcsak a présnyomás bír hatással, hanem az is, hogy

milyen sebességgel távolítjuk el a nyomást az anyagalmazról. Gyors dekompresszió nagymértékű kristályosodást okoz (sok kristálygóc képződik), míg a lassú dekompresszió kevesebb gócot, de erősebb kristályokat eredményez. Így lassabb préselési sebességgel szilárdabb tablettákat kapunk. A tablettá eltávolításának minősége is jelentős hatással bír a képződött tabletták tulajdonságaira [7].

1.1.1.2. Tablettázógépek típusai

A tablettázógépek két csoportra oszthatók:

1. excenteres tablettázógépek,
2. körforgós tablettázógépek.

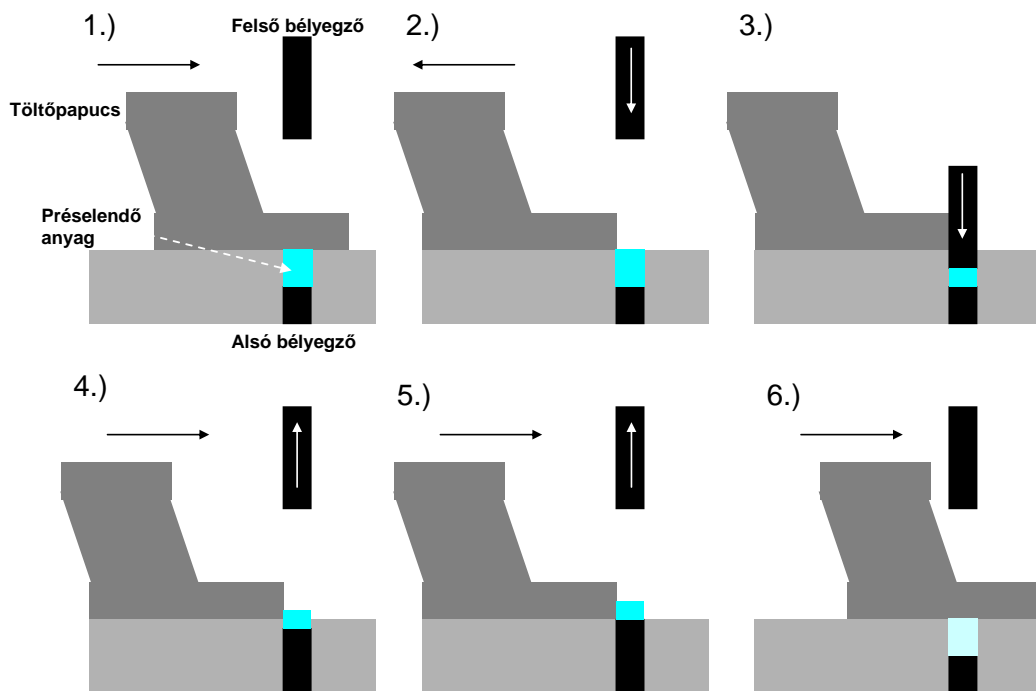
A kétféle típus közötti különbségeket az **1. táblázat**ban foglaltam össze.

1. táblázat Az excenteres és körforgós tablettázógépek jellemzői.

Típus	Excenteres	Körforgós
<i>Töltőpapucs</i>	Mozog	Álló helyzetben van
<i>Matrica</i>	Álló helyzetben van	Mozog
	Egy matrica	Több matrica
<i>Tömeg-beállítás</i>	Térfogati	Térfogati
<i>Bélyegzők</i>	Felső présel, az alsónak csak a kiemelésben van aktív szerepe	Mindkét présszerszám részt vesz a préselésben, az alsónak a kiemelésben is van szerepe
<i>Préselvényen belüli sűrűség-eloszlás</i>	Egyenetlen	Egyenletesebb
<i>Műszerezés</i>	Egyszerűbb	Bonyolultabb
<i>Alkalmazás</i>	Laboratóriumi vizsgálatok	Termelés

Excenteres tablettázógépek

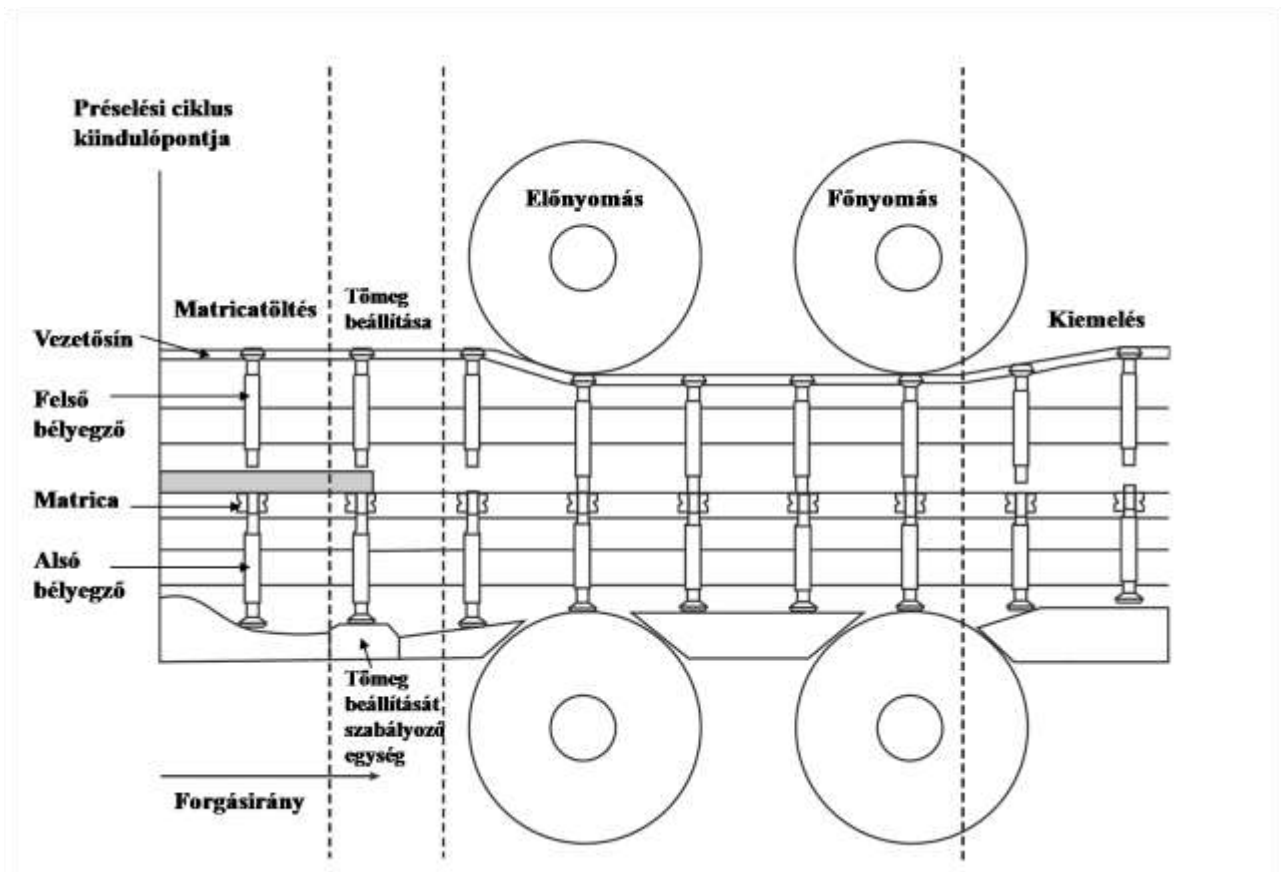
Az excenteres tablettázógépek esetében a matrica álló helyzetben rögzített, a töltőpapucs erre mozdul rá megtöltve a matricát a préselendő anyaggal. Ezután a felső prészserszám lefelé mozdul függőlegesen, összepréseli a matricában található szemcsehalmazt. A préselés után függőlegesen felfelé mozdul el, eközben az alsó prészserszám kiemeli a préselményt. A kiemelt tablettát a töltőpapucs tolja le az alsó prészserszámról, miközben az visszatér kiindulási helyzetébe. Ezzel együtt megtörténik a következő matricatöltés, és újra indul a kompressziós ciklus (**2. ábra**) [2, 3].



2. ábra Tabletta préselésének lépései excenteres tablettázógéppel.

Körforgós tablettázógépek

Napjainkban az üzemi méretekben történő tablettapréselést körforgós tablettázógépeken végzik. A körforgós tablettázógépek esetében a forgó asztalba rögzített matrica a mozdulatlan töltőpapucs alá fordul. Ezután következik a tömegbeállítás az alsó bélyegzősor megemeléseivel. A megtöltött bélyegzőkben levő anyagra az alsó és felső présszerszám egyszerre gyakorol nyomást ellentétes irányból az előpréselő és fő nyomógörgő által. A bélyegzők egyenletes függőleges mozgását vezetősín biztosítja, kényszerpályán tartva azokat. A tablettát az alsó présszerszám a vezetősínen levő kényszerpályájának köszönhetően kiemeli a matricából (3. ábra) [2, 3].



3. ábra A körforgós tablettázógép felépítése [4].

1.1.1.3. Tablettázógépek műszerezése

A tablettázógépek műszerezése manapság fontos szerepet játszik a gyógyszer kutatás-fejlesztés területén ugyanúgy, mint a gyártásban. Elengedhetetlen feltétel a préselés fizikájának megismeréséhez, a segédanyagok tulajdonságainak vizsgálatához. Elősegíti a termékfejlesztést, a gyártástechnológia optimalizálását, annak méretnövelését. Emellett nagy jelentősége van a gyártás monitorozásában is [8, 9].

A tablettázógépek elláthatók olyan jelátalakítókkal, melyek a présesszámon megjelenő erőt monitorozzák (nyúlásmérő szalagok illetve piezoelektromos szenzorok). Továbbá a présesszámok elmozdulása, a kiemelési erő és a hőmérséklet emelkedése is mérhető a préselés folyamán [8, 10].

A préserő mérése az alábbi mérőeszközökkel lehetséges:

1. piezoelektromos szenzorok,
2. nyúlásmérők,
3. Wheatstone-híd,
4. nyomáscella.

A piezoelektromos szenzorok olyan kvarc kristályokat tartalmazó jelfelvevő berendezések, melyekben a kristályok elektrosztatikusan töltődnek erő hatására. A kristályok feltöltődése arányos az alkalmazott erővel. Hátrányuk a töltésvesztés jelenségéből adó jeleltolódás.

Napjainkban a nyúlásmérők a leginkább elterjedt jelátalakítók. A nyúlásmérők a rájuk ható nyomást illetve erőt konvertálják elektromos feszültséggé. Erő hatására megnyúlnak, e jelenség az elektromos ellenállás fokozódásához vezet. A nyúlásmérő cellák három típusa különíthető el, a fóliás, a vezetékes és a félvezető berendezések. Megbízhatóságuknak, robusztusságuknak köszönhetően a fóliás nyúlásmérők a legelterjedtebbek. A félvezetők érzékenyebb jelfelvevők, ezért a zajra és hőmérsékletre is jobban reagálnak, így inkább csak matricafal műszerezésre használják. A nyúlásmérőket használat előtt kalibrálni kell [8, 10, 11].

A Wheatstone-híd több nyúlásmérőt foglal magában, speciális elrendezésben. Előnye, hogy érzéketlen a hőmérséklet változására. 10 kN-os préserő alkalmazásakor azonban jelfelerősítés szükséges voltnyi nagyságrendű kimenő jelek eléréséhez.

A nyomáscellák főként modern körforgós tablettázógépekben találhatóak, de excenteres présgépeken is alkalmazhatóak. A fent említett berendezésekhez hasonlóan a nyomáscellán megjelenő szignál arányos az alkalmazott erővel. Pontos, tartós mérőeszközök, könnyen áthelyezhetőek illetve kalibrálhatóak, azonban a hagyományos nyúlásmérőkhöz képest kevésbé érzékenyek az abszolút préserőre. A nyomáscellákkal egyéb jelátalakítók kalibrálása is megoldható [8].

Műszerezett tablettázógépek alkalmazása gyógyszerfejlesztés során

A préserő valamint a présszerszám elmozdulásának mérésével vizsgálhatjuk adott segédanyag-rendszer fizikai viselkedését préselés közben, fényt deríthetünk tablettázási problémák okára, melyek az összetételből vagy a nem megfelelően megválasztott műveleti paramétereiből adódnak. Az adatgyűjtés présszimulátorok, excenteres és körforgós tablettázógépek esetében is egyaránt lehetséges [10, 12 – 15].

A présszimulátorok ideális vizsgáló készülékek kis anyagmennyiségek számára is [16, 17]. Számos publikáció jelent meg napjainkig, melyekben a kutatók a présszimulátorok segítségével tárták fel a préselés fizikai folyamatainak törvényszerűségeit, valamint egyes anyagrendszerek viselkedését [18 – 25].

Excenteres tablettázógépek esetében a préseléskor a felső présszerszám az aktív szereplő, amely kifejti a tablettázáshoz szükséges erőt, az alsó présszerszám passzív résztvevője a folyamatnak. A részecskék között valamint a részecskék és matricafal között fellépő súrlódás miatt a felső bélyegző által kifejtett préserő nem azonos mértékű az alsó présszerszámon mérhető erővel. A két préserő közötti különbségből következtethetünk a préselt anyagalmaz tulajdonságaira [26]. Műszerezett excenteres tablettázógépekkel végzett vizsgálatok szintén nagy számban lelhetők fel a szakirodalomban [26 – 29].

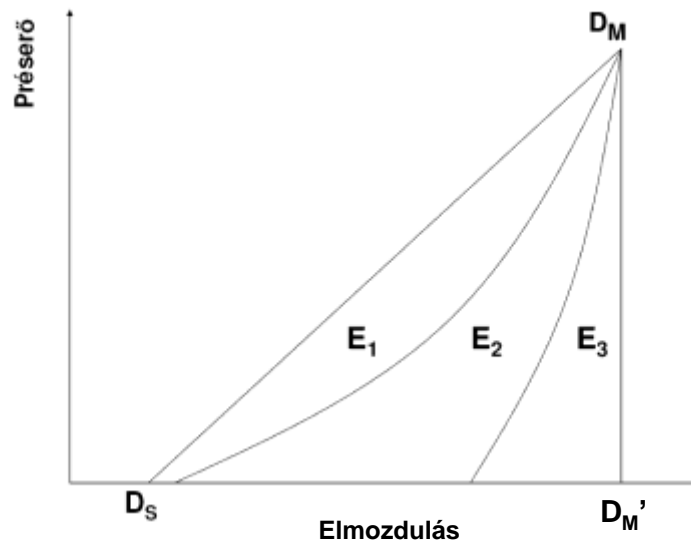
Műszerezett tablettázógépek alkalmazása a gyógyszergyártásban

Tabletták ipari mértékű gyártása esetében a műszerezés célja a művelet automatizálása, konstans préselési paraméterek fenntartása valamint a folyamat elemzése. Az ipari termelésben alkalmazott körforgós tablettázógépeknél az előnyomás illetve a főnyomás erejét mérhetjük nyomáscellák segítségével [2, 3, 8].

1.1.1.4. Préselési görbék

A préselési görbék által szolgáltatott információ az adott hatóanyag-segédanyag rendszer ujjlenyomata. A műszeres vizsgálatok során felvett adatokból megadhatjuk az alkalmazott préserő függését az idő illetve a présszerszám elmozdulása szerint. A kapott görbék alakjából, az általuk határolt területből a hatóanyag-segédanyag rendszer tulajdonságaira – lubrikáció, súrlódás, tablettá préselésére fordított energia, elasztikus/plasztikus viselkedés – következtethetünk [2, 3, 30 – 34]. A továbbiakban az excenteres tablettázógépek által szolgáltatott információk értékelését szeretném kifejteni, mert vizsgálataimat is ilyen berendezésen végeztem.

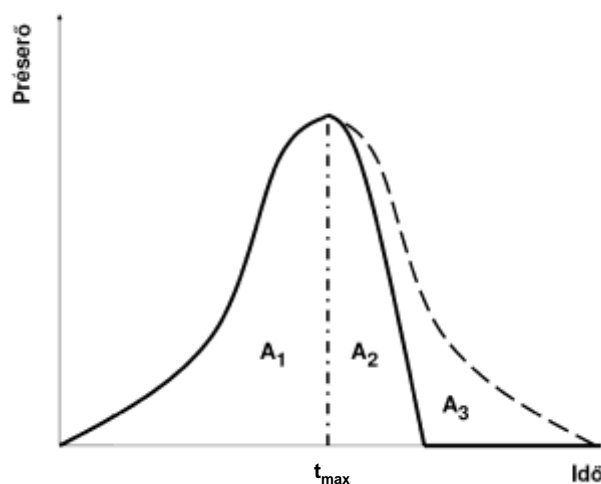
A **4. ábra** vázlatosan szemlélteti a felső bélyegzőn mért erőt a bélyegző által megtett út függvényében. A függvény kiindulópontja, D_S , mutatja azt a pontot, ahol a bélyegző érintkezésbe lép a matricauregben lévő anyaggal. D_M a felső bélyegző maximális elmozdulása, D_M' pedig a maximális elmozdulás értéke az ordináta tengelyen. A $D_S D_M D_M'$ derékszögű háromszög az ideális esetet jelzi, azonban a gyakorlatban ez a görbe az ideális háromszögön belül fut. Ideális esetben a kompresszió a $D_S D_M$ mentén játszódik le, a $D_M D_M'$ a dekompressziót jelöli. A présszerszám által kifejtett bruttó munkát az $E_2 + E_3$ terület adja meg. Az E_2 terület adja a plasztikus deformációra fordított energiát, azaz a látszólagos nettó munkát, valamint a matrica falán fellépő súrlódás leküzdéséhez szükséges munkát. Az E_3 terület jelzi az anyag elasztikus viselkedését.



4. ábra A préserő-elmozdulás függvény vázlatos szemléltetése.

Az anyagrendszerben és anyag-matricafal között fellépő súrlódás valamint a rendszer lubrikáltsága jellemezhető az alsó és felső présszerszámon mért maximális erők arányának számításával. Ez a hányados adja az ún. lubrikációs együtthatót (R).

Az anyag elasztikus viselkedésének tanulmányozásában segítséget nyújt még a préserő-idő függvény vizsgálata (**5. ábra**). Feltételezhető, hogy az ideálisan elasztikus anyag préserő-idő görbéje szimmetriát mutat. A gyakorlatban ez a görbe aszimmetrikus a préselendő anyagrendszer irreverzibilis plasztikus deformációja miatt. Az anyag elasztikus-plasztikus viselkedése vizsgálható függvény felszálló szakaszának tükrözésével [2, 3].



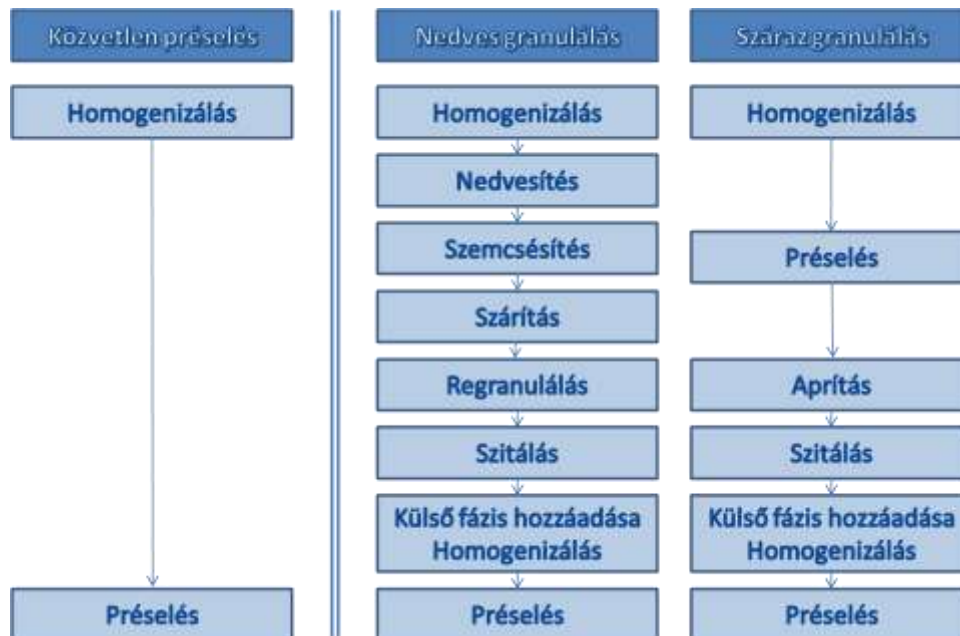
5. ábra A préserő-idő függvény vázlatos szemléltetése.

1.1.2. TABLETTÁZÁS ELŐKÉSZÍTŐ MŰVELETEI

Egy anyag tablettá gyógyszerformában való alkalmazásához elengedhetetlen, hogy az alkalmazott mechanikai erő hatására rövid idő alatt koherens rendszerré alakuljon. Arra azonban kevés hatóanyag alkalmas, hogy önmagában tablettává préseljük. Ehhez nem mindig elegendő csupán segédanyagok hozzáadása, sok esetben megfelelő előkészítő műveletre is szükség lehet, melyek folyamatábráját a **6. ábra** mutatja be. A rossz préselési tulajdonsággal rendelkező hatóanyagot általában granulálással készítjük elő a tablettázáshoz. A granulálás alapvetően egy részecskeméret-növelési eljárás, céljai az alábbiak:

1. folyási tulajdonságok javítása a részecskeméret növelésével,
2. a részecskék kohéziójának fokozása,
3. homogén szemcseméret elérésével a fajtázódás jelenségének elkerülése,
4. szállópor mennyiségének csökkentése.

A granulátumok előállítása száraz és nedves úton történhet, melyek közül a nedves granulálás az elterjedtebb [35].



6. ábra Közvetlen préselés műveleti lépéseinek összehasonlítása a tablettázást előkészítő műveletekkel.

Az anyagok szemcsésítése leggyakrabban három módszerrel történik, az egyik a nedves granulálás, a másik a száraz úton történő szemcsésítés, illetve prézelés, a harmadik az olvadékgranulálás. A leginkább elterjedt módszer a nedves úton történő szemcsésítés, mert a technikával a legkevesebb korlátozó tényező mellett a legjobb minőségű granulátum állítható elő. Az iparban a legtöbb anyagot – amennyiben nem érzékeny nedvességre – nedves granulálással szemcsésítik.

1.1.2.1. Nedves granulálás

A nedves granulálás széles körben alkalmazott módszer a porok gördülékenységének fokozására. Ennek célja, hogy szabadon folyó, homogén szemcséket hozzunk létre, meghatározott részecskemérettel és sűrűséggel [36, 37]. Erre a műveletre akkor van szükség, ha a hatóanyagunk nem rendelkezik megfelelő folyási illetve prézelési tulajdonságokkal. A nem megfelelő tulajdonságok változtathatók a szilárd részecskék folyékony kötőanyaggal történő agglomerációjával. Emellett az eltérő részecskeméretű anyagok fajtázódása, ezáltal a porkeverék illetve gyógyszerforma inhomogenitása is kiküszöbölhető [38]. A porok, granulátumok folyási tulajdonságainak osztályozását a **2. táblázat** mutatja be.

A szemcseaggregáció során fellépő jelenségek megértése hozzájárulhat ahhoz, hogy előre jelezhessük az egyes műveleti paraméterek hatását, ezért számos publikáció foglalkozik a témával. A nedves granulálást három fontos részjelenség befolyásolja (**7. ábra**):

1. nedvesedés és magképződés,
2. szilárdulás és koaleszcencia,
3. törés és kopás.

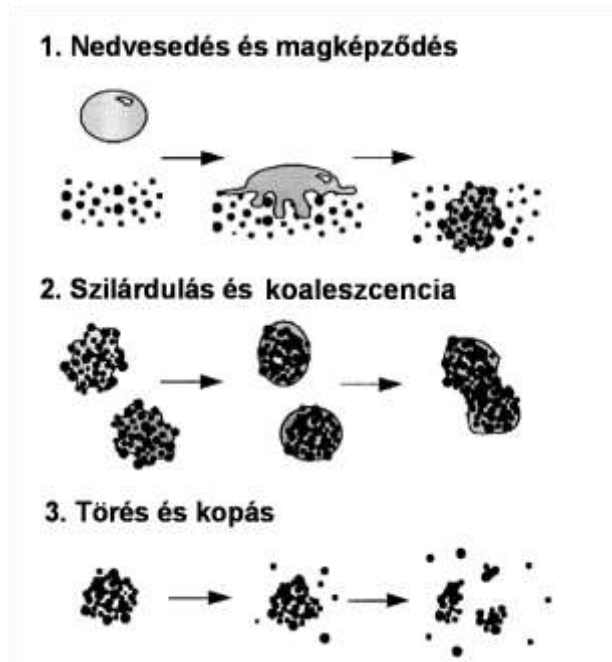
Ezen mechanizmusok szabályozzák a kapott granulátum tulajdonságait, és befolyásolhatók a formulálás tervezésével, a műveleti paraméterek beállításainak kombinálásával [39 – 41].

2. táblázat Granulátumok, porok besorolása Carr-féle kompresszibilitási index, Hausner-arány és csúszóhatárszög értékek alapján [42].

Folyási tulajdonság	C.I.*	Hausner-arány*	α^* (°)
<i>Kitűnő</i>	1 – 10	1.00 – 1.11	25 – 30
<i>Jó</i>	11 – 15	1.12 – 1.18	31 – 35
<i>Kedvező</i>	16 – 20	1.19 – 1.25	36 – 40
<i>Elfogadható</i>	21 – 25	1.26 – 1.34	41 – 45
<i>Gyenge</i>	26 – 31	1.35 – 1.45	46 – 55
<i>Nagyon gyenge</i>	32 – 37	1.46 – 1.59	56 – 65
<i>Igen nagyon gyenge</i>	> 38	> 1.60	> 66

*A granulátumok, porok csúszóhatárszöge az 1. egyenlettel, a Carr-féle kompresszibilitási indexe a 4. egyenlettel, a Hausner-aránya az 5. egyenlettel határozható meg.

A nedves granulálás lépései az alábbiak: hatóanyag(ok) és segédanyag(ok) őrlése és keverése, kötőanyag oldat – granuláló folyadék elkészítése, nedvesítés, gyúrás, szárítás, regranulálás, külső fázis hozzáadása, tablettá préselése. Előnyei közé sorolható, hogy javítja a tablettázandó anyagok nedvesedését, folyási és préselési tulajdonságait. Csökkenti a levegő anyagrendszerbe történő bezárását valamint a por és hulladékképződést. Továbbá a művelettel egyenletessé tehető alacsony dózisú hatóanyagok eloszlása is. Hátrányai közé tartozik, hogy a további műveletek beiktatása újabb komplikációkat vethet fel, nehezebb a művelet ellenőrzése és validálása. A műveleti paraméterek – pl. hőmérséklet, idő, szárítás mértéke – negatív hatással lehet a termék stabilitására. Idő, hely és berendezés szempontjából is nagyobb ráfordítást igényel [2, 3].



7. ábra A nedves granulálást befolyásoló részjelenségek [39].

A granulálást befolyásoló tényezők többek között az alábbiak lehetnek:

- alkalmazott segédanyagok, azok mennyisége, aránya a keverékben,
- berendezés (pl. örvényáramú, fluid granuláló berendezés),
- műveleti paraméterek (pl. granuláló folyadék adagolási sebessége, porlasztás mértéke, keverési sebesség, fluid berendezésben az átáramoltatott levegő mennyisége).

A nedves granulálás során kétféle granulátum képződhet, kéreg granulátum és ragasztott granulátum attól függően, hogy a művelet során tiszta oldószerrel illetve oldószer keverékkel, vagy kötőanyag oldatával szemcsésítünk.

A kéreg granulátumok előállítása egyszerűbb, mint a ragasztott granulátumoké, mert hiányzik a kötőanyag-oldat előállításának lépése. A művelet során a porkeverékre oldószert vagy oldószer elegyet juttatunk, a poranyag részlegesen oldódik, így annak ragasztó tulajdonsága segít a szemcsék felépítésében. A granuláló folyadékban oldódó poranyag először folyadékhidat képez a még nem oldott részecskék között, mely a szárítás során oldószert veszve kristályhiddá alakul. Hátránya azonban, hogy a részecskék között kialakult kötések kevésbé erősek és rugalmasak, mint ragasztott granulátum esetében. Emellett az így készült tabletták szétesése nem megfelelő és a

hatóanyag felszabadulása is gátolt. A kéreg granulátum képzésére alkalmazható oldószerek például a víz, oldószer elegyek pedig az alkohol-víz, izopropanol-víz. Kéregképző oldatként szacharóz, glukóz illetve szorbit szirup alkalmazása az elterjedt.

A kötőanyag-oldatokkal történő szemcsésítés során megbízhatóbb minőségű agglomerátum hozható létre. Az agglomerálás során képződő polimer hidak rugalmasabbak és a részecskék között erősebb összetartó erőt biztosítanak, mint a kristályhidak. A polimer hidak tulajdonságai nagymértékben függenek az alkalmazott polimer tulajdonságaitól. Ragasztott granulátum előállítására leginkább elterjedtek a makromolekuláris anyagok – cellulóz derivátumok kolloid oldatai, polividon-oldat, keményítőnyák [3, 43].

A részecskék közötti kötések közvetlenül elektrosztatikus feltöltődés és kohezív kölcsönhatások útján jöhetnek létre. További interpartikuláris kötések adhéziós kölcsönhatással képződhetnek, folyadék illetve kötőanyag segítségével. A kohéziós kötések gyengébb kötőerőt képviselnek, míg a folyadékok illetve kötőanyagok által létrehozott interakciók – folyadék- illetve anyaghidak – nagyobb mértékű kölcsönhatást hoznak létre a részecskék között. Az átmenet a két típus között korlátlan.

Kohezív kötések közé sorolhatók a Coulomb erők által létrehozott elektrosztatikus kötések. A részecskék egymáson való súrlódása során töltésátrendeződés történik. A két részecske között kialakuló vonzás mértéke nagyobb a vezető anyagot tartalmazó részecskék esetén. Ebbe a csoportba sorolhatók a préselés hatására létrejövő formazáró kötések. Kohezív kölcsönhatás jöhet létre két azonos anyagi természetű részecske között az azokat körülvevő vízburok hatására valamint hasonló módon alakul ki az adhéziós kölcsönhatás két eltérő anyagi természetű részecske között. A kohezív és adhezív kölcsönhatások préselés hatására formazáró kötéseké alakulhatnak át.

Az erőteljesebb interpartikuláris kölcsönhatások közül a folyadékhidak a kapillárisfolyadékból alakulnak ki, mely a részecske pórusait részben vagy egészben tölti ki.

Az anyaghidak körében két nagy csoport különíthető el. Az egyik esetben a híd a részecske anyagából képződő kéreg, mely létrejöhet többek között préselés vagy olvasztás hatására. A másik esetben az anyaghíd a részecskéktől eltérő anyagi természetű kötőanyag oldatának szárításával vagy újrakristályosításával jön létre. A

kötőanyag általában polimer jellegű. A kötőanyagok segítségével létrejött anyaghidak megőrzik az összekapcsolt részecskék egyéni jellegét, így azok megszüntetésével az agglomerátum újra az eredeti részecskékre esik szét.

A granulálás körülményeitől illetve a kötőanyag-oldat koncentrációjától függ az, hogy az anyaghidak pontszerűen vagy nagy felületen kapcsolják-e össze a részecskéket. Örvényáramú granulálás esetében az erőteljesebb keverőhatás miatt sűrűbb granulátum képződik, mint fluidizációs granulálás esetében, ahol a porlasztott kötőanyag-oldat nagyobb porozitású agglomerátumokat épít fel a kiindulási anyagokból.

Az örvényáramú granuláló berendezések a szemcsésítés során megfelelő nyíróerő hatására képesek homogéneen eloszlatni a viszkózus granuláló folyadékot a porkeverékben. A berendezések az anyagalmazra ható nyíróerők mértéke alapján több csoportba sorolhatók. Az első csoportba tartozó granuláló berendezések kisebb nyíró hatás alá vetik a nyersanyagot, mert kisebb a keverő sebessége, így az egyszerre kisebb térfogatot képes elmozdítani. Ilyen berendezések például a lapátos valamint szalagos keverők, a bolygókeverők. A technika fejlődésével azonban tért hódítottak a nagy keverési sebességre, nagymértékű nyíróerő kifejtésére képes örvényáramú granulálók, melyek esetében egy berendezésben történik a por szemcsehalmaz nedvesítése, az anyagok keverése, a gyúrás és aprítás folyamata valamint a szárítás. A granulátum szárítása történhet mikrohullámú vákuum-technológiával, mely a levegő oxigénjére érzékeny anyagok granulálásánál előnyös [44, 45].

További, elterjedt nedves úton történő szemcsésítési eljárás a fluidizációs granulálás. A folyamat során alulról levegő áramlik a kolonnába, mely olyannyira megmozgatja az anyagrendszert, hogy annak megfelelő keveredését is biztosítani tudja. A granuláló folyadék porlasztással kerül a mozgó porágyra, a levegő okozta folyamatos mozgás hatására létrejönnek a szemcsék. A granulátum szárítása is a levegőáram hatására megy végbe [2, 3, 46]. Mind az örvényáramú, mind a fluidizációs granulálás után szferonizációs lépés iktatható be, melynek segítségével szférikus granulátum állítható elő [47].

Manapság számos publikáció jelent meg a nedves granulálás tárgykörében [48-54]. Bouwman és mtsai (2005) röntgen-mikrotomográfiás eljárással követték mikrokristályos cellulóz szemcsésítését vízzel, örvényáramú granuláló berendezésben [55]. Hegedűs és mtsai (2007) többféle örvényáramú granulálási modellt hasonlítottak

össze, különböző gyártási méretben. Céljuk egy robusztus granulálási eljárás kidolgozása volt, melynek során a képződött granulátumok és az azokból préselt tabletták hasonló tulajdonságokkal bírnak [56]. Rajniak és mtsai (2007) azt vizsgálták, hogy milyen hatása van vizes HPMC oldatok fizikai tulajdonságainak és mannitol valamint dibázisos kalcium-foszfát morfológiai tulajdonságainak az agglomeráció kinetikájára és a granulátum tulajdonságaira. A HPMC vizes oldatának fizikai tulajdonságai a granulátum növekedését illetve a képződött granulátum tulajdonságait befolyásolták. Továbbá összefüggést tapasztaltak a mannitolt tartalmazó granulátumok esetében a granulátum porozitása és a kötőanyag koncentrációja között [57]. Schenck és Plank (2008) az agglomerátumok őrlését vizsgálták szárítás előtt és után. Eredményeik alapján megállapították, hogy a granulátumok törésében szignifikáns különbség adódik attól függően, hogy nedves vagy száraz állapotban regranulálják. Továbbá a granulátumok kopását befolyásolta a betöltött anyag mennyisége és a keverő sebessége aprítás közben [58]. Da Cunha és mtsai (2009) mikrokristályos cellulózt granuláltak maltodextrin oldattal, hogy vizsgálják a modell anyagrendszer dinamikai viselkedését a berendezés és a préslevegő hatására [59]. Vemavarapu és mtsai (2009) különböző hatóanyagok és segédanyagok szemcsésítésén keresztül tanulmányozták azok fizikai, fiziko-kémiai tulajdonságainak hatását – pl. nedvesedés, szemcseméret-eloszlás – a képződött granulátum tulajdonságaira [60]. Le és mtsai (2009) granulálási művelet korai és késői szakaszait vették górcső alá [61].

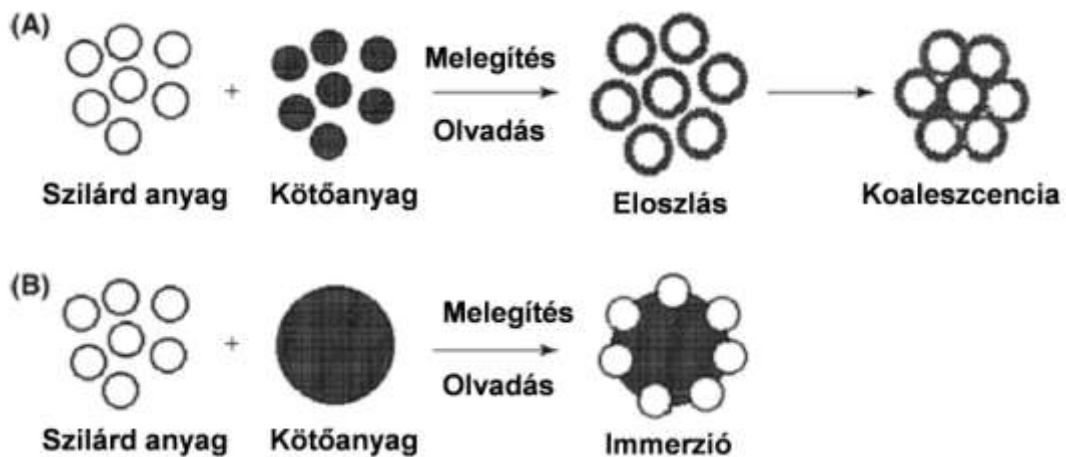
1.1.2.2. Olvadék granulálás

Az olvadék granulálás, másik nevén termoplasztikus granulálás során egy alacsony olvadáspontú kötőanyag biztosítja a szemcsésítést, melyet por formában adnak a rendszerhez. Az olvadáspont elérése után a kötőanyag megolvad, granuláló folyadékként viselkedik. A keverék hőmérséklete fűtő köpeny segítségével emelhető az olvadáspont eléréséig. Ha a keverőlapát sebessége elég gyors, hőmérsékletemelkedést a keverékben létrejövő súrlódás is biztosíthat. A kötőanyag mikrohullámú olvasztása a hagyományos fűtési eljárásokhoz képest számos előnnyel bír. Szemben a hagyományos felületi fűtéssel, gyorsabban tudja felmelegíteni a nagyobb térfogatú anyagokat is, mert mélyen penetrálni képes a fűtendő anyagba. Emellett lehetőség nyílik az alacsony

olvadáspontú kötőanyagok szelektív fűtésére is, amennyiben ezt a kötőanyag dielektromos tulajdonságai megengedik [62]. Az olvadék granulálás mechanizmusait a **8. ábra** szemlélteti.

Előnye a hagyományos nedves granulálással szemben főleg a nedvességre érzékeny hatóanyagok granulálásánál jelentkezik, mert a művelettel a szerves oldószerek alkalmazása elhagyható. Továbbá kevesebb energiát és időt igényel, mert a nedvesítés és szárítás lépését megspóroljuk [2, 3, 63, 64].

Az olvadék granuláláshoz különböző alacsony olvadáspontú segédanyagokat alkalmaznak, ilyenek többek között a PEG 3000, 6000, 8000, különböző típusú viaszok, sztearinsav [43, 49, 65, 66].



8. ábra Az olvadék granulálás mechanizmusai. A megolvadt kötőanyag bevonja a nem olvadó anyag szemcséit, majd a bevont szemcsék összekapcsolódnak (a). A nem olvadó anyag szemcséi a megolvadt kötőanyag cseppjének felületéhez kapcsolódnak (b) [67].

1.1.2.3. Száraz granulálás

A száraz granulálás esetében a granulálandó porszemcsék közötti kötések nagy mechanikai erő hatására jönnek létre. A művelet rendszerint sajtolásos tömörítést foglal magába, más néven présagglomerálást, melynek során a külső mechanikai erő bevetésével fokozzuk a részecskék egymáshoz történő tapadását. Ennek hatására a

képződő agglomerátum kielégítő alaktartó szilárdsággal bír [68]. A nedves granuláláshoz hasonlóan a művelet célja a szilárd szemcsehalmazok jobb kezelhetősége nagyobb részecskeméret és jobb gördülékenység biztosításával.

A száraz granulálás előnye, hogy mentes a víztől és a szerves oldószerektől, így a művelettel megoldható a nedvességre érzékeny hatóanyag szemcsésítése is, emellett az oldószermaradványok okozta problémák is elkerülhetők. Környezetbarát, könnyen automatizálható illetve méretnövelhető [69]. Hátránya azonban, hogy a művelet során nagy mennyiségű finom szemcsés, nem tömörített hulladék keletkezik [70]. A művelet alkalmas növényi részek tablettává préselésének illetve kapszulába töltésének elősegítésére is [71 – 73].

A száraz granulálás során a hatóanyag(ok) és segédanyag(ok) őrlését és keverését azok préselése követi. A folyamat további fázisaiban a préselmény őrlése, külső fázis hozzáadása, végül a tablettá préselése, vagy a préselmény kapszulába töltése történik [3, 69].

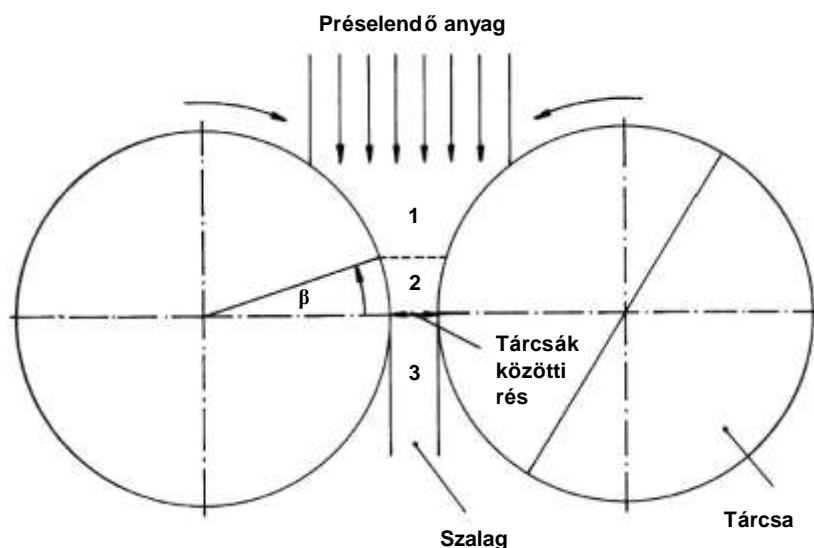
A műveletet excenteres tablettázógéppel vagy hengerpréssel végzik. A hengerpréselés során a poranyagot két egymással ellentétes irányban forgó felület között sűrítik. A préselmény formája, mely a tárcsák közötti nyílásban fellépő nagy préserőnek köszönhetően alakul ki a porból, függ a tárcsák felületétől is. Zsebes felületű tárcsákkal brikett, sima, hornyolt illetve recés felületű tárcsákkal pedig sűrű szalagok képződnek. A tárcsák közötti tér három részre osztható, ahol eltérő mechanizmusok dominálnak (**9. ábra**) [70, 74].

A művelet legfontosabb paraméterei:

1. présnyomás,
2. töltési sebesség,
3. tárcsa forgási sebessége.

A művelet előnyei többek között a jó termelési kapacitás, a műveleti paraméterek ellenőrizhetősége valamint a minimális lubrikáns mennyiség [75, 76].

A száraz granulálás területén végzett kutatások számos tapasztalattal gazdagították a tudományterületet. A kísérleti munkák többféle megközelítésből vizsgálják a száraz úton történő szemcsésítés folyamatát.



9. ábra Szalagos préselő berendezés sematikus rajza. 1 – töltési zóna, 2 – préselési zóna, 3 – extrúziós zóna, β – befogási szög [70].

Az egyes szemcsésítő berendezések működésének összehasonlítása valamint műveletspecifikus segédanyagok jellemzése mellett az egyik fontos megközelítés a művelet mélyebb megismerése műveleti paraméterek és segédanyagok folyamatra illetve termékminőségre való hatásának vizsgálatával [77, 78]. Turkoglu és mtsai (1999) száraz granulálás módszerével vizsgálták, hogy paracetamol tartalmú tabletták tulajdonságaira milyen hatással vannak a különböző kötőanyagok, a préselés száma és a külső fázisban alkalmazott mikrokristályos cellulóz [79]. Sheskey és Hendren (1999) örvényáramú granuláló berendezéssel és szalagos berendezéssel előállított HPMC granulátumok morfológiáját jellemezték [80]. Weyenberg és mtsai (2005) okuláris minitablettákat állítottak elő száraz granulálással [81]. Bacher és mtsai (2007) a szalagos préselés műveletének paramétereit, a kalcium-karbonát morfológiáját, és szorbitol részecskeméret vizsgálták, milyen hatással van a képződött granulátumok gördülékenységére, préselhetőségére. Továbbá vizsgálták a granulátum frakciók inhomogenitását. Emellett három különböző morfológiájú kalcium karbonát agglomeráltak kétféle részecskeméretű szorbitollal, melyeket mind nedves, mind száraz granulálásnak alávetették, és vizsgálták a két eltérő eljárással és szemcsemérettel, valamint három morfológiával létrejött granulátumok fizikai tulajdonságait, préselhetőségét [82 – 84]. Egy másik aspektus a modellanyagokon végzett kísérletek

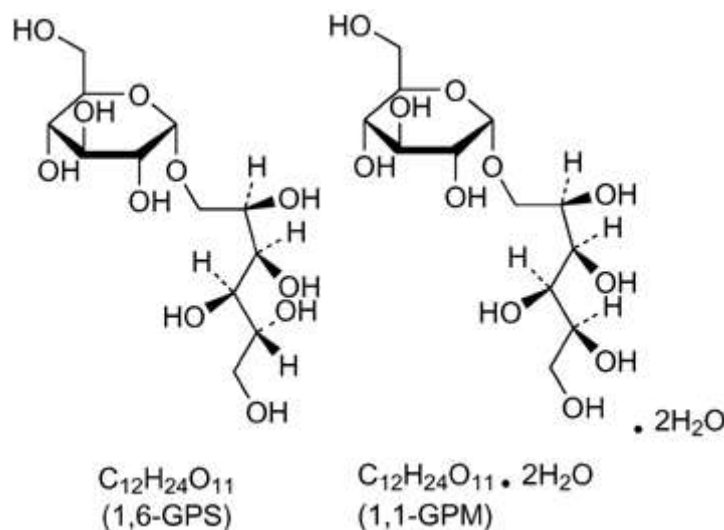
során szerzett tapasztalatok megosztása, mellyel lehetőség nyílik a művelet hatékonyságának valamint a termék minőségének javítására [85 – 89].

1.1.3. IZOMALT, MINT SEGÉDANYAG A GYÓGYSZERTECHNOLÓGIÁBAN

Az izomalt egy olyan új, a gyógyszertechnológiában még kevésbé elterjedt segédanyag, mely hivatalos a jelenleg érvényben lévő magyar, az európai és az amerikai gyógyszerkönyvben egyaránt. Ajánlott alkalmazási területe az orális-perorális adagolású szilárd gyógyszerformák.

1.1.3.1. Az izomalt szerkezete, előállítása

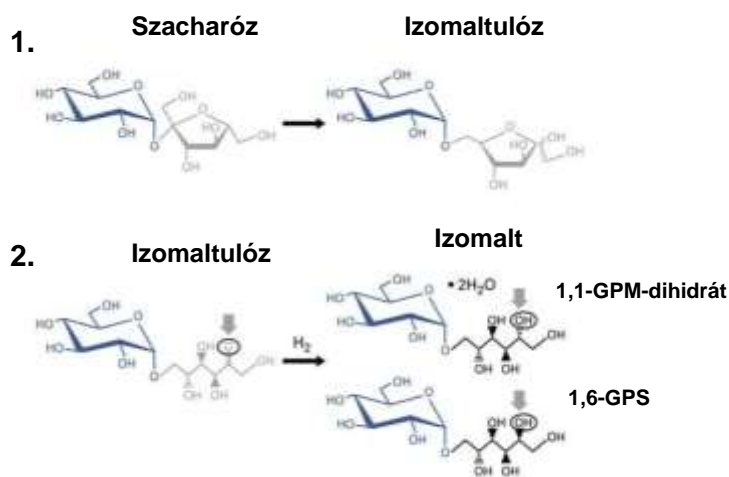
Az izomalt főként két diszacharid keverékkristálya. A két diszacharid a 6-*O*- α -D-glukopiranozil-D-szorbitol (1,6-GPS) valamint az 1-*O*- α -D-glukopiranozil-D-mannitol (1,1-GPM) (**10. ábra**).



10. ábra Az izomalt alegységeinek kémiai szerkezete [90].

Előállítása két lépésben történik, melynek kiindulási anyaga a szacharóz (**11. ábra**). Az első lépésben egy enzimatis transzglukozidáció történik, melynek során a

szacharózból egy diszacharid, a 6-O- α -D-glukopiranozil fruktóz (izomaltulóz) képződik. Az előállítás második lépésében az izomaltulóz katalitikus hidrogénezésen esik át, melynek során az alábbi sztereoisomerek képződnek ekvimoláris mennyiségben: 1-O- α -D- glukopiranozil-D-mannitol dihidrát (1,1-GPM dihidrát) és 6-O- α -D-glukopiranozil-D-szorbitol (1,6-GPS). A GPS/GPM arány a termékben átkristályosítással változtatható. Ennek megfelelően a piacon 1:1 illetve 3:1 GPS/GPM arányú izomaltot találunk, melyek fizikai tulajdonságuk alapján, az oldékonyságuk illetve kristályvíz-tartalmuk szerint különíthetők el. A 3:1 arány frakcionált kristályosítással érhető el. Megjegyzendő azonban az a tény, hogy tisztán kristályos izomalt nem elérhető.



11. ábra Az izomalt előállítása [92].

A hidrogénezett izomaltulózt eltérő technológiai lépéseknek alávetve – őrlés, szitálás, agglomerálás – többféle gyógyszerforma kialakításához alkalmas segédanyagot kapunk, melyek segítségünkre lehetnek hatóanyagok közvetlen prézelésénél, granulálásánál valamint kapszulatöltésnél és bevonásnál egyaránt. A BENEOPalatinit által forgalmazott agglomerált izomaltot például közvetlen prézelésre, az őrlött izomaltot többek között nedves granulálásra fejlesztették ki. A **3. táblázatban** az izomalt típusai és annak néhány tulajdonsága, felhasználási lehetőségei tekinthetők meg, a **12. ábrán** pedig az egyes izomalt típusok pásztázó elektronmikroszkópos felvételei láthatók. Az

általam vizsgált galenIQ 801 segédanyag 3:1 GPS/GPM arányú izomalt, melyet a frakcionált kristályosítás után őrlnek, majd szitálnak [90 – 93].

3. táblázat Kereskedelmi forgalomban levő izomalt típusok, fontosabb tulajdonságaik, alkalmazásuk [92].

Osztály	720	721	800	801	810
<i>Előállítás</i>	agglomerálás	agglomerálás	őrlés	őrlés	őrlés
<i>GPS:GPM arány</i>	1:1	3:1	1:1	3:1	1:1
<i>Vízoldékonyság 20°C-on (g/100g)</i>	25	42	25	42	25
<i>Alkalmazási terület</i>	Közvetlen préseles	Közvetlen préseles	Nedves granulálás	Nedves granulálás	Nedves granulálás

Osztály	960	980	981	990
<i>Előállítás</i>	szitálás	szitálás	szitálás	szitálás
<i>GPS:GPM arány</i>	1:1	1:1	3:1	1:1
<i>Vízoldékonyság 20°C-on (g/100g)</i>	25	25	42	25
<i>Alkalmazási terület</i>	Kapszula töltés	Inert pelletmag	Üst-bevonás	Cukorkák előállítása

1.1.3.2. Az izomalt fizikai, kémiai és fiziológiás tulajdonságai

Az izomalt fehér vagy csaknem fehér por, illetve szemcsék halmaza. Vízen bőségesen, etanolban gyakorlatilag nem oldódik [94 – 96]. Előnye más cukrokkal szemben, hogy alacsony a higroszkopicitása, emellett egységes morfológia, nagy oldódási potenciál is jellemző a segédanyagra [97].

Az izomalt stabil, ellenáll a hőmérséklet, savak valamint mikrobiológiai ágensek bontó hatásának. Nem redukáló, az ebből következő inkompatibilitás jelensége nem lép fel az izomaltot tartalmazó formuláknál (például Maillard-reakció aminosavakkal).

Cukormentes, alacsony a glikémiás indexe, kariosztatikus, nem állati eredetű. Édesítő értéke a szacharóz édesítő értékének 50–60%-a. Az izomalttal formulált gyógyszert a cukorbetegségben illetve laktózérzékenységben szenvedő betegek is bevehetik [92].

1.1.3.3. Izomalt gyógyszer technológiai alkalmazhatóságának vizsgálata

Az izomalt a poliolo (mono- és diszacharid alkoholok) csoportjába tartozik. A poliolo, mint töltő- illetve kötőanyagok alkalmazása közvetlen préseléshez széles irodalmi háttérrel bír [97 – 101]. Az izomalt gyógyszer technológiai segédanyagként való alkalmazása még kevésbé ismert és elterjed, annak ellenére, hogy szerepel a jelenleg hatályban lévő gyógyszerkönyvekben.

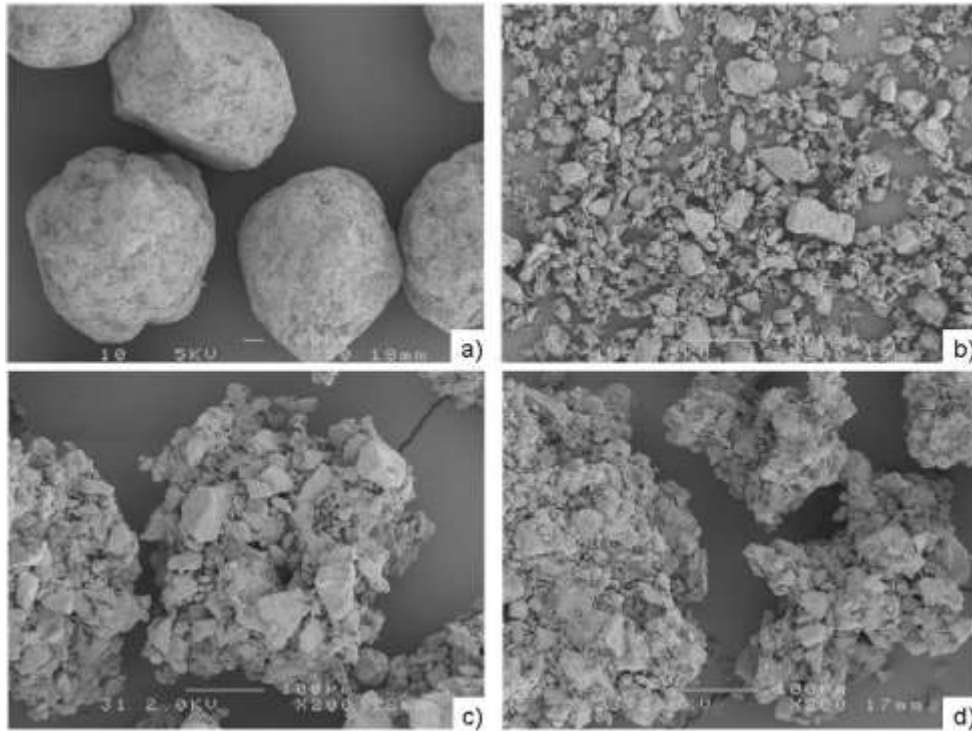
Alkalmas többek között tabletták, kapszulák előállítására, bevonat készítésére, granulálásra, édesítőszerként, töltőanyagként. Bukkális gyógyszerforma előállítására is alkalmas az elhanyagolható oldáshője, íze miatt. Az élelmiszeripar diabetikus készítmények édesítésére használja – cukorkák, cukormentes rágógumik, stb. előállításánál.

Közvetlen préselés

Ndindayino és mtsai (1999) eltérő részecskeméretű izomalt típusok préselhetőségét vizsgálták. Az általuk vizsgált típusok közül a nagyobb részecskeméretű (0.2 – 0.6 mm) izomalt típusok bizonyultak alkalmasnak közvetlen

préseléshez, bár glidáns és lubrikáns anyagok alkalmazása a rendszerben elengedhetetlennek bizonyult. A tabletták fizikai tulajdonságai az izomalt alacsony higroszkopicitásának köszönhetően fél éves tárolás után az eltérő páratartalmak mellett sem változtak jelentősen [102]. Gabrielsson és mtsai közvetlen préseléses kísérleteikben más segédanyagok mellett a közvetlen préseléshez gyártott izomalt is szerepelt [103, 104]. Vicoso és mtsai (2009) munkájukban említik az izomaltot, mint poliol-szuperdezintegráns kombináció lehetséges tagját, mely elősegíti rossz oldékonysággal bíró hatóanyagok kioldódását [105].

Bolhuis és mtsai (2009) közvetlen préselésre alkalmas polioloikat, többek között izomaltot vizsgáltak, melynek során kiderült, hogy a közvetlen préseléshez használatos izomalt megfelelő préselhetőséggel és alacsony lubrikáns szenzitivitással bír. Az alacsony higroszkopicitás és alacsony kalaposodási készség miatt az izomalt megfelelő segédanyagként bizonyult közvetlen préseléshez [100]. Emellett újabb, agglomerált típusú izomalt préselési tulajdonságait és lubrikáns szenzitivitását hasonlították össze szitált és őrölt izomaltéval. Vizsgálataik azt mutatják, hogy a szitált izomalt kitűnő folyási tulajdonsággal bír, de a kötések létrejöttéhez szükséges felület kicsi. A szitált izomalt őrlésével az összfelület nő, ami a préselhetőség nagyfokú javulásához vezet, de a folyása nem megfelelő, így közvetlen préseléshez nem alkalmazható töltő- illetve kötőanyagként. Fluid ágyas agglomerálásával azonban javul az őrölt izomalt gördülékenysége és lubrikáns érzékenysége is, így a jó préselhetősége kihasználhatóvá válik. Ez a hatás abból adódik, hogy az agglomerátumok a préselés korai szakaszában fragmentációt szenvednek, így nagy felület szabadul fel a kötések létrejöttéhez. Továbbá arra is fény derült, hogy a GPS/GPM arány a préselhetőséget nem befolyásolja jelentősen [101]. De Aguilar és mtsai (2010) nystatin számára formuláltak nyújtott hatóanyag-leadású mukoadhezív orális tablettát, melyben az izomalt ízfedőként és a tablettá oldódását elősegítő anyagként szerepelt [106].



12. ábra A különböző izomalt típusok pásztázó elektronmikroszkópos képe: (a) szitált izomalt, (b) őrölt izomalt, (c) agglomerált izomalt, 720-as típus, (d) agglomerált izomalt, 721-es típus. Nagyítás: (a) 50-szeres, (b)–(d) 200-szoros [101].

Nedves granulálás

Az őrölt izomalt önmagában nem préselhető, de kötő- illetve töltőanyagként a tabletta belső fázisában alkalmazva megfelelő fizikai tulajdonságokat tud biztosítani tabletták számára mind kéreg, mind ragasztott granulátumként. E tulajdonsága kis hatáserősségű hatóanyagok esetében hasznos. Kritikus lépés a hatóanyag egyenletes eloszlása, ami azonban granulálással kivitelezhető. Nagy dózisban alkalmazandó és nehezen préselhető, rossz folyási tulajdonságokkal rendelkező hatóanyagok számára is megkönnyíti a formulálást [107, 108].

Inert pelletek

A szitált izomalt inert pelletmagként alkalmazható. Felületére számos hatóanyag rétegezhető, további bevonási lépésekkel lehetőség nyílik a hatóanyag-leadás módosítására is. Kállai és mtsai (2010) azt vizsgálták, hogy a szitált izomalt szemcsék alkalmasak-e inert pelletmagként hatóanyagok szervezetbe vitelére, továbbá

összehasonlították az általánosan elterjedt cukorból, illetve mikrokristályos cellulózból felépülő inert pelletmagokkal [109].

Olvadék extrúzió

Irodalmi adatok bizonyítják, hogy az izomalt 145 és 150°C-os hőmérséklettartományban olvad, azonban ekkora hő hatására még nem szenved bomlást [110]. Önmagában vagy más arra alkalmas segédanyaggal kombinálva megfelelő hordozórendszert biztosít olvadék-extrúzióhoz [111].

Ndindayino és mtsai (2002) az izomaltot olvadék-extrúziós eljárásnak vetették alá préselés előtt, növelve ezzel a segédanyag préselhetőségét, a kapott tabletták szilárdságát. A művelet során amorfizálták a kristályos szerkezetű izomaltot, mely jobb tablettázási tulajdonságokat mutatott, mint a kezeletlen forma. Az extrudált amorf izomalt a levegő nedvességtartalmának hatására a tárolás során visszaalakult stabil kristályos szerkezetűvé, befolyásolva ezzel annak folyási és préselhetőségi tulajdonságait felhívván a figyelmet arra, hogy az amorf – kristályos módosulat átalakulásai igen fontosak a formulálás szempontjából [27].

1.1.4. KÍSÉRLETTERVEZÉS ALKALMAZÁSA A FORMULÁLÁSBAN

A kísérlettervezés egy hatékony eljárás a kísérletek megtervezésére és elemzésére úgy, hogy a kapott adatok valós és objektív konklúziók levonását tegyék lehetővé. A kísérletterv egy olyan terv, mely tartalmazza a részletes beállításokat és sorrendet. Ennek még a kísérletek elvégzése előtt rendelkezésre kell állnia. Általános célja, hogy maximalizálja a kísérlettel elérhető információt. Segítségével az összes lehetséges beállítás kipróbálása helyett bizonyos, lehetőleg kisszámú kísérleti beállítás mellett vizsgálható az elért minőség, az eredmények alapján a helyes gyártási beállításra lehet következtetni. Az elvégzendő kísérleteket úgy kell megtervezni, hogy minimális költséggel és idővel a lehető legtöbb információhoz jussunk.

A faktoriális kísérlettervezés során több független változót jelölünk ki, melyek termék minőségére gyakorolt hatását kívánjuk vizsgálni. A faktorok az eredményt meghatározó tényezők, beállított értékei a faktorszintek. A kísérlet fogja eldönteni, hogy a választott faktorok ténylegesen hatnak-e a termék minőségére, és ha igen, milyen irányban és mértékben. Ha a faktorszint beállítások összes lehetséges kombinációjára végrehajtjuk a kísérletet, teljes faktoriális kísérlettervről beszélünk, de lehetőségünk van csak bizonyos szintbeállításokat vizsgálni, ekkor részleges faktoriális kísérlettervet állítunk össze. Ez akkor célszerű, ha sok faktor hatását kívánjuk vizsgálni.

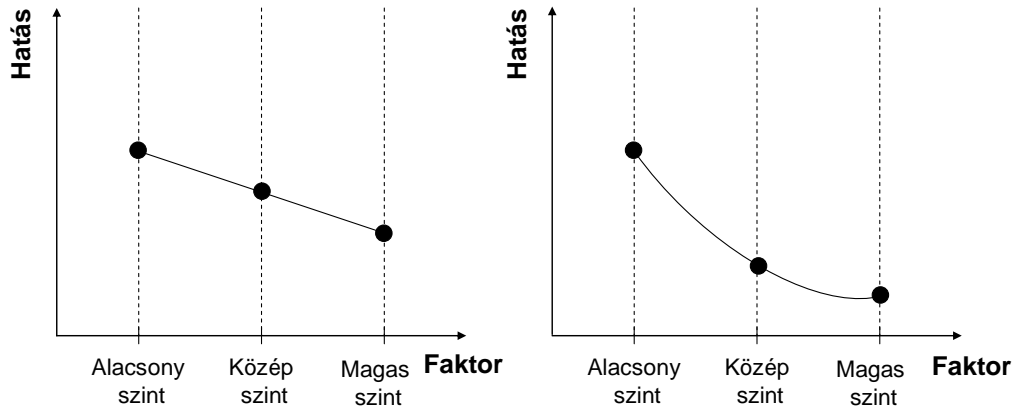
A kísérlettervezés lépései az alábbiak:

1. Faktorok meghatározása;
2. Válaszok meghatározása;
3. Faktorszintek számának meghatározása;
4. Faktorszintek nagyságának meghatározása;
5. Szintkombinációk beállítása;
6. Véletlen sorrend felállítása (randomizálás).

A randomizálásra azért van szükség, mert a véletlen sorrend felállításával kiküszöbölhetőek a szisztematikus hibák, valamint a fel nem ismert vagy nem befolyásoló faktorok által okozott hibák.

A faktorszintek számának kiválasztása többféle hatás vizsgálatára teremt lehetőséget. Két faktorszinttel például lineáris hatás, három szinttel kvadratikussá tanulmányozható. A szintek számának növelése tetszőleges, csak a kutató múlik,

azonban a szintek számának növelésével az elvégzendő kísérletek száma is hatványozottan emelkedik. Az esetek többségében két szint is elegendő a nemlineáris hatások felderítésére, bár némi kiegészítés, például egy középpont beiktatása elengedhetetlen ahhoz, hogy a kapott eredmény ne legyen félrevezető (**13. ábra**).

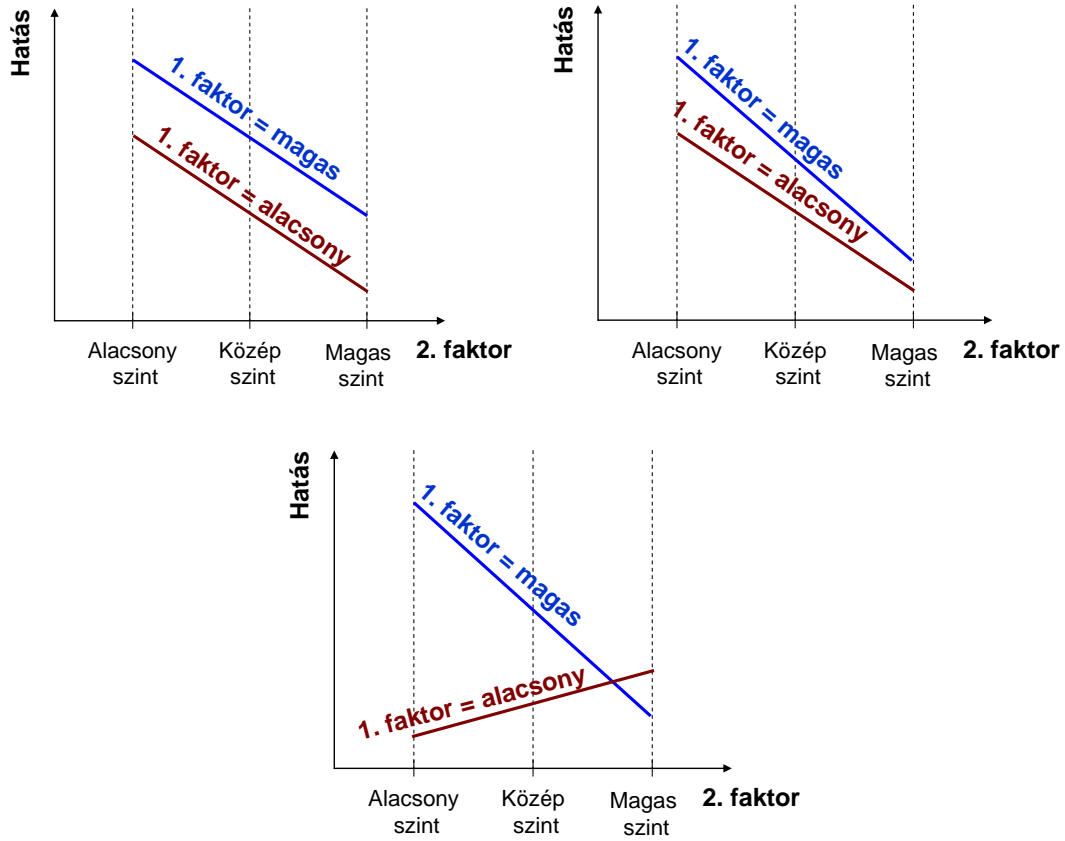


13. ábra Választott faktor lineáris illetve nem lineáris hatása a vizsgált paraméterre. A bal oldalon látható, hogy a két változó közé beiktatott középpont hatására is egyenes marad a két szélső értéket összekötő vonal, míg a jobb oldali ábrán a középpont a hatás nem lineáris mivoltát jelzi [112].

A faktorok a legritkább esetben hatnak egymástól függetlenül. Ez azt jelenti, hogy az egyik hatás beállításának változtatása után a másik hatás is megváltozhat. A kölcsönhatások jellegét a **14. ábra** mutatja be. Az első esetben (balra fent) nem tapasztalható kölcsönhatás a két független változó között – az egyik faktor hatása a másik faktor alacsony, közép és magas szintjén is azonos mértékű. A második esetben (jobbra fent) gyenge kölcsönhatás, míg a harmadik esetben (középen alul) erős kölcsönhatás lép fel a két vizsgált változó között. Háromváltozós kísérlettervben a három hatás esetén a két faktor közötti lehetséges interakciókon kívül a három faktor együttes hatását is figyelembe kell venni, bár általában a többszörös hatások elhanyagolhatók.

Az egyes faktorok önálló hatása valamint a faktorok között fellépő interakciók elhanyagolhatósága statisztikailag a t-próbával vizsgálható. A t-próbával megadható az adott hatás együtthatójának különbözősége a nullától, tehát hogy az eltérés nem csak a

véletlen hibából adódik, hanem abból, hogy a választott faktor valóban megváltoztatja a válasz paramétert [112 – 114].



14. ábra A két faktor közötti interakció három esete [112].

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkám az izomalt, mint új segédanyag alkalmazhatóságának kutatására irányult modell hatóanyagot tartalmazó granulátum és tablettá előállítására céljából.

- Örölt izomalt alkalmazása nedves granulálás műveletéhez.
- Nem megfelelő préselési tulajdonságokkal rendelkező modell hatóanyag – paracetamol – préselhetőségének tanulmányozása izomalt segédanyag jelenlétében. Örölt izomalt szerepének tanulmányozása tablettázás során.
- Az előállított granulátumok vizsgálata, valamint azok tablettázhatóságának vizsgálata (tablettázás folyamata, préselt tabletták tulajdonságai).
- A formulálást illetve a gyógyszerforma (granulátum, tablettá) tulajdonságait befolyásoló tényezők feltárása statisztikai elemzéssel. A kísérleti paraméterek hatásának vizsgálata – hatóanyag és segédanyag aránya a formulában, keverés sebessége granulálás során, granuláló folyadék minősége – az előállított granulátumok, majd belőlük préselt tabletták tulajdonságaira.
- Az eredmények értékeléséből nyert tapasztalatok alapján optimális összetétel megjelölése, mely paracetamol tartalmú, bevonattal nem rendelkező tablettá közepüzemi méretnövelésének kiinduló pontja lehet.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. ANYAGOK

3.1.1. Modell hatóanyag

Modell hatóanyagként a paracetamolra (acetaminofen) esett a választásom. A paracetamol kémiai szerkezete alapján a para-aminophenol-származékok közé sorolható. Adagolása egyszeri dózisban 325-1000 mg, maximális napi adagja 4 g, gyerekeknek az egyszeri dózis 40-480 mg [115, 116]. A paracetamol fehér, szagtalan, keserű ízű, kristályos por. Vízen mérsékelten, alkáli lúgokban fenolátképződés közben oldódik, de lúgos közegben gyorsan oxidálódik. Alkoholban jól oldódik. A fenolos hidroxilcsoport gyenge savi karaktere következtében a vegyület a gyomor-bélrendszerben nem-ionizált formában található, így viszonylag alacsony lipofilitása ellenére ($\log K_{HA}$ 9.63; $\log P$ 0.31) a per os készítményekből jól felszívódik. Olvadáspontja 168 – 171 °C [117, 118].

A paracetamol tulajdonságai – az adagolás módja, a dózis illetve az anyag fizikai jellemzői – a formulálás szempontjából is igen fontosak. A hatóanyag széles körben alkalmazandó a mindennapjainkban gyakorta fellépő tünetek, mint a fejfájás, láz enyhítésére [115]. Régóta ismert tény, hogy a hatóanyag préselhetősége nem megfelelő, alacsony plasztikus deformációra képes [119 – 121]. Számos irodalom foglalkozik paracetamol hatóanyag feldolgozhatóságának javításával. Adagolásából és az alkalmazás helyéből adódik, hogy a hatóanyagot tablettává érdemes préselni. Ehhez az irodalomban többféle megoldás is megjelent.

A szakirodalomban számos olyan törekvés található, amely a paracetamol préselhetőségének javítását a kristályszerkezet megváltoztatásával próbálja véghezvinni [122 – 134], bár ezen módszerek kivitelezése ipari méretben még nem megoldott. A piacon elérhető paracetamol rossz préselési tulajdonságai miatt számos irodalomban modell hatóanyagként szerepel, mert ezzel bizonyítható a kutatók által hipotézisként felállított rendszerek és technológiák megfelelősége [7, 28, 135 – 138].

3.1.2. Segédanyagok

A készítmény formulálásához az alábbi anyagok kerültek felhasználásra:

- *Izomalt* (BENEO - Palatinit, Mannheim, Németország)
- *Polivinil-pirrolidon: Kollidon 30* (BASF, Ludwigshafen, Németország)
- *Kroszpovidon: Kollidon CL* (BASF, Ludwigshafen, Németország)
- *Magnézium-sztearát* (REANAL, Budapest, Magyarország)

A polivinil-pirrolidon (Kollidon 30) vinil-pirrolidon monomerekből épül fel. A 30-as szám a polimer molekulatömegére utal. Fehér, vagy sárgásfehér por. Vízen és egyéb oldószerekben – például etanolban, ecetsavban, trietanolaminban – egyaránt oldódik. Alkalmazható kötőanyagként közvetlen préselésnél, nedves valamint száraz granulálásnál egyaránt (2 – 5 w/w%).

A kroszpovidon (Kollidon CL) vízben nem oldódó, keresztkötéseket tartalmazó polivinil-pirrolidon. Fehér, vagy csaknem fehér por, porózus struktúrájú, nagy felülettel rendelkezik. Oldószerral történő érintkezésekor gél képzése nélkül duzzad. Kitűnő a stabilitása kész gyógyszerformákban. Tabletták, granulátumok és keményszelatin kapszulák szétesésének elősegítésére alkalmazzák [139].

Lubrikánsként magnézium-sztearátot alkalmaztam.

3.1.3. Oldószerek

A kísérletekhez Ph. Eur. minőségű demineralizált vizet használtam.

3.2. MÓDSZEREK

3.2.1. Granuláló folyadék készítése

Három különböző granuláló folyadékot használtam a 27 féle granulátum elkészítéséhez. 9 összetételhez demineralizált vizet alkalmaztam, 9-hez polivinil-pirrolidon (Kollidon 30) 2,5 w/w%-os demineralizált vizes oldatát, 9-hez pedig polivinil-pirrolidon (Kollidon 30) 5 w/w%-os demineralizált vizes oldatát. A 2,5 és 5 w/w%-os polivinil-pirrolidon oldat készítésénél a demineralizált vízhez adagoltam a kimért mennyiségű polivinil-pirrolidont mágneses keverőn történő kevertetés mellett.

3.2.2. Granulátum készítése

A granulálás műveletét Stephan UMC-5 nagysebességű keverő berendezésben végeztem 500 g mennyiségben. Az első lépésben a hatóanyagot és az izomaltot homogenizáltam. Második lépésben porlasztással adagoltam a granuláló folyadékot a keverés alatt álló elegyhez. A préslevegő nyomása 1 bar volt, a porlasztófej átmérője 0,8 mm. Az adagolás perisztaltikus pumpa segítségével történt, melynek sebessége 80 rpm volt. A granulálás folyamatát organoleptikusan vizsgáltam. A 27 tétel granulálásánál az első gyártásnál használt folyadékmennyiséget vettem figyelembe. Elsőként az 5:3 hatóanyag-izomalt arányú keverék 2,5%-os PVP oldattal történő granulálását végeztem el 1500 rpm keverési sebesség mellett, a felhasznált granuláló folyadék mennyisége 40 g volt. A 2,5%-os PVP oldattal készült granulátumból préselt tabletták PVP-tartalma a számított bemérés szerint 0,2%, az 5%-os PVP oldattal készült granulátumból préselt tablettáké pedig 0,4%. Ezután az anyag regranulálása következett, melyet Erweka oszcilláló regranuláló berendezésben, 630 µm fonaltávolságú szitán végeztem. Végül a granulátumot szárítószekrényben szárítottam, 24 órán keresztül 40°C-on.

3.2.3. Granulátumok vizsgálata

3.2.3.1. Gördülékenység vizsgálata

A vizsgált anyagok gördülékenységét száraz tölcsér és stopperóra segítségével mértem Ph. Eur. szerint. Granulátumonként három párhuzamos mérést végeztem. 50 g átfolyási idejét mértem, az eredményeket 100 g anyagra vonatkoztatva adtam meg s/100 g-ban. Az eredményeket a **6. táblázat**ban foglaltam össze.

3.2.3.2. Granulátumok csúszóhatárszöge

A granulátumok csúszóhatárszögének mérésénél 50 g mintát helyeztem száraz tölcsérbe, Ph. Eur. szerint. A granulátumok csúszóhatárszögét a tölcsérből kifolyt granulátum halmaz magasságának és sugarának mérésével az alábbi képlet alapján határoztam meg:

$$\tan(\alpha) = \frac{\text{magasság}}{\text{sugár}} \quad (1)$$

Granulátumonként három párhuzamos mérést végeztem. Az eredményeket a **6. táblázat**ban foglaltam össze.

3.2.3.3. Tömöríthetőség

A granulátumok tömöríthetőségét Omron HFCX-A4 számlálóval ellátott STAV 2003 készülékkel Ph. Eur. szerint határoztam meg. Leolvastam a tömörítés előtti látszólagos térfogatot (V_0), majd a megfelelő térfogatot 10, 500 és 1250 leütés után (V_{10} , V_{500} , V_{1250}). Amennyiben az 500 és az 1250 leütés utáni térfogatok közötti különbség nagyobbak bizonyult 2 ml-nél, újabb 1250 ütögetést végeztem. A

tömöríthetőséget a Carr-féle kompresszibilitási index és a Hausner-arány segítségével jellemeztem. Granulátumonként három párhuzamos mérést végeztem.

Az eredmények a **7. táblázat**ban szerepelnek.

$$\rho_b = \frac{m}{V_0} \quad (2)$$

$$\rho_f = \frac{m}{V_{1250}} \quad (3)$$

$$\text{C.I.} = \left(\frac{\rho_f - \rho_b}{\rho_f} \right) \times 100 \quad (4)$$

$$\text{Hausner arány} = \frac{\rho_f}{\rho_b} \quad (5)$$

3.2.3.4. Szemcseméret-eloszlás, átlagos szemcseméret

A granulátumok szemcseméretének eloszlását Retsch vibrációs szitasorozattal vizsgáltam, mely 800, 315, 160, and 63 μm fonalközi távolságú szitákat tartalmazott. A szitálás ideje minden granulátum esetén 5 perc, amplitúdója 2,5 mm, intervalluma 5 s. A vizsgálathoz 50 g-ot használtam minden granulátumból.

Az átlagos szemcseméretet az alábbi egyenlet segítségével számoltam:

$$\bar{d} = \frac{m_1 d_1 + m_2 d_2 + \dots + m_n d_n}{\sum_{i=1}^n m_i} \quad (6)$$

ahol d az adott szita fonalközi távolsága, m az áthullott granulátum tömege [140]. Az eredményeket a **6. táblázat** mutatja be.

3.2.3.5. Granulátumok szárítási vesztesége

A granulátumok szárítási veszteségét Scaltec SMO-01 elektronikus digitális nedvességtartalom mérő készülékkel mértem. Minden méréshez kb. 2 g anyagot

használtam, a szárítás 70°C-on történt, tömegállandóságig. Granulátumonként három párhuzamos mérést végeztem. Az eredményeket a **6. táblázat** szemlélteti.

3.2.4. Granulátumok préselése

A granulátumokat excenteres tablettázógép segítségével préseltem (Diaf TM 20) 10 mm széles, kör alakú, lapos prészszerzővel. A külső fázis minden összetétel esetében 5% szétesést elősegítő anyagot (kroszpovidont) és 1% lubrikánst (magnézium-sztearátot) tartalmazott. A préselést normál légköri viszonyok mellett végeztem (20-22 °C; 45-50% relatív páratartalom). A préselt tabletták tömege 0.300 ± 0.05 g. A tabletták vizsgálatokhoz minden granulátumból 50-50 db tablettát préseltem a 10 és 15 kN préserőn.

3.2.4.1. Tablettázás folyamatának vizsgálata

Az excenteres tablettázógép felső prészszerzője által kifejtett és az alsó bélyegzőre jutó préserőt a prészszerzőkkel elhelyezett kalibrált nyúlásmérők (KMT-LIAS-06-3/350-5E, Kaliber Kft.) segítségével mértem. A felső prészszerző elmozdulásának mérése mágneses szenzorral történt (Limes L2, Kübler GmbH), melynek a felbontása 5 μm és a jeleket 1 μs -onként adja le. A primer tablettapréselési adatokat USB-6210 típusú adatrögzítő és a hozzá tartozó NI-DAQmx 8.3. szoftver (National Instruments Corp.) segítségével vettem fel. Az adatok értékelését MS Excel makroprogram segítségével végeztem. A felső és alsó préserőt és a felső bélyegző elmozdulását 10 egymást követő préselésnél vizsgáltam, minden tétel esetében kétszer, mely préselési ciklusonként 4000 adatpont felvételét jelentette. Az eredményeket a **8. és 9. táblázat** mutatja be.

A felső és alsó prészszerzőn mért erők viszonyából az anyagalmaz lubrikáltságára, az anyagrendszer részecskéi közötti és anyag-matricafal között fellépő súrlódás mértékére következtethetünk. A lubrikációs együtthatót (R) az alsó (F_{lp}) és felső (F_{up}) bélyegzőkön mért maximális erők aránya adja meg. A lubrikációs együttható

egy dimenziómentes arányszám. Értéke minél jobban közelít 1-hez, annál jobb a rendszer lubrikáltsága.

$$R = \frac{F_{lp,max}}{F_{up,max}} \quad (7)$$

A súrlódás leküzdésére befektetett energia a súrlódási munkával fejezhető ki, a

8. egyenlet segítségével számolható:

$$FW = \int_{D_s}^{D_m} (F_{up} - F_{lp}) dD \quad (8),$$

a felső és alsó bélyegzőn mért erők különbségének az elmozdulás (D) szerinti integrálja. Az elmozdulás kiinduló pontja, D_s , az a pont, ahol a bélyegző érintkezésbe lép a préselendő anyaggal. Az elmozdulás végpontja, D_m , az elmozdulás maximumát jelző pont (**4. ábra**). A súrlódási munka mértékegysége a Joule (J).

A préselés során végzett nettó munka (NETW) a plasztikus deformációra és a kötések kialakítására fordított energiát jelenti, az alábbi képlettel számolható:

$$NETW = E_2 - E_3 - FW \quad (9)$$

ahol E_2 a tableta préseléséhez szükséges teljes munkát, E_3 az elasztikus viselkedést jellemző munkát, FW pedig a súrlódási munkát jelöli (**4. ábra**).

A préserő-idő görbe (**5. ábra**) integrálásával az A_1 , A_2 és A_3 területek, valamint a relatív elaszticitási tényező (RE) számolható. Az A_1 terület az erő-idő görbe integráltja a préselési fázisban, az alábbi képlettel számolható:

$$A_1 = \int_0^{t_{max}} F dt \quad (10)$$

ahol t_{max} jelöli azt az időpontot, mikor a felső présszerszám elmozdulása elérte a maximális értéket (D_m). Az A_2 terület az erő-idő görbe t_{max} utáni részének integráltja. Bár az integrálást a végtelen időértékig is elvégezhetjük, felső határának érdemes a t_{max} érték kétszeresét venni ($2t_{max}$).

$$A_2 = \int_{t_{max}}^{2t_{max}} F dt \quad (11)$$

Az A_3 terület az ideálisan elasztikus rendszer erő-idő görbe alatti területe, melyet a préserő kompressziós szakaszának t_{max} értéken átmenő függőleges tengelyre történő

tükrözésével kapunk meg. Reális rendszerek esetében az A_3 terület kisebb az A_1 területnél, mert némi irreverzibilis változás végbemehet a részecskék préselésének korai szakaszában. Az A_3 terület a **12. egyenlettel** számolható:

$$A_3 = A_1 - A_2 \quad (12)$$

A relatív elaszticitási tényezőt az A_3 és A_1 területek viszonya határozza meg a **13. egyenlet** szerint. A teljesen irreverzibilis deformáción áteső rendszerek RE értéke 0-hoz közelít, míg a teljesen elasztikus viselkedésű anyagok RE értéke 100. Reális rendszerek RE értéke 0 és 100 közötti.

$$RE = \left(1 - \frac{A_3}{A_1}\right) \times 100 \quad (13)$$

3.2.5. Tabletták vizsgálata

3.2.5.1. Tabletták vastagsága

A tabletták vastagságát Digimatic Indicator ID C1012CB típusú műszerrel mértem. Mindkét préserőn 10 – 10 tablettá vastagságát mértem.

3.2.5.2. Tabletták tömege

A tabletták tömegének egységességét Sartorius Basic BA 1005 típusú analitikai mérlegen határoztam meg. Az átlagtömeget 10 tablettá tömegéből számoltam minden egyes tételnél és préserőnél. A Ph. Eur. 250 mg feletti tömegű tabletták esetén $\pm 5\%$ -os eltérést enged meg. A tabletták átlagos tömegét illetve az egyedi tömegek átlagtömegtől való eltérését a **10. és 11. táblázat** szemlélteti.

3.2.5.3. Tabletták törési szilárdsága

A tabletták törési szilárdságát Ph. Eur. szerint határoztam meg minden egyes tételnél és préserőnél Erweka TBH 200 típusú törési szilárdság vizsgáló készülék segítségével. A törési szilárdság átlagát 10 tablettára vonatkozóan adtam meg minden egyes tételnél és préserőnél. Az eredményeket a **10. és 11. táblázat** mutatja be.

3.2.5.4. Tabletták szakítószilárdsága

A tabletták szakítószilárdságát az alábbi képlet alapján számoltam ki:

$$\sigma = \frac{2H}{\pi \delta t} \quad (14)$$

ahol H a tabletta törési szilárdsága, δ a tabletta átmérője, t pedig a vastagsága [141]. A tabletta vastagságát Digimatic Indicator ID C1012CB típusú műszerrel, az átmérőt pedig Erweka TBH 200 típusú törési szilárdság vizsgáló készülék segítségével mértem. A szakítószilárdság átlagát 10 tablettára vonatkozóan adtam meg minden egyes tételnél és préserőnél. Az eredményeket a **10. és 11. táblázatban** foglaltam össze.

3.2.5.5. Tabletták kopási vesztesége

A tabletták kopási veszteségét Erweka TAP típusú friabilátorban, Ph. Eur. szerint határoztam meg minden egyes tételnél és préserőnél. Megmértem 20 portalanított tablettá össztömegét analitikai mérlegen (Sartorius Basic BA 1005), majd azokat a készülékbe helyeztem, és 100 fordulat után az ismét portalanított tabletták össztömegét újra lemértem analitikai mérlegen. A tabletták kopási veszteségét a következőképpen számoltam:

$$F_{(\%)} = \frac{m_0 - m_t}{m_0} \times 100 \quad (15)$$

Az eredmények a **10. és 11. táblázatban** szerepelnek.

3.2.5.6. Tabletták szétesési ideje

A tabletták szétesésének idejét Erweka ZT 4 típusú szétesés-vizsgáló készülékben, Ph. Eur. szerint határoztam meg minden egyes tételnél és préserőnél. Mindegyik mérésnél 6 tablettát vizsgáltam. A vizsgálati közeg demineralizált víz volt, hőmérséklete 37 ± 1 °C. A szétesés idejét stopperórával mértem, az eredményt s-ban adtam meg. Az eredmények a **10. és 11. táblázat**ban láthatók.

3.2.5.7. Tabletták törési felületének pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálata

A tabletták törési felületének vizsgálata pásztázó elektronmikroszkóp segítségével történt (JEOL JSM-5600LV). A tabletták felezését Ph. Eur. szerint végeztem.

3.2.6. Faktoriális kísérlettervezés

A paracetamolból és izomaltból felépülő granulátumok és a belőlük préselt tabletták tulajdonságait valamint a préselés folyamatát befolyásoló tényezők hatását 3^3 típusú teljes faktoriális kísérletterv segítségével végeztem. Független változónak a hatóanyag-izomalt arányt (X_1), a granulálás során alkalmazott keverési sebességet (X_2) valamint a granuláló folyadék PVP-tartalmát (X_3) választottam. A független változók szintjeit a **4. táblázat** szemlélteti. (-1) jelképezi a független változó alacsony szintjét, (0) a középszintet, (1) a változó magas szintjét. A kísérleteket a független változók mind a 27 lehetséges kombinációjában elvégeztem. A kísérletterv mátrixát az **5. táblázat** mutatja be.

A válaszok elemzésére a négyzetes módszert választottam, melynek során a válasz paramétert az alábbi polinomiális egyenlettel határoztam meg:

$$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_{11}X_1^2 + b_{22}X_2^2 + b_{33}X_3^2 + b_{12}X_1X_2 + b_{13}X_1X_3 + b_{23}X_2X_3 + b_{123}X_1X_2X_3 \quad (16)$$

ahol Y a válasz paraméter, a a 27 eredmény számtani közepe. A b_1 , b_2 és b_3 a három független változó egyéni hatását jellemzi, b_1 a granulátum hatóanyag-izomalt arányát, b_2 a keverés sebességét, b_3 a granuláló folyadék PVP-tartalmát. A b_{11} , b_{22} és b_{33} az egyes független változókhoz tartozó négyzetes tényező, amely a fő hatás linearitását jellemzi. A b_{12} , b_{13} és b_{23} az egyes független változók között fellépő kölcsönhatások együtthatói, míg a b_{123} a három változó közötti kölcsönhatást jellemző koefficiens.

4. táblázat A kísérlettervben meghatározott független változók és szintjeik.

Független változók	Szintek	-1	0	1
<i>Hatóanyag-izomalt arány</i>				
	X_1	5:1	5:3	1:1
<i>Keverési sebesség</i>	(rpm) X_2	1000	1500	2000
<i>Granuláló folyadék</i>				
<i>PVP-tartalma</i>	(w/w%) X_3	0	2,5	5

Függő változónak a granulátumok esetében a következő tulajdonságokat választottam: gördülékenység, csúszóhatárszög, laza és tömörített halmazsűrűség, Carr-féle kompresszibilitási index, Hausner-arány, átlagos szemcseméret, szárítási veszteség. Tablettapréselés jellemzésekor az alábbi paramétereket vettem figyelembe: lubrikációs együttható, súrlódási valamint nettó munka, relatív elaszticitás. Tabletta tulajdonságok a közül a következőket vizsgáltam: törési szilárdság, szakítószilárdság, kopási veszteség, valamint szétesési idő.

A statisztikai elemzést Design Expert 7.1 szoftverrel végeztem. Az együtthatók szignifikanciáját variancia analízissel (ANOVA) határoztam meg t- és F-próbák elvégzésével.

5. táblázat A kísérletterv mátrixa.

Minta száma	Hatóanyag-izomalt arány	Keverési sebesség	Granuláló folyadék PVP-tartalma
	X₁	X₂	X₃
<i>1</i>	-1	-1	-1
<i>2</i>	0	-1	-1
<i>3</i>	1	-1	-1
<i>4</i>	-1	0	-1
<i>5</i>	0	0	-1
<i>6</i>	1	0	-1
<i>7</i>	-1	1	-1
<i>8</i>	0	1	-1
<i>9</i>	1	1	-1
<i>10</i>	-1	-1	0
<i>11</i>	0	-1	0
<i>12</i>	1	-1	0
<i>13</i>	-1	0	0
<i>14</i>	0	0	0
<i>15</i>	1	0	0
<i>16</i>	-1	1	0
<i>17</i>	0	1	0
<i>18</i>	1	1	0
<i>19</i>	-1	-1	1
<i>20</i>	0	-1	1
<i>21</i>	1	-1	1
<i>22</i>	-1	0	1
<i>23</i>	0	0	1
<i>24</i>	1	0	1
<i>25</i>	-1	1	1
<i>26</i>	0	1	1
<i>27</i>	1	1	1

4. EREDMÉNYEK

4.1. GRANULOMETRIAI EREDMÉNYEK

A granulátum önálló gyógyszerformaként is használható, de az esetek döntő többségében tablettává préselik vagy kapszulába töltik. Ezért a granulátumok vizsgálata alapvető fontosságú a további feldolgozhatóság szempontjából. A **6. és 7. táblázat** mutatja a granulometriai vizsgálatok eredményeit.

A granulátumok laza halmazsűrűsége $0,425 - 0,589 \text{ g/cm}^3$, míg tömörített halmazsűrűsége $0,513$ és $0,752 \text{ g/cm}^3$ közé esik, a Hausner-arány $1,15$ és $1,30$, a Carr-féle kompresszibilitási index 13 és 23 közötti értékeket vesz fel. A gördülékenység értékek $4,0$ és $6,9 \text{ s/100}$ között változnak. A granulátumok csúszóhatárszög értékei $25 - 30^\circ$ közé esnek. A granulátumok szárítási vesztesége $0,54$ és $1,49\%$ közötti, míg az átlagos szemcsemérete $115,7$ és $275,0 \mu\text{m}$ közötti értékeket vesz fel.

6. táblázat A granulometriai vizsgálatok eredményei I.

Minta száma	Száritási veszteség (%)	± S. D.	Gördülékenység (s/100g)	± S. D.	α (°)	± S. D.	\bar{d} (μm)	± S. D.
<i>1</i>	0,56	0,029	6,3	0,23	29	0,4	194,4	9,81
<i>2</i>	1,05	0,035	6,9	0,46	28	0,3	247,6	7,73
<i>3</i>	1,42	0,035	4,0	0,00	25	0,7	209,5	8,24
<i>4</i>	0,54	0,010	5,9	0,23	29	1,2	150,7	7,33
<i>5</i>	1,02	0,055	6,3	0,23	29	0,6	223,6	9,13
<i>6</i>	1,32	0,021	6,1	0,23	27	0,6	236,9	6,55
<i>7</i>	0,54	0,029	6,4	0,40	30	1,7	148,5	5,32
<i>8</i>	1,07	0,010	5,7	0,23	28	0,9	189,4	6,75
<i>9</i>	1,35	0,021	4,4	0,00	26	0,7	190,1	5,48
<i>10</i>	0,56	0,029	6,1	0,23	28	0,8	261,8	7,42
<i>11</i>	1,06	0,038	6,3	0,61	26	0,9	215,9	6,81
<i>12</i>	1,45	0,015	5,7	0,23	25	0,9	198,2	6,51
<i>13</i>	0,55	0,035	5,9	0,23	28	0,5	229,6	8,12
<i>14</i>	1,08	0,021	5,9	0,61	28	0,4	247,6	13,16
<i>15</i>	1,42	0,010	6,5	0,23	29	1,7	115,7	9,23
<i>16</i>	0,57	0,012	5,2	0,40	28	0,8	176,5	9,28
<i>17</i>	1,14	0,038	4,9	0,61	25	0,7	187,6	6,72
<i>18</i>	1,44	0,015	4,1	0,23	25	0,5	155,4	6,15
<i>19</i>	0,58	0,021	5,9	0,23	27	1,2	138,0	5,42
<i>20</i>	1,18	0,045	6,5	0,23	28	0,3	207,7	6,13
<i>21</i>	1,48	0,006	6,3	0,23	27	0,9	256,6	8,92
<i>22</i>	0,59	0,040	5,2	0,40	26	1,6	145,8	6,63
<i>23</i>	1,13	0,083	5,5	0,23	27	0,8	178,7	5,48
<i>24</i>	1,42	0,036	6,7	0,46	27	1,0	275,0	9,12
<i>25</i>	0,57	0,027	5,3	0,23	28	1,4	127,3	7,08
<i>26</i>	1,15	0,023	4,1	0,23	26	0,7	157,6	6,54
<i>27</i>	1,49	0,029	5,5	0,23	26	1,6	214,8	7,14

7. táblázat A granulometriai vizsgálatok eredményei II.

Minta száma	ρ_0 (g/cm³)	\pm S. D.	ρ_t (g/cm³)	\pm S. D.	Hausner- arány	\pm S. D.	C.I. (%)	\pm S. D.
<i>1</i>	0,463	0,0022	0,533	0,0016	1,22	0,009	18	0,6
<i>2</i>	0,554	0,0035	0,651	0,0025	1,18	0,012	15	0,9
<i>3</i>	0,589	0,0020	0,752	0,0057	1,28	0,006	22	0,4
<i>4</i>	0,447	0,0012	0,524	0,0027	1,17	0,009	15	0,7
<i>5</i>	0,542	0,0034	0,628	0,0023	1,16	0,003	14	0,2
<i>6</i>	0,579	0,0039	0,683	0,0071	1,18	0,006	15	0,4
<i>7</i>	0,430	0,0021	0,513	0,0026	1,19	0,003	16	0,2
<i>8</i>	0,533	0,0016	0,634	0,0062	1,19	0,008	16	0,6
<i>9</i>	0,577	0,0076	0,690	0,0048	1,20	0,010	16	0,7
<i>10</i>	0,526	0,0000	0,633	0,0040	1,20	0,008	17	0,5
<i>11</i>	0,531	0,0043	0,647	0,0048	1,22	0,003	18	0,2
<i>12</i>	0,523	0,0113	0,644	0,0095	1,23	0,010	19	0,7
<i>13</i>	0,503	0,0076	0,615	0,0043	1,22	0,012	18	0,8
<i>14</i>	0,563	0,0227	0,617	0,0258	1,19	0,011	16	0,8
<i>15</i>	0,521	0,0054	0,668	0,0068	1,29	0,011	22	0,7
<i>16</i>	0,476	0,0045	0,598	0,0041	1,25	0,006	20	0,4
<i>17</i>	0,547	0,0107	0,665	0,0067	1,22	0,016	18	1,1
<i>18</i>	0,543	0,0045	0,673	0,0105	1,24	0,020	19	1,3
<i>19</i>	0,425	0,0075	0,547	0,0046	1,29	0,014	22	0,8
<i>20</i>	0,481	0,0046	0,593	0,0040	1,23	0,006	19	0,4
<i>21</i>	0,532	0,0192	0,636	0,0047	1,19	0,004	16	2,8
<i>22</i>	0,427	0,0098	0,557	0,0089	1,30	0,030	23	1,8
<i>23</i>	0,498	0,0025	0,609	0,0021	1,22	0,007	18	0,5
<i>24</i>	0,554	0,0035	0,647	0,0024	1,17	0,006	14	0,5
<i>25</i>	0,430	0,0129	0,554	0,0071	1,28	0,027	22	1,6
<i>26</i>	0,505	0,0044	0,626	0,0060	1,24	0,004	19	0,3
<i>27</i>	0,551	0,0035	0,636	0,0047	1,15	0,001	13	0,1

4.2. TABLETTÁZÁS MŰVELETÉNEK JELLEMZŐI

A 3³ kísérletterv 27 féle kombinációjával előállított granulátumokat 10 és 15 kN-nal is lepréltem. A tablettázás műveletét leíró jellemzők a **8. és 9. táblázatban** olvashatók.

10 kN préserőnél a lubrikációs együttható értékei 0,7311-től 1,000-ig terjednek. A súrlódási munka legkisebb értéke 0 J, a legnagyobb 2,5213 J. A nettó munka értékei 1,4270 J és 2,9675 J közöttiek. A relatív elaszticitás értékek 55,70-71,14% között mozognak.

15 kN préserőnél a lubrikációs együttható értékek 0,8222-0,9994 közöttiek. A súrlódási munka 0,0005 J-től 3,2619 J-ig terjed, míg a nettó munka 1,1565 J-től 3,6738 J-ig. A relatív elaszticitás 65,57% és 80,81% között mozog.

8. táblázat A tablettázás műveletét leíró jellemzők 10 kN préselő alkalmazása mellett.

10 kN	R	FW	NETW	RE
		(J)	(J)	(%)
<i>1</i>	0,7498	2,4646	2,5564	58,39
<i>2</i>	0,7956	1,5992	2,3920	60,11
<i>3</i>	0,8279	1,1500	2,1605	62,52
<i>4</i>	0,7311	2,5213	2,8470	57,91
<i>5</i>	0,8059	1,4285	1,9634	61,13
<i>6</i>	0,8189	1,1475	2,1407	60,59
<i>7</i>	0,7585	2,3582	2,6426	57,38
<i>8</i>	0,7949	1,6448	2,1130	60,57
<i>9</i>	0,8026	1,2851	2,0509	60,78
<i>10</i>	0,9853	0,0003	1,7385	69,82
<i>11</i>	0,9469	0,0589	2,3756	70,49
<i>12</i>	0,9945	0,0055	2,4100	71,06
<i>13</i>	0,7467	1,7615	2,4388	58,33
<i>14</i>	0,9314	0,0597	1,5768	70,31
<i>15</i>	1,0000	0,0024	2,6340	68,08
<i>16</i>	0,7486	2,0205	2,5447	57,88
<i>17</i>	0,9788	0,0008	2,3356	70,08
<i>18</i>	1,0000	0,0012	1,4270	71,14
<i>19</i>	1,0000	0,0004	1,7312	64,24
<i>20</i>	0,9600	0,0081	1,5263	68,78
<i>21</i>	0,9913	0,0013	2,4047	70,41
<i>22</i>	0,7342	2,2193	2,9675	55,70
<i>23</i>	0,9580	0,0001	2,3397	69,27
<i>24</i>	1,0000	0,0017	2,0336	67,84
<i>25</i>	1,0000	0,0000	1,8738	64,07
<i>26</i>	0,9632	0,0061	1,8629	70,31
<i>27</i>	0,9575	0,0105	2,1637	66,77

9. táblázat A tablettázás műveletét leíró jellemzők 15 kN préserő alkalmazása mellett.

15 kN	R	FW	NETW	RE
		(J)	(J)	(%)
<i>1</i>	0,8224	3,2619	3,6738	66,47
<i>2</i>	0,8708	1,8291	2,9735	67,13
<i>3</i>	0,8813	1,8498	3,3871	69,37
<i>4</i>	0,8222	3,2191	3,5360	65,64
<i>5</i>	0,8749	1,9862	2,5531	69,35
<i>6</i>	0,8914	1,5973	2,8847	69,60
<i>7</i>	0,8352	3,0500	2,8762	66,48
<i>8</i>	0,8757	1,9629	3,2009	67,20
<i>9</i>	0,8759	1,6454	2,8188	67,69
<i>10</i>	0,9503	0,0153	2,0227	75,83
<i>11</i>	0,9345	0,0663	1,8386	80,05
<i>12</i>	0,9691	0,0057	2,6504	75,53
<i>13</i>	0,8429	2,2294	3,1916	65,57
<i>14</i>	0,9214	0,1270	1,1565	74,74
<i>15</i>	0,9843	0,0009	3,1364	80,14
<i>16</i>	0,7700	2,7715	3,4388	67,08
<i>17</i>	0,9503	0,0175	2,3385	76,96
<i>18</i>	0,9994	0,0010	2,8655	80,39
<i>19</i>	0,9771	0,0005	2,1801	74,39
<i>20</i>	0,9421	0,0285	1,4672	73,76
<i>21</i>	0,9597	0,0136	1,7541	80,81
<i>22</i>	0,8443	2,9463	3,0740	66,22
<i>23</i>	0,9680	0,0034	2,7128	79,49
<i>24</i>	0,9844	0,0035	2,6703	78,49
<i>25</i>	0,9727	0,0005	1,7478	74,72
<i>26</i>	0,9587	0,0160	3,5264	79,89
<i>27</i>	0,9384	0,0552	2,8505	73,89

4.3. TABLETTA TULAJDONSÁGOK

A préselt tabletták tulajdonságait a **10. és 11. táblázat** szemlélteti. A 10 kN-nal préselt tabletták törési szilárdsága 20,3 és 85,1 N közötti, szakítószilárdsága pedig 0,3927 és 1,7027 kg/cm² közötti értékeket vett fel. A tabletták kopási vesztesége 0,46 és 3,56% között, míg szétesési ideje 14 és 261 s között változott.

15 kN préserőnél a tabletták törési szilárdsága 34,8 és 109,9 N között, szakítószilárdsága 0,6579 és 2,2090 kg/cm² között változik. A tabletták kopási vesztesége 0,49 – 4,78%-ig terjed, az 1-es, 4-es illetve 7-es tétel préselésénél kalaposodás, lemezesedés jelensége lépett fel. A tabletták szétesési ideje 17 s és 463 s között mozgott.

10. táblázat Tabletta vizsgálatok eredményei I.: 10 kN-nal préselt tabletták.

10 kN	$m_{\text{átl}}$ (g)	e_{min} (%)	e_{max} (%)	H (N)	\pm S. D.	σ (kg/cm ²)	\pm S. D.	F(%) (%)	Szételési
									idő (s)
1	0,300	-0,6	+0,6	30,6	3,77	0,5580	0,06768	2,66	17
2	0,300	-1,7	+0,6	21,7	2,91	0,4028	0,10191	2,40	26
3	0,291	-0,6	+0,8	35,8	4,52	0,7107	0,09135	0,98	34
4	0,300	-0,6	+0,7	26,3	3,86	0,4767	0,06914	3,56	14
5	0,289	-0,7	+0,8	21,8	3,29	0,4266	0,06697	2,55	17
6	0,296	-0,6	+0,7	20,3	2,83	0,3927	0,05562	2,25	23
7	0,292	-0,4	+1,3	25,1	3,48	0,4655	0,06508	3,09	16
8	0,289	-1,0	+0,8	22,0	1,94	0,4336	0,03795	2,21	22
9	0,292	-0,7	+0,9	23,8	3,77	0,4574	0,07307	1,87	18
10	0,300	-0,6	+0,6	41,4	3,03	0,8908	0,06509	1,19	27
11	0,303	-0,6	+0,6	75,9	3,07	1,4858	0,06824	0,58	130
12	0,301	-0,5	+0,7	74,3	7,23	1,4204	0,15694	0,82	150
13	0,299	-0,7	+0,6	31,5	5,48	0,5866	0,10158	1,82	18
14	0,300	-0,4	+0,5	45,3	2,79	0,8977	0,05564	0,93	75
15	0,299	-0,4	+0,2	85,1	6,51	1,7027	0,13529	0,46	98
16	0,299	-0,3	+0,5	35,9	3,60	0,6718	0,06945	2,10	17
17	0,301	-0,3	+0,6	59,4	6,92	1,1663	0,14149	0,73	123
18	0,298	-0,6	+0,5	71,9	2,88	1,4521	0,06089	0,88	121
19	0,301	-0,5	+0,6	55,5	5,28	1,0551	0,09916	1,22	56
20	0,300	-0,6	+0,6	63,4	1,71	1,1999	0,02621	1,01	67
21	0,300	-0,5	+0,4	80,2	6,20	1,5131	0,12572	0,77	261
22	0,301	-0,6	+1,5	35,6	4,22	0,6552	0,07539	2,43	16
23	0,299	-0,6	+1,2	65,2	4,05	1,2838	0,08078	0,97	79
24	0,297	-0,4	+0,7	59,7	4,40	1,2110	0,09319	0,78	159
25	0,296	-0,5	+1,5	57,3	7,02	1,0979	0,13377	1,00	37
26	0,300	-0,1	+0,7	66,0	4,52	1,2860	0,08686	0,78	106
27	0,302	-0,8	+0,1	65,0	4,14	1,2913	0,09587	0,80	181

11. táblázat Tabletta vizsgálatok eredményei II.: 15 kN-nal préselt tabletták.

15 kN	$m_{\text{át}}$ (g)	e_{min} (%)	e_{max} (%)	H (N)	\pm S. D.	σ (kg/cm ²)	\pm S. D.	F(%) (%)	Szétesési
									idő (s)
1	0,287	n.é.	n.é.	34,8	7,00	0,6579	0,12444	kalapos	17
2	0,302	-0,6	+1,1	50,8	5,01	1,0024	0,10191	0,95	68
3	0,291	-0,6	+1,1	69,9	5,86	1,4503	0,13770	0,49	293
4	0,291	n.é.	n.é.	42,2	5,07	0,8159	0,10236	kalapos	17
5	0,294	-0,6	+0,6	47,9	5,76	0,9699	0,12142	1,22	50
6	0,298	-0,6	+0,9	54,8	5,61	1,1129	0,12710	0,64	223
7	0,276	n.é.	n.é.	41,7	4,88	0,8049	0,10531	kalapos	19
8	0,288	-0,9	+1,2	42,8	4,34	0,8866	0,09324	1,31	48
9	0,289	-0,4	+0,5	53,2	6,55	1,0994	0,14105	0,72	119
10	0,299	-0,6	+0,5	59,1	3,54	1,1150	0,08503	0,94	38
11	0,302	-0,5	+0,3	106,8	8,69	2,1529	0,17850	0,50	284
12	0,301	-0,6	+0,6	109,9	4,63	2,2090	0,10407	0,70	337
13	0,300	-0,7	+0,5	60,9	6,47	1,1690	0,13223	2,04	18
14	0,302	-0,8	+0,6	66,5	3,14	1,3688	0,06720	0,77	270
15	0,300	-0,8	+1,6	105,4	5,21	2,1639	0,11326	0,52	233
16	0,301	-0,6	+0,7	49,6	10,39	0,9679	0,20413	4,37	20
17	0,302	-0,5	+0,4	85,4	3,63	1,7233	0,07385	0,59	137
18	0,304	-2,0	+0,4	89,7	8,04	1,8228	0,17011	0,69	233
19	0,302	-0,4	+0,1	43,6	9,67	0,8263	0,18262	2,47	32
20	0,299	-0,5	+0,3	96,5	3,57	1,8911	0,07209	0,79	197
21	0,300	-0,6	+0,4	104,6	8,83	2,1442	0,20028	0,66	463
22	0,300	-0,6	+0,5	56,5	13,92	1,1134	0,27893	4,78	17
23	0,302	-0,2	+0,8	89,8	8,05	1,7958	0,16634	0,51	136
24	0,302	-0,6	+0,6	88,3	5,81	1,8176	0,13250	0,56	288
25	0,297	-0,6	+1,0	50,5	11,27	0,9772	0,22687	1,66	29
26	0,302	-1,6	+0,6	86,8	7,21	1,7534	0,15698	0,62	162
27	0,301	-0,3	+0,4	98,9	3,00	2,0302	0,06900	0,63	267

4.4. STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉS EREDMÉNYEI

A független változók hatását leíró polinomiális egyenletek együtthatóit és illeszkedését a granulometriai eredményekre vonatkozóan a **12. és 13. táblázat**, a tablettázás műveletének paramétereire vonatkozóan a **14. és 15. táblázat**, a tablettá tulajdonságokra vonatkozóan pedig a **16. és 17. táblázat** reprezentálja.

12. táblázat Polinomiális egyenlet együtthatói, illeszkedése – granulometria I.

Szárítási									
	veszteség		Gördülékenység		α	\bar{d}			
	S.E	S.E	S.E	S.E	S.E	S.E	S.E	S.E	S.E
b₁	0,429	0,0056	-0,2	0,15	-0,9	0,24	15,5	9,40	
b₂	-0,001	0,0056	-0,5	0,15	-0,1	0,24	-21,3	9,40	
b₃	0,040	0,0056	-0,1	0,15	-0,6	0,24	-5,0	9,40	
b₁₁	-0,106	0,0088	-0,1	0,23	-0,2	0,38	-24,0	14,91	
b₂₂	0,030	0,0088	-0,4	0,23	-0,9	0,38	-15,3	14,91	
b₃₃	-0,006	0,0088	0,1	0,23	0,3	0,38	-12,8	14,91	
b₁₂	-0,004	0,0068	-0,1	0,18	-0,2	0,29	3,2	11,52	
b₁₃	0,017	0,0068	0,5	0,18	0,7	0,29	16,0	11,52	
b₂₃	0,003	0,0068	-0,3	0,18	-0,3	0,29	1,7	11,52	
b₁₂₃	0,009	0,0084	-0,1	0,22	-0,3	0,36	-7,2	14,10	
r	0,9983		0,7462		0,7904		0,6720		

A szignifikáns tényezőket félkövér dőlt betűvel emeltem ki.

13. táblázat Polinomiális egyenlet együtthatói, illeszkedése – granulometria II.

	Hausner-							
	ρ_0	S.E	ρ_t	S.E	arány	S.E	C.I.	S.E
b₁	0,047	0,0058	0,053	0,0061	-0,01	0,007	-0,8	0,44
b₂	-0,002	0,0058	-0,003	0,0061	0,00	0,007	-0,3	0,44
b₃	-0,017	0,0058	-0,011	0,0061	0,02	0,007	1,2	0,44
b₁₁	-0,028	0,0092	-0,007	0,0097	0,02	0,011	1,6	0,69
b₂₂	-0,008	0,0092	0,014	0,0097	0,02	0,011	1,1	0,69
b₃₃	-0,024	0,0092	-0,022	0,0097	-0,01	0,011	-0,8	0,69
b₁₂	0,009	0,0071	0,001	0,0075	-0,01	0,008	-0,8	0,53
b₁₃	-0,004	0,0071	-0,025	0,0075	-0,04	0,008	-2,4	0,53
b₂₃	0,010	0,0071	0,012	0,0075	0,01	0,008	0,3	0,53
b₁₂₃	-0,001	0,0087	0,004	0,0091	0,00	0,010	0,0	0,65
r	0,9107		0,9089		0,8042		0,8195	

A szignifikáns tényezőket félkövér dőlt betűvel emeltem ki.

14. táblázat Polinomiális egyenlet együtthatói, illeszkedése – tablettázás műveleti jellemzői I.

10 kN	R	S.E	FW	S.E	NETW	S.E	RE	S.E
b₁	0,0521	0,01470	-0,5412	0,11563	-0,1064	0,09126	3,08	0,616
b₂	-0,0137	0,01470	0,1133	0,11563	-0,0156	0,09126	-0,94	0,616
b₃	0,0822	0,01470	-0,7418	0,11563	-0,1091	0,09126	3,22	0,616
b₁₁	-0,0282	0,02331	0,4834	0,18342	0,3510	0,14476	-3,77	0,977
b₂₂	0,0398	0,02331	-0,2392	0,18342	-0,0583	0,14476	1,54	0,977
b₃₃	-0,0612	0,02331	0,6327	0,18342	0,1851	0,14476	-4,80	0,977
b₁₂	0,0145	0,01800	-0,1478	0,14162	-0,1974	0,11177	0,65	0,754
b₁₃	0,0004	0,01800	0,1296	0,14162	0,1436	0,11177	0,90	0,754
b₂₃	-0,0011	0,01800	-0,0056	0,14162	0,0451	0,11177	0,00	0,754
b₁₂₃	0,0000	0,02205	-0,0290	0,17345	-0,0235	0,13689	-0,34	0,924
r	0,8528		0,8996		0,6697		0,9132	

A szignifikáns tényezőket félkövér dőlt betűvel emeltem ki.

15. táblázat Polinomiális egyenlet együtthatói, illeszkedése – tablettázás műveleti jellemzői II.

15 kN	R	S.E	FW	S.E	NETW	S.E	RE	S.E
b₁	0,0359	0,00944	-0,6846	0,15134	-0,0402	0,15336	2,97	0,746
b₂	-0,0073	0,00944	0,1361	0,15134	0,2064	0,15336	-0,50	0,746
b₃	0,0442	0,00944	-0,9630	0,15134	-0,3289	0,15336	4,04	0,746
b₁₁	-0,0138	0,01497	0,6720	0,24005	0,6853	0,24327	-1,88	1,183
b₂₂	0,0133	0,01497	-0,3407	0,24005	0,1606	0,24327	1,34	1,183
b₃₃	-0,0181	0,01497	0,8057	0,24005	0,5400	0,24327	-3,17	1,183
b₁₂	0,0146	0,01156	-0,2260	0,18535	0,0464	0,18783	0,39	0,914
b₁₃	-0,0067	0,01156	0,1303	0,18535	0,1057	0,18783	0,82	0,914
b₂₃	-0,0018	0,01156	0,0260	0,18535	0,3218	0,18783	0,10	0,914
b₁₂₃	0,0002	0,01415	0,0043	0,22700	0,1624	0,23005	-0,70	1,119
r	0,8165		0,8979		0,7667		0,8585	

A szignifikáns tényezőket félkövér dőlt betűvel emeltem ki.

16. táblázat Polinomiális egyenlet együtthatói, illeszkedése – tablettá tulajdonságok I.

10	Szétesési							
kN	H	S.E	σ	S.E	F(%)	S.E	idő	S.E
b₁	9,8	2,37	0,2052	0,04678	-0,53	0,078	46	5,4
b₂	-2,9	2,37	-0,0508	0,04678	0,10	0,078	-7	5,4
b₃	17,8	2,37	0,3483	0,04678	-0,66	0,078	43	5,4
b₁₁	0,7	3,76	0,0126	0,07421	0,29	0,123	-3	8,6
b₂₂	9,0	3,76	0,1708	0,07421	-0,31	0,123	22	8,6
b₃₃	-12,6	3,76	-0,2694	0,07421	0,73	0,123	-22	8,6
b₁₂	-1,7	2,90	-0,0146	0,05730	-0,01	0,095	-8	6,6
b₁₃	4,9	2,90	0,0956	0,05730	0,16	0,095	39	6,6
b₂₃	0,5	2,90	0,0185	0,05730	-0,13	0,095	-3	6,6
b₁₂₃	-1,3	3,55	-0,0130	0,07017	-0,03	0,116	-6	8,1
r	0,9033		0,9047		0,9441		0,9475	

A szignifikáns tényezőket félkövér dőlt betűvel emeltem ki.

17. táblázat Polinomiális egyenlet együtthatói, illeszkedése – tablettá tulajdonságok

II.

15 kN	H	S.E	σ	S.E	Szételési idő	S.E
b₁	18,7	2,45	0,4113	0,04739	125	12,7
b₂	-4,3	2,45	-0,0769	0,04739	-39	12,7
b₃	15,4	2,45	0,3083	0,04739	41	12,7
b₁₁	-3,0	3,88	-0,0739	0,07517	-27	20,2
b₂₂	7,2	3,88	0,1289	0,07517	-11	20,2
b₃₃	-13,0	3,88	-0,2653	0,07517	-64	20,2
b₁₂	-3,9	3,00	-0,0835	0,05804	-38	15,6
b₁₃	6,8	3,00	0,1409	0,05804	30	15,6
b₂₃	0,8	3,00	0,0182	0,05804	-4	15,6
b₁₂₃	1,4	3,67	0,0291	0,07108	-2	19,1
r	0,9237		0,9343		0,9337	

A szignifikáns tényezőket félkövér dőlt betűvel emeltem ki.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. GRANULÁTUMOK TULAJDONSÁGAI

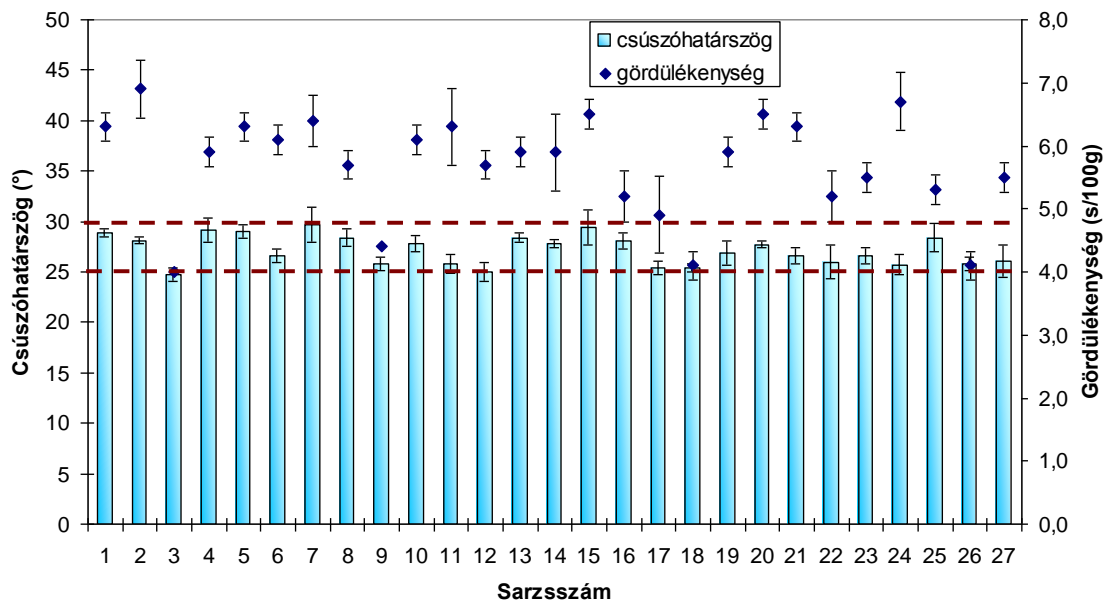
A granulometriai mérések eredményei alapján elmondható, hogy mind a 27 formulált granulátum (a kéreg, illetve ragasztott granulátumok is) megfelel a kurrens gyógyszerkönyvek követelményeinek.

A granulátumok laza és tömörített halmazsűrűségéből származtatott Hausner-arány és a Carr-féle kompresszibilitási index alapján a granulátumok folyási tulajdonságai a következőképpen jellemezhetők: a 27 féle granulátum három tartományt fed le a Carr szerinti besorolásban. Hat minta a jó kategóriába (2; 4; 5; 6; 24 és 27), öt az elfogadhatóba (3; 15; 19; 22 és 25) sorolható, a többi 16 tétel pedig kedvező folyási tulajdonsággal rendelkezik.

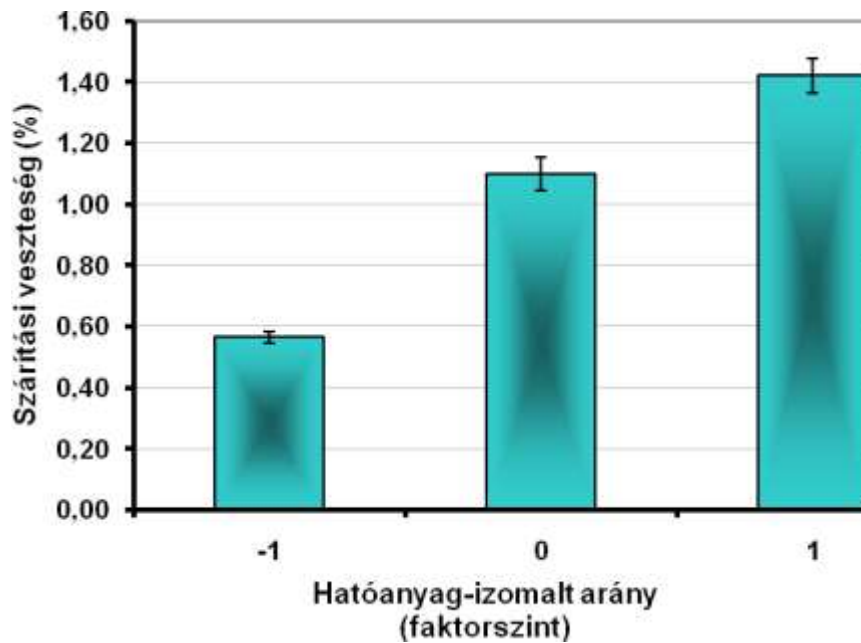
A gördülékenység és csúszóhatárszög értékeket figyelembe véve a Carr szerinti besorolás alapján mind a 27 minta a kitűnő folyási tulajdonságokkal rendelkező granulátumok csoportjába sorolható. A granulátumok gördülékenységének és csúszóhatárszögének összehasonlítását a **15. ábra** szemlélteti.

A granulátumok szárítási veszteség értékeit érdemes azok izomalt tartalmának aspektusából vizsgálni. A **16. ábrán** jól látható, hogy az izomalt-tartalom emelkedésével fokozódik a granulátumok szárítási vesztesége. Az izomalt ezzel is hozzájárul a granulátumok préselhetőségének javításához, mert biztosítja a kellő nedvességtartalmat, mely az interpartikuláris kölcsönhatások létrejöttéhez szükséges.

A kísérletterv eredményeinek értékelését az 5.4. fejezetben mutatom be.



15. ábra A granulátumok csúszóhatárszöge és gördülékenysége.

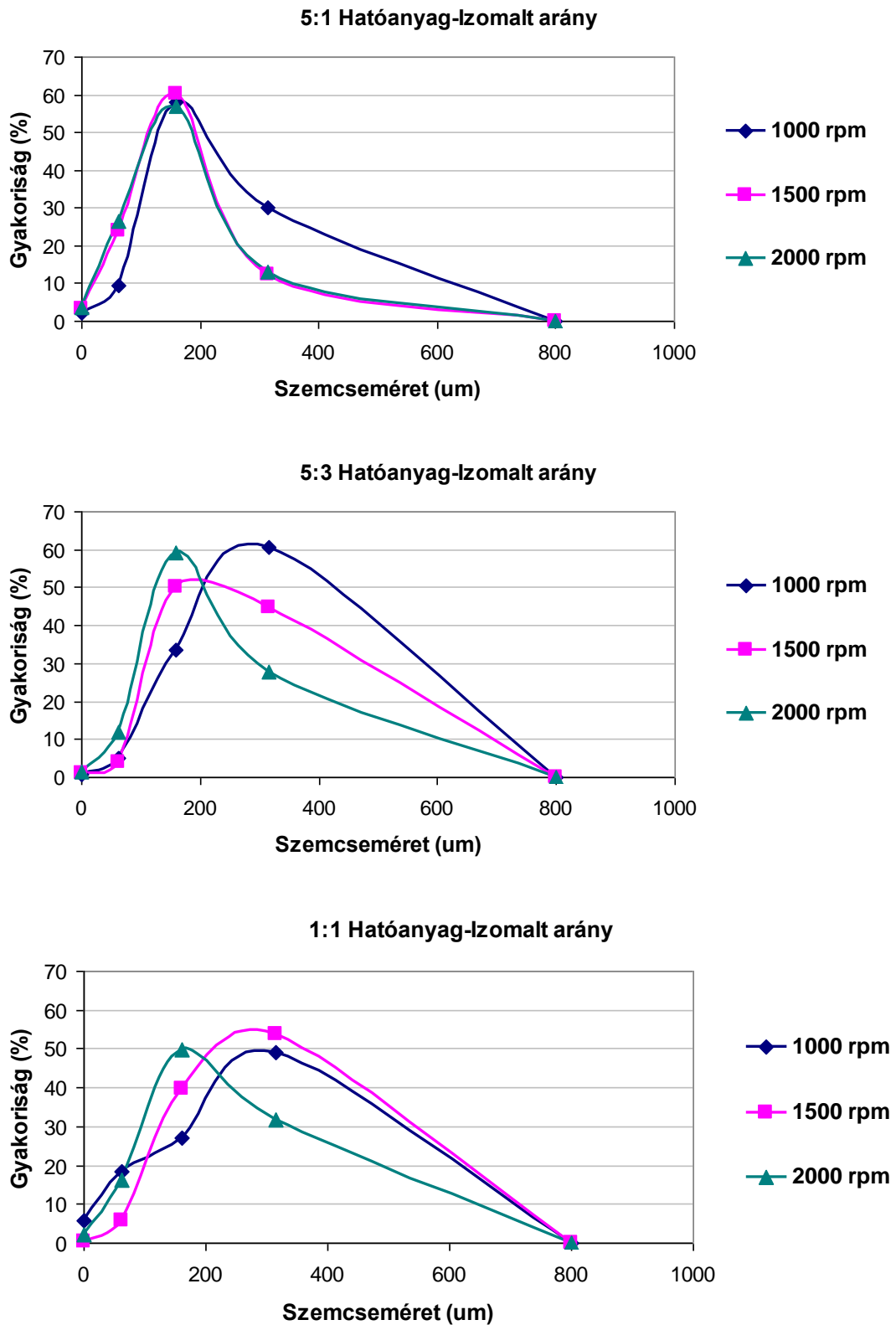


16. ábra A granulátumok szárítási vesztesége a hatóanyag-izomalt arány szerint. Az egyes faktorszinteknél a vonatkozó 9 minta szárítási veszteségének átlagát ábrázoltam.

5.1.1. Kéreg granulátumok szemcseméret-eloszlása

A vizsgált 27 féle granulátum közül az 1-9. tételek a kéreg granulátumok csoportjába tartoznak. A granulálásnál a kötőanyag-hidakat az izomalt képezte, mert az oldószerrel érintkezve annak egy része feloldódott, majd az oldószer távozásával kikristályosodott.

A kéreg granulátumok esetében a keverési sebesség emelése fokozza a granulátumok homogenitását mindhárom hatóanyag-izomalt arány esetében, a szemcseméretet azonban alacsonyabb értékek felé tolja. 5:1 hatóanyag-izomalt arány esetében nincs jelentős különbség a szemcseméret-eloszlásban 1500 és 2000 rpm keverési sebességnél, de 1000 rpm-nél csökken a granulátum homogenitása (**17. ábra**).

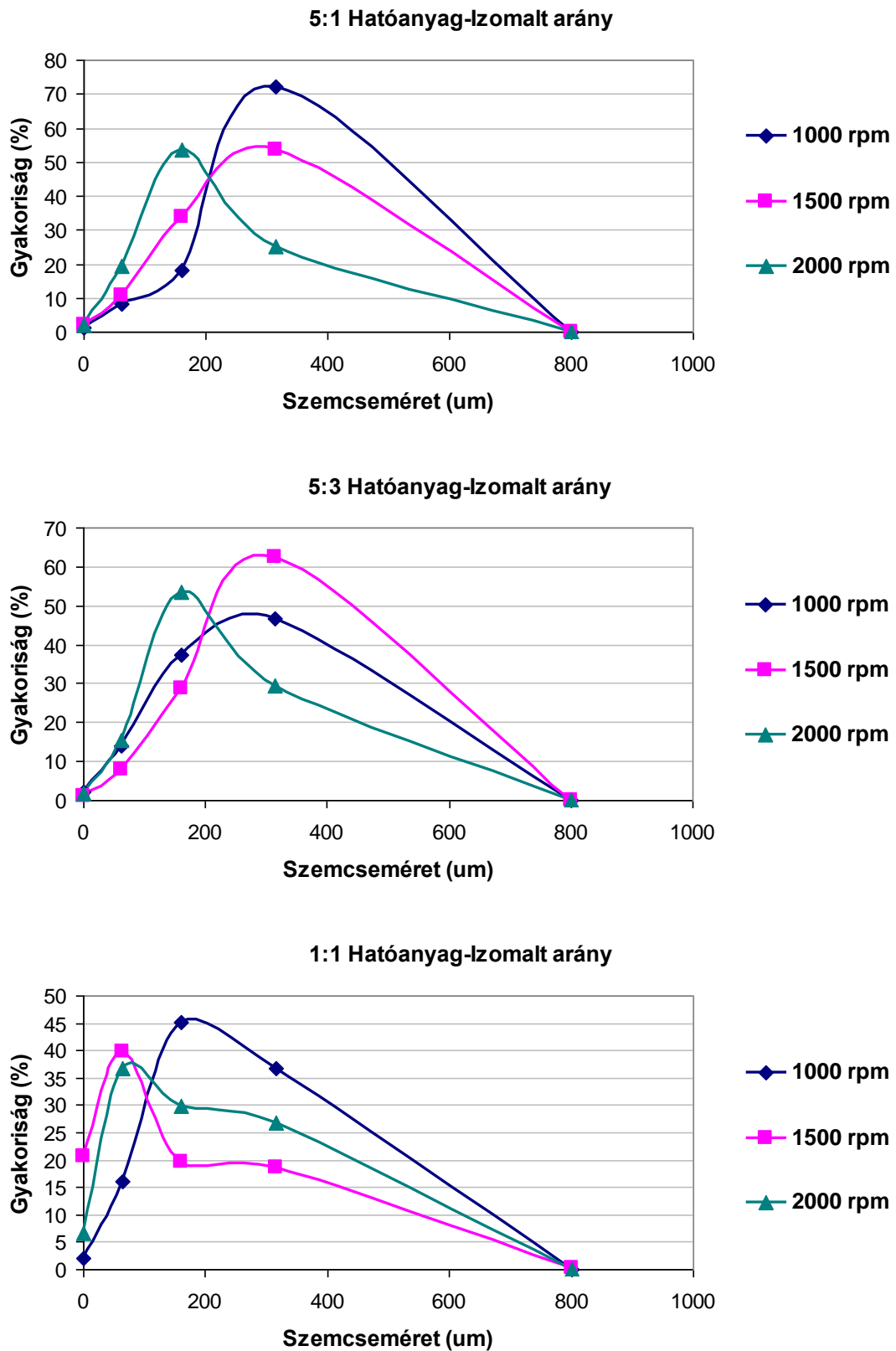


17. ábra A kéreg granulátum szemcseméret-eloszlása a keverési sebesség függvényében.

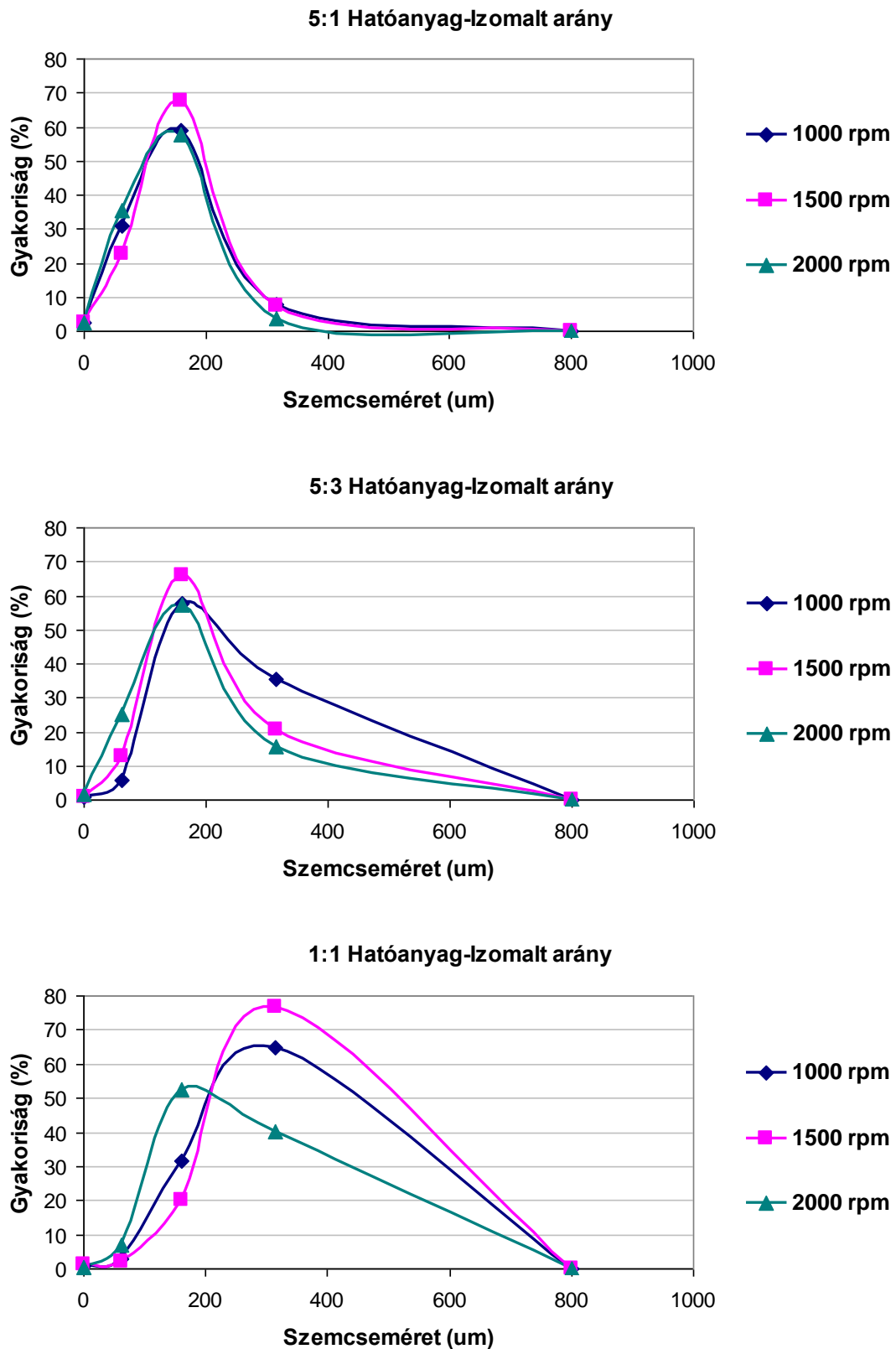
5.1.2. Ragasztott granulátumok szemcseméret-eloszlása

A 10-27. tétel ragasztott granulátum, mert a szemcsésítést PVP demineralizált vizes oldatával végeztem, így az anyaghidak képzésében az izomaltion kívül a PVP is részt vett.

Ragasztott granulátumok esetében általánosságban elmondható, hogy a keverési sebesség emelésével a szemcseméret csökken, a homogenitás fokozódik. Az 1:1 hatóanyag-izomalt arányú, 2,5% és 5% PVP-vel granulált mintáknál az 1500 rpm-mel kevert granulátumok eloszlása a leghomogénebb. A ragasztott granulátumok szemcseméret-eloszlását a **18. és 19. ábra** szemlélteti.



18. ábra A 2,5%-os PVP oldattal szemcsésített granulátumok szemcseméret-eloszlása a keverési sebesség függvényében.



19. ábra Az 5%-os PVP oldattal szemcsésített granulátumok szemcseméret-eloszlása a keverési sebesség függvényében.

5.2. TABLETTÁZÁS MŰVELETÉNEK TANULMÁNYOZÁSA

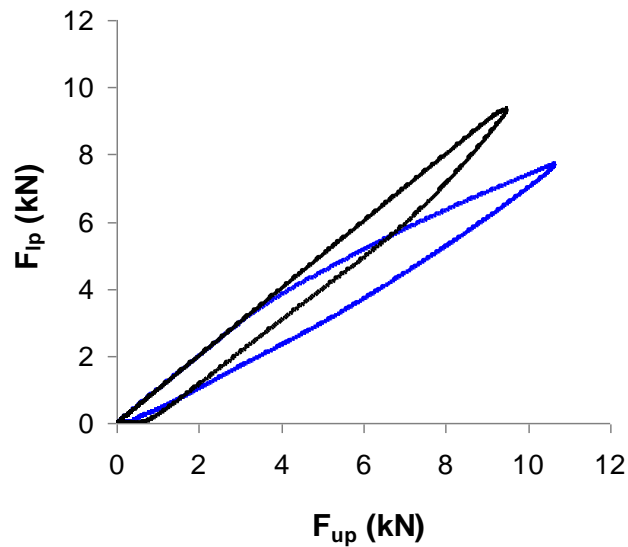
A tablettázás műveletét leíró jellemzők a **8. és 9. táblázat**ban olvashatók. A kísérletterv eredményeinek értékelését az 5.4. fejezetben írom le bővebben.

A kéreg granulátumokból préselt tabletták (1-9. tétel) lubrikációs együtthatója szűkebb tartományt fed le és alacsonyabb értékeket vesz fel (R: 0,7311-0,8279), mint a ragasztott granulátumoké. Az alsó és felső bélyegzőn mért erők viszonyát, melyek maximumából az R számolható, a **20. ábra** mutatja be grafikusán.

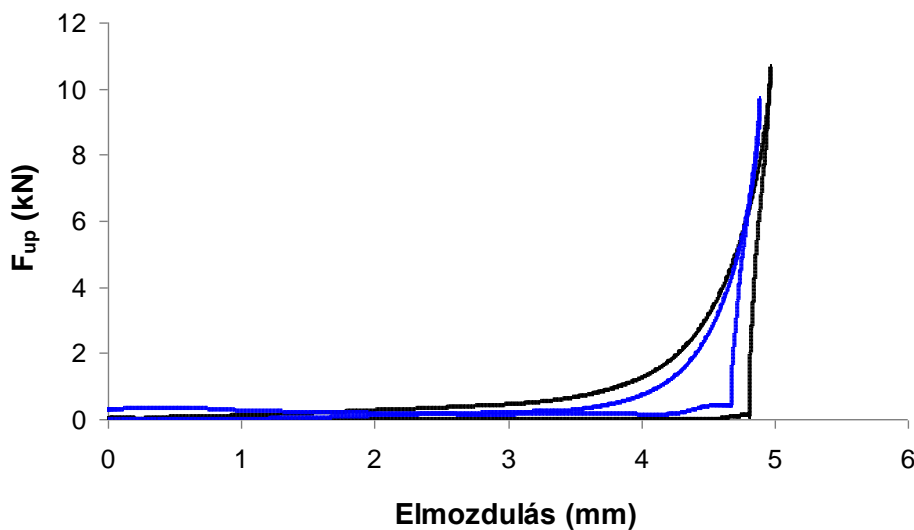
Általánosságban megállapítható, hogy kéreg granulátumok préselésénél nagyobb mértékű súrlódás lép fel (1,1475-2,5213 J). A kizárólag tablettá préselésére fordított munka (NETW) kéreg granulátumok esetében 1,9634-2,8470 J közötti értékeket vett fel, míg a ragasztott granulátumok esetében az értékek szélesebb tartományt fednek le (1,4270-2,9675 J). A **21. ábra** egy, a súrlódás leküzdéséhez és a tablettá préseléséhez kevesebb és több energiát felhasználó minta (24, illetve 4.) préserő-elmozdulás görbáját mutatja be.

A kéreg granulátumokból préselt tabletták elaszticitása – a lubrikációs együtthatóhoz hasonlóan – szűkebb és alacsonyabb tartományban van (57,38-62,52%), mint a ragasztott granulátumokból préselt tablettáké. A minimális és maximális RE értéket mutató minták F_{up} -idő görbéje a **22. ábrán** látható.

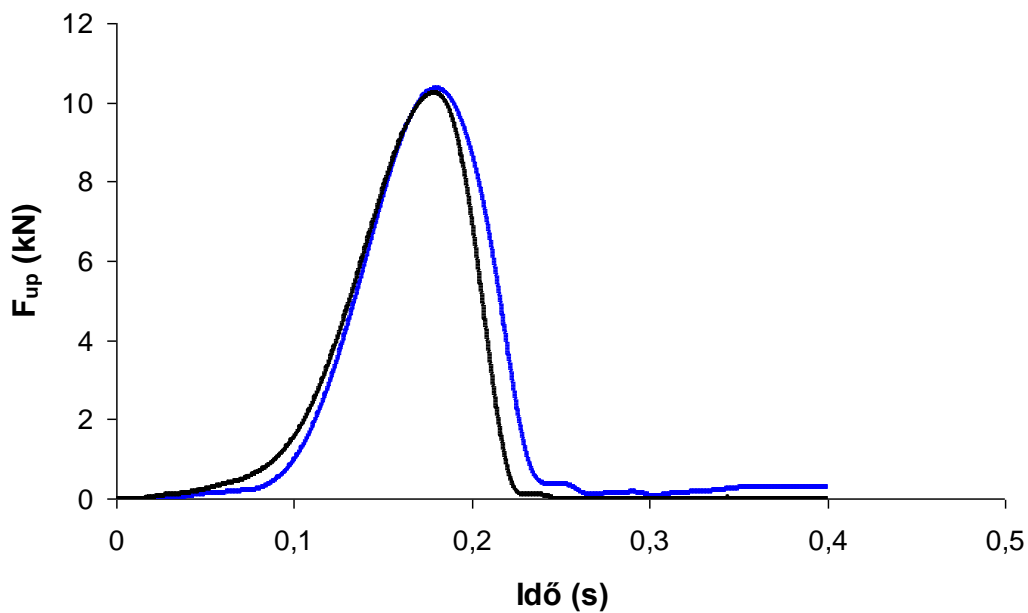
A kéreg és ragasztott granulátumok préselését jellemző paraméterek hasonlóan viszonyulnak egymáshoz 15 kN préserőnél, mint 10 kN-nál.



20. ábra Az alsó bélyegzőn megjelenő préselő ábrázolása a felső bélyegző által kifejtett erő függvényében 10 kN préselőn. A grafikon maximum pontjaiból a lubrikációs együttható számolható. A kék szín a kevésbé lubrikált 4-es mintát jelöli ($R=0,7311$), míg fekete szín a nagyobb mértékben lubrikált 10-es mintát ($R=0,9853$).



21. ábra Felső bélyegző által kifejtett erő a bélyegző elmozdulásának függvényében 10 kN beállított préselőnél. A kék görbe a súrlódás leküzdéséhez és tabletta préseléséhez kevesebb energiát felhasználó 24-es mintát ($FW=0,0017$ J; $NETW=2,0336$ J), míg a fekete görbe a több energiát felhasználó 4-es mintát ($FW=2,5213$ J; $NETW=2,8470$ J) jelöli.



22. ábra Felső bélyegző által kifejtett erő az idő függvényében 10 kN beállított préserőnél. A kék görbe az elasztikusabb 18-as mintát (RE=71,14%), míg a fekete görbe a kevésbé elasztikus 22-es mintát (RE=55,70%) jelöli.

Összességében megállapítható, hogy a kéreg granulátumok préselésekor a súrlódás leküzdésére több energia fordítódik, mint ragasztott granulátumok préselésekor. Egyúttal a tablettá préselésére fordított nettó munka is nagyobb mértékű a kéreg granulátumok esetében. Azonban a kéreg granulátumok kevésbé elasztikusak, mint a ragasztott granulátumok. Továbbá érdekes jelenség, hogy a granulátumok préselésére fordított energia nagyobb mértékű, mint az a munka, melyet a rendszer a préselés során a fellépő súrlódás leküzdésére fordít – a 7. tétel kivételével 15 kN préserőnél. Azokban a rendszerekben, amelyek esetében ez a két érték közelít egymáshoz (pl. 1; 4. és 22-es tétel), az izomalt-tartalom alacsony.

5.3. TABLETTÁK VIZSGÁLATA

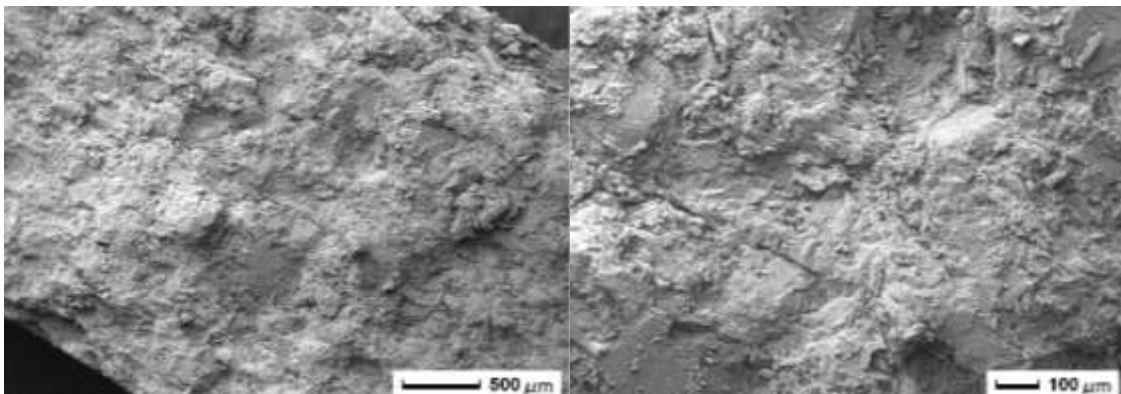
A tabletták vizsgálatok eredményei a **10. és 11. táblázat**ban láthatók.

A 10 kN-nal préselt tabletták kopási vesztesége 14 tételnél, míg a 15 kN-nal préselt tabletták esetében 10 mintánál haladta meg a gyógyszerkönyvek által meghatározott 1%-os limitet, ez utóbbiak közül háromnál (1; 4; 7-es tétel) kalaposodás, lemezesedés jelenségét figyeltem meg. A tabletták azon gyártási tételeinél, ahol a fenti jelenség nem lépett fel, az egyedi tömegének átlagtól való eltérése nem haladta meg a gyógyszerkönyvek által meghatározott $\pm 5\%$ -os határt.

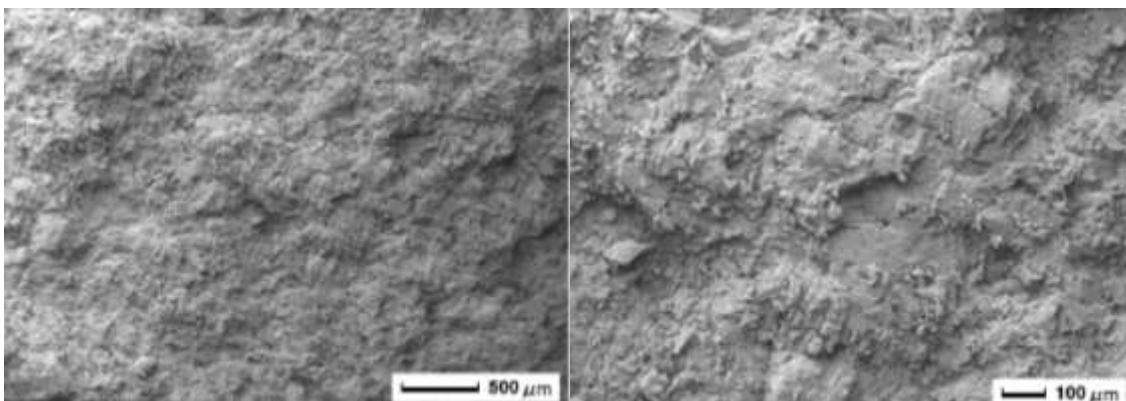
A kéreg granulátumokból préselt tabletták általánosságban alacsonyabb szilárdsággal és magasabb kopási veszteséggel jellemezhetők, mint a ragasztott granulátumból préselt tabletták. Az izomalt mennyiségének növelése javította a tabletták szilárdságát. A tabletták mikroszerkezetének változását az izomalt mennyiségének hatására a **23-25. ábra** szemlélteti, melyek 2,5%-os PVP oldattal szemcsésített granulátumokból préselt tabletták törési felületének pásztázó elektronmikroszkópos felvételeit mutatják. Préseléskor lemezesedést, kalaposodást illetve matricafalba történő ragadást egyik tétel esetében sem tapasztaltam.

A kalaposodás, lemezesedés az alacsony hatóanyag-izomalt arányú kéreg granulátumok préseléskor lépett fel (1; 4; 7-es tétel). Az alacsony izomalt-tartalom a ragasztott granulátumok esetében is magas a kopási veszteséggel társul (5; 8; 13; 16; 19; 22; 25-ös tétel). Bár magasabb izomalt-tartalomnál a kéreg granulátumokból is megfelelő minőségű tabletták préselhetők, a PVP javítja a kopás értékeket.

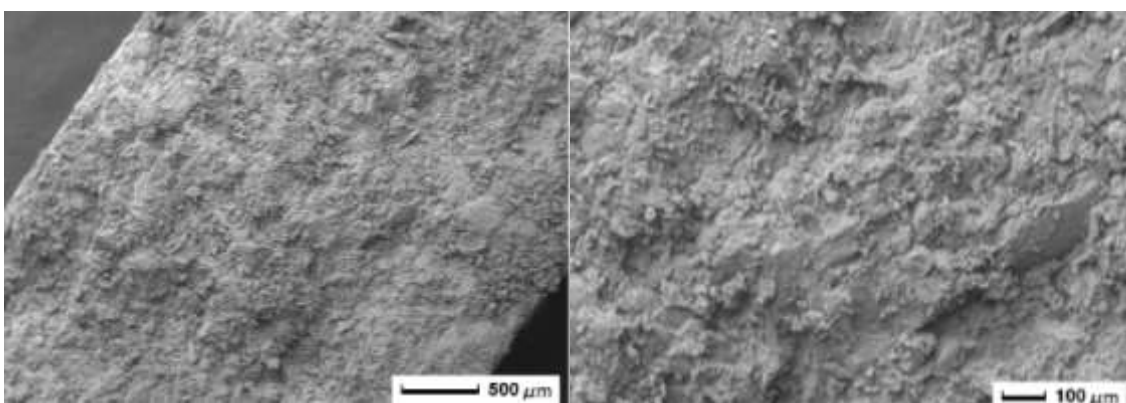
A kísérletterv eredményeinek értékelését az 5.4. fejezet mutatja be.



23. ábra 5:1 hatóanyag-izomalt arányú, 2,5%-os PVP oldattal granulált, 10 kN-on préselt tablettá törege. Az alacsony izomalt-tartalomnál mikrorepedések figyelhetők meg.



24. ábra 5:3 hatóanyag-izomalt arányú, 2,5%-os PVP oldattal granulált, 10 kN-on préselt tablettá törege. A magasabb izomalt-tartalom hatására a textúra homogénebb, a törési felület egységesebb, tömörebb.



25. ábra 1:1 hatóanyag-izomalt arányú, 2,5%-os PVP oldattal granulált, 10 kN-on préselt tablettá törege. A magasabb izomalt-tartalom hatására homogénebb textúra, egységesebb, tömörebb a törési felület figyelhető meg.

5.4. EREDMÉNYEK STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉSE

Az eredmények értékeléséhez háromváltozós, háromszintű faktoriális kísérlettervet alkalmaztam. A kiválasztott független változók hatását a **16. egyenlet** segítségével írtam le. A három változót és szintjeit a **4. táblázat**, míg a kísérletterv mátrixát az **5. táblázat** mutatja be.

5.4.1. Granulátumok tulajdonságai

A független változók hatását leíró polinomiális egyenletek együtthatóit és illeszkedését a granulometriai eredményekre vonatkozóan a **12. és 13. táblázat** szemlélteti.

A szárítási veszteséget a hatóanyag-izomalt arány valamint a granuláló folyadék PVP-tartalma befolyásolta szignifikáns mértékben. Mindkét tényező növeli a granulátum szárítási veszteségét ($b_1=0,429$; $b_3=0,040$). A két hatás interakciója is jelentős ($b_{13}=0,017$). A hatóanyag-izomalt arány hatása nem lineáris. A statisztikai program a keverési sebesség nem lineáris mivoltát is kiemelte (**12. táblázat**). A **26. ábra** a hatóanyag-izomalt arány és a granuláló folyadék PVP-tartalmának szárítási veszteségre gyakorolt hatását szemlélteti a keverési sebesség (0) szintjén.

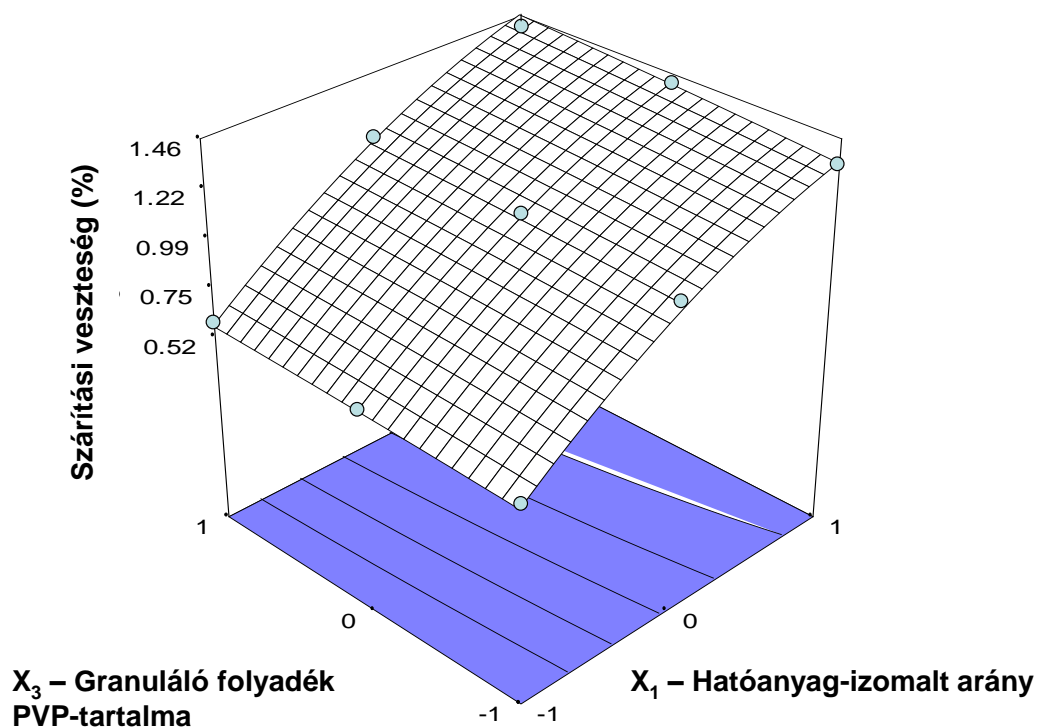
A gördülékenység esetében a statisztikai értékelés szerint a keverési sebesség valamint a hatóanyag-izomalt arány – granuláló folyadék PVP-tartalma között kialakult interakció bizonyult jelentősnek, a függvény illeszkedése azonban nem megfelelő ($r < 0,9$). A csúszóhatárszög értékét a hatóanyag-izomalt arány és a granuláló folyadék PVP-tartalma csökkenti, a közöttük fellépő interakció is szignifikáns. Azonban a vonatkozó polinomiális egyenlet illeszkedése a gördülékenységhez hasonlóan nem éri el a 0,9-es értéket. A szemcseméretet egyedül a keverési sebesség befolyásolta számottevően, a keverési sebesség emelésével szemcseméret-csökkenést tapasztaltam ($b_2 = -21,3$).

A granulátumok laza halmazsűrűsége fokozódik a hatóanyag-izomalt arány növelésével ($b_1 = 0,047$), a granuláló folyadék PVP-tartalmának növelése a sűrűséget a kisebb értékek felé mozdítja el ($b_3 = -0,017$). Egyik tényező hatása sem bizonyult lineárisnak. A 29. ábrán (fent) jól látható, hogy a két hatás nem lineáris, valamint a

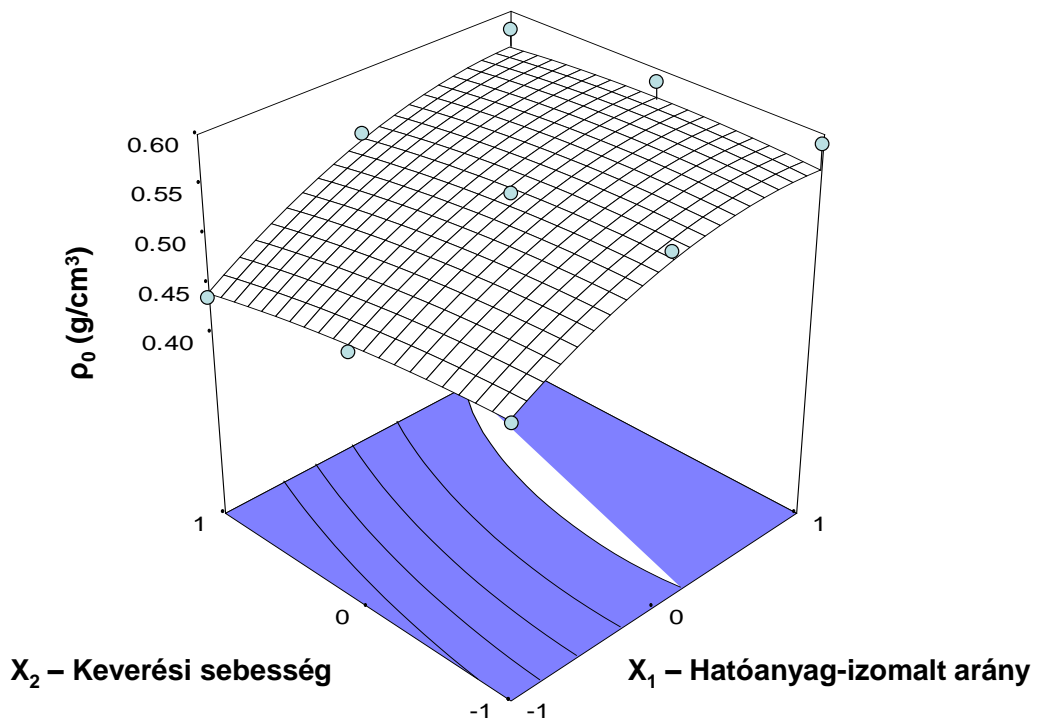
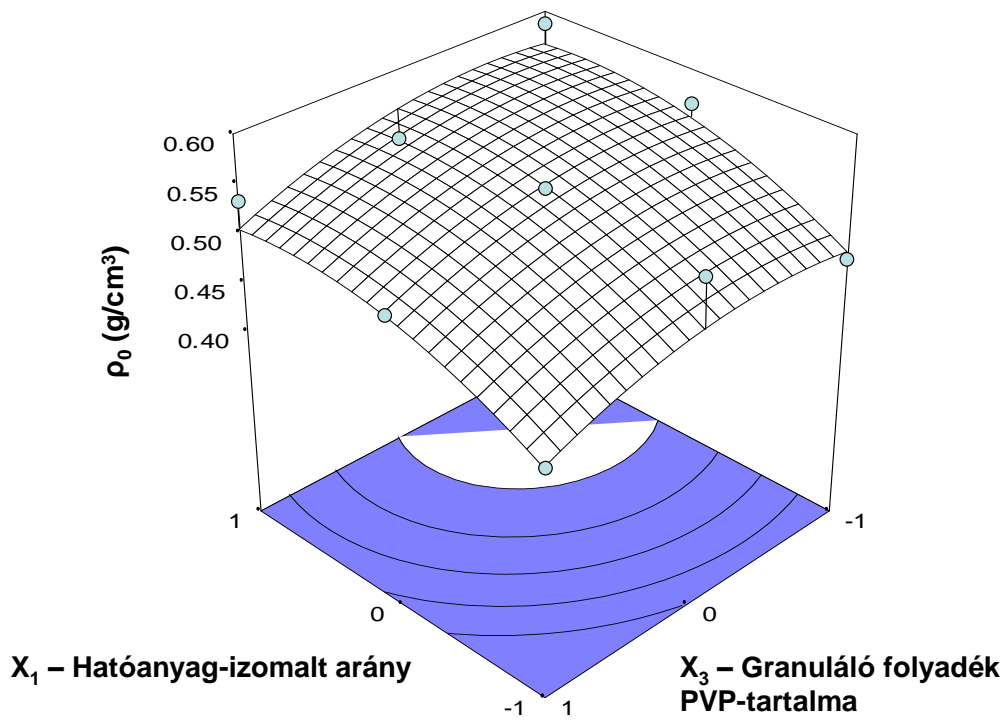
közöttük fellépő interakció is észrevehető – pl. a hatóanyag-izomalt arány változásának hatása a ρ_0 változására eltérő mértékű a granuláló folyadék PVP-tartalmától függően. A **27. ábra** (lent) azt szemlélteti, hogy míg az izomalt-tartalom befolyásolja e tulajdonságot, a keverési fordulatszám ebben nem vesz részt, és az előbbi hatását sem változtatja szignifikánsan.

A tömörített halmazsűrűség a hatóanyag-izomalt arány növekedésével fokozódik ($b_1 = 0,053$), a PVP hatása önmagában nem jelentős, de megjelenik az hatóanyag-izomalt aránnyal képezett kölcsönhatásban, mely a **28. ábrán** is jól látható – a hatóanyag-izomalt arány változása kisebb mértékben növeli az 5%-os PVP-oldattal szemcsésített granulátumok tömörített halmazsűrűségét, mint a kéreg granulátumokét.

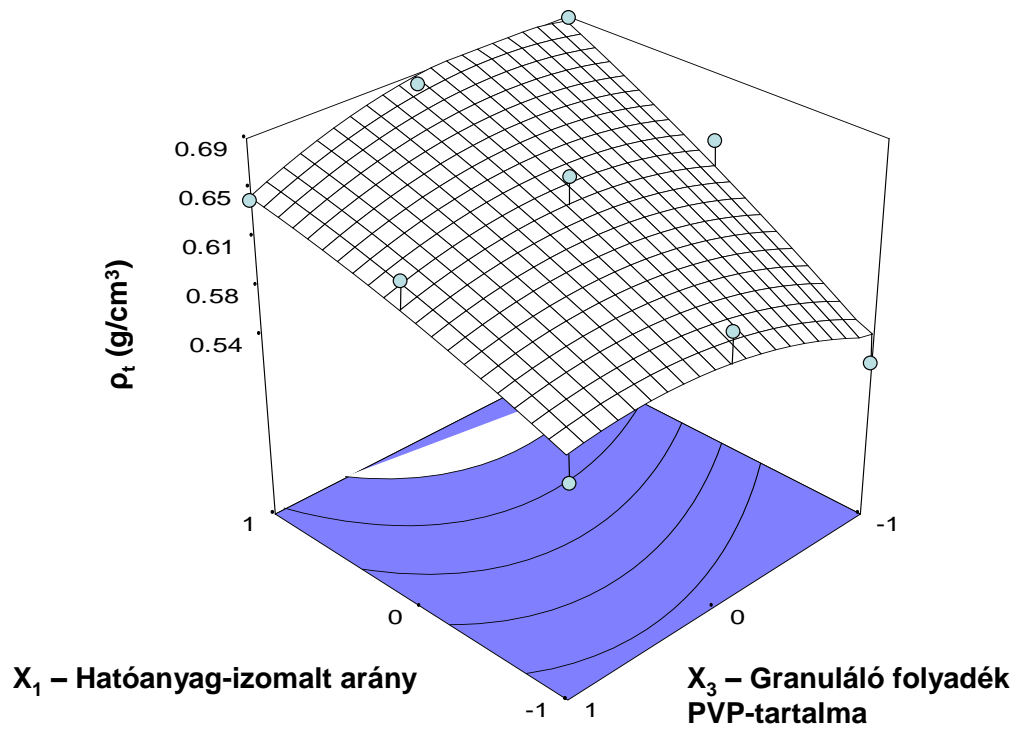
A Hausner-arány és a Carr-féle kompresszibilitási index értékek nőnek a granuláló folyadék PVP-tartalmának emelkedésével. A hatóanyag-izomalt arány változásának önálló hatása a fenti granulátum tulajdonságokra nem szignifikáns, azonban kölcsönhatása a granuláló folyadék PVP-tartalmával jelentős.



26. ábra X_1 és X_3 független változók hatása a granulátumok szárítási veszteségére
 X_2 független változó (0) szintjén.



27. ábra Független változók hatása a granulátumok laza halmazsűrűségére.
 Fent: X_1 és X_3 független változók hatása X_2 független változó (-1) szintjén.
 Lent: X_1 és X_2 független változók hatása X_3 független változó (-1) szintjén.



28. ábra X_1 és X_3 független változók hatása a granulátumok tömörített halmazsűrűségére X_2 független változó (1) szintjén.

5.4.2. Préselés jellemzői

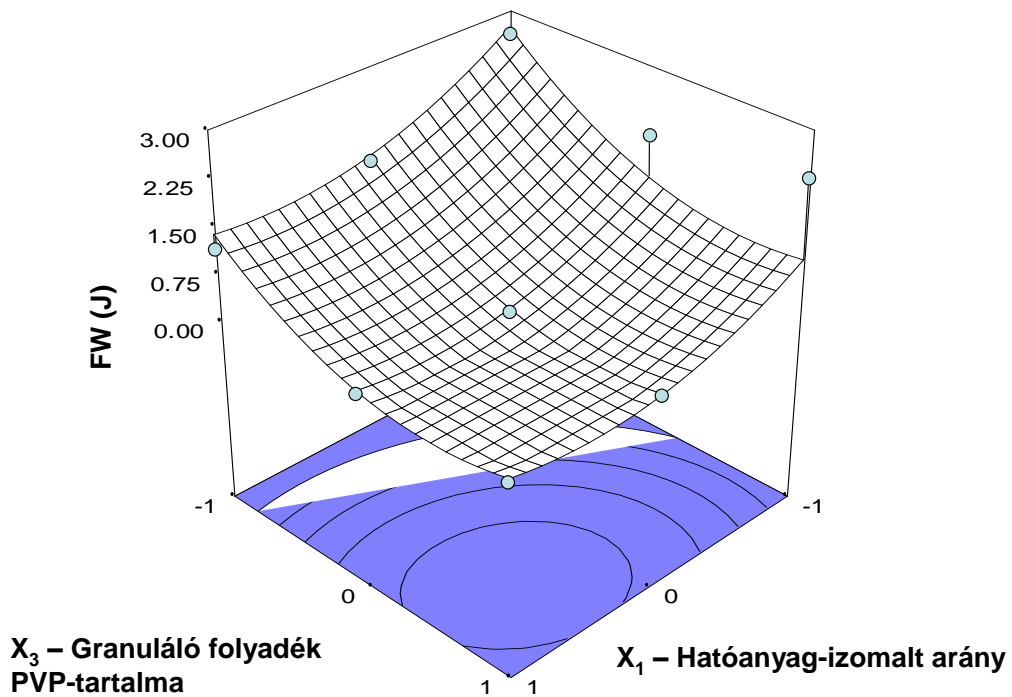
A polinomiális egyenletek együtthatóit és illeszkedését a tablettá préselését leíró eredményekre vonatkozóan a **14. és 15. táblázat** szemlélteti.

A lubrikációs együtthatót 10 és 15 kN préserőn is a hatóanyag-izomalt arány változása és a granuláló folyadék PVP-tartalma befolyásolta szignifikáns mértékben, mindkét hatás fokozta a rendszer lubrikációját. Azonban 15 kN-nál a két független változó súrlódást csökkentő hatása nagymértékben csökken. 10 kN-nál a granuláló folyadék PVP-tartalmának hatása nem lineáris. Interakciót egyik esetben sem tapasztaltam.

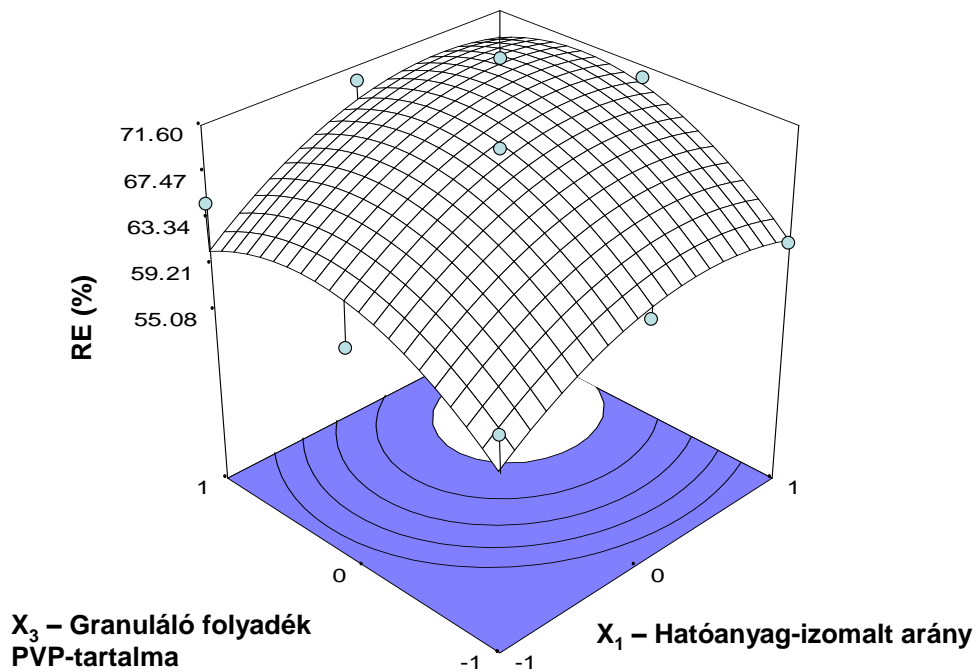
A hatóanyag-izomalt arány változásának és a granuláló folyadék PVP-tartalmának súrlódást csökkentő – nem lineáris hatása a súrlódási munka változásában is megmutatkozik, mindkét préserőn. A súrlódási munka illeszkedést mutató tényezője megközelíti a 0.9-et. Kölcsönhatást nem tapasztaltam. A fenti független változók hatását a súrlódási munkára 10 kN-nál a **29. ábra** szemlélteti. Megfigyelhető, hogy a PVP mennyiségének hatása a kísérlettervben meghatározott tartományban nagyobb mértékű, mint az izomalt hatása.

A kizárólag tablettá préselésére fordított energia (NETW) 10 kN préserőn a hatóanyag-izomalt arány változásával csökkent ($b_1 = -0,1064$), 15 kN-nál azonban a granuláló folyadék PVP-tartalmának negatív hatása bizonyult számottevőnek ($b_3 = -0,3289$). Az illeszkedés a nettó munka esetében sem értékelhető megfelelőnek. Kölcsönhatás nem volt megfigyelhető a független változók között.

A relatív elaszticitásra a hatóanyag-izomalt arány változása és a granuláló folyadék PVP-tartalma gyakorol hatást, 10 és 15 kN-nál egyaránt. Az alacsonyabb préserőn egyik hatás sem bizonyult lineárisnak (**30. ábra**), míg a magasabb préserőn csak a hatóanyag-izomalt arány változásának hatása lineáris. A granuláló folyadék PVP-tartalmának hatása mindkét préserőn nagyobb mértékűnek bizonyult, mint a hatóanyag-izomalt arány változásának hatása. Interakció nem jött létre a független változók között.



29. ábra X_1 és X_3 független változók hatása a súrlódási munkára X_2 független változó (0) szintjén 10 kN préserőn.



30. ábra X_1 és X_3 független változók hatása a relatív elaszticitásra X_2 független változó (1) szintjén 10 kN préserőn.

5.4.3. Tabletták tulajdonságai

A független változók hatását leíró polinomiális egyenletek együtthatóit és illeszkedését a tabletták tulajdonságokra vonatkozóan a **16. és 17. táblázat** mutatja be.

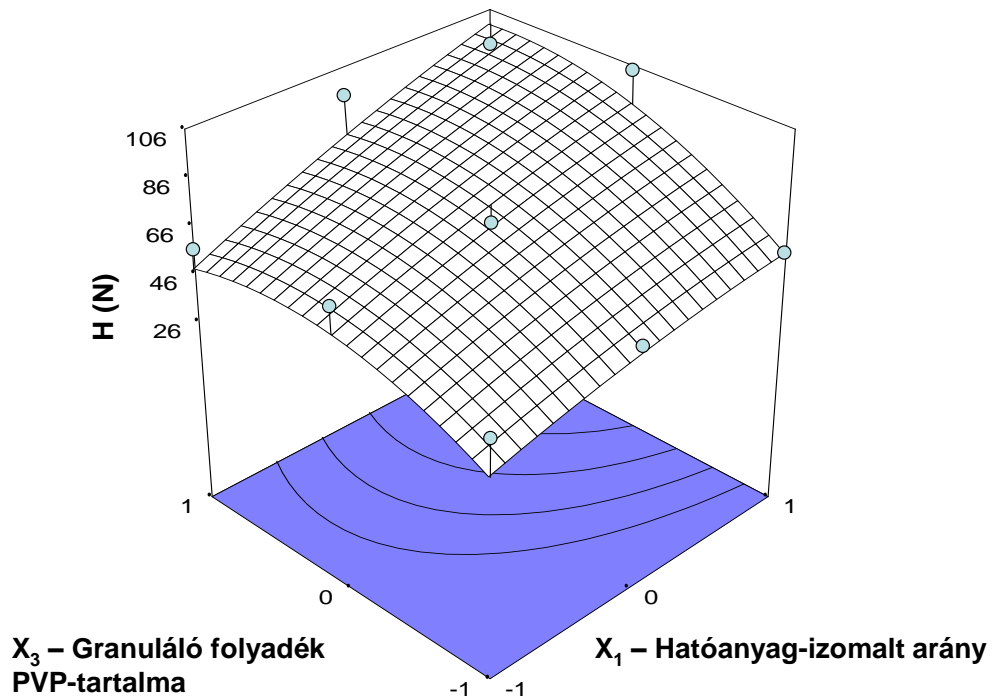
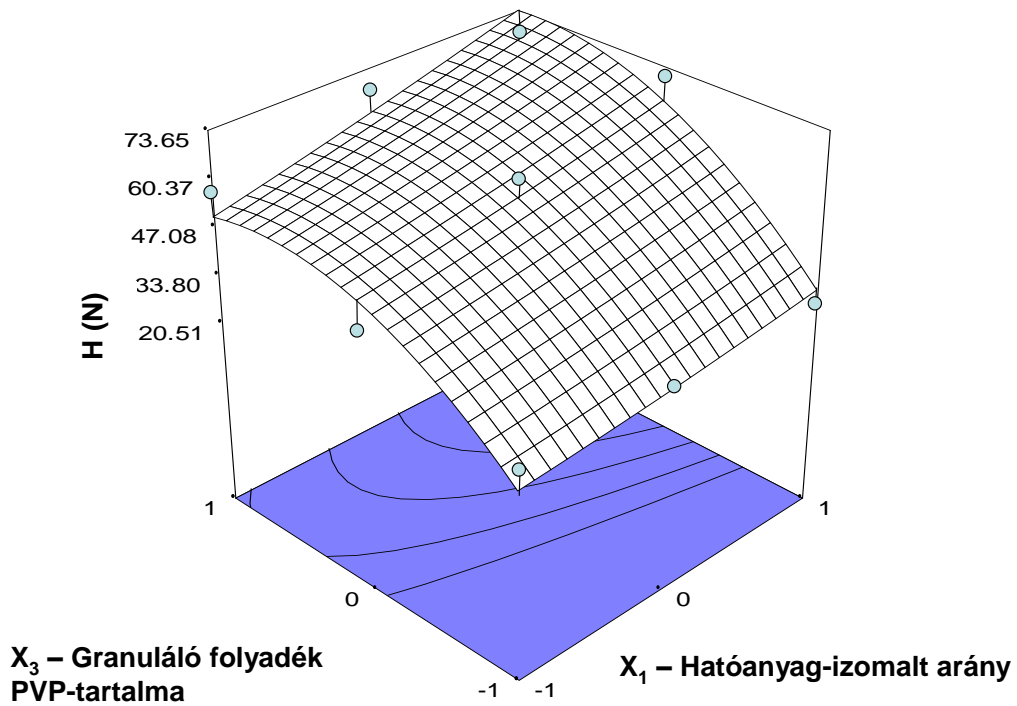
A 10 kN-nal préselt tabletták törési szilárdságát a hatóanyag-izomalt arány változása és a granuláló folyadék PVP-tartalma egyaránt fokozza, ez utóbbi nagyobb mértékben és nem lineáris módon ($b_1 = 9,8$, $b_3 = 17,8$). 15 kN-nál ugyanez a jelenség figyelhető meg, azonban a hatóanyag-izomalt arány változásának hatása erőteljesebb ($b_1 = 18,7$, $b_3 = 15,4$), emellett a két független változó közötti interakció is jelentős mértékű (**31. ábra**).

A tabletták szakítószilárdsága 10 kN-nál a törési szilárdsághoz hasonlóan a hatóanyag-izomalt arányának változásával és a granuláló folyadék PVP-tartalmával növekszik, a PVP hatása ebben az esetben sem lineáris ($b_1 = 0,2052$, $b_3 = 0,3483$). A nagyobb préserőnél hasonló jelenség figyelhető meg ($b_1 = 0,4113$, $b_3 = 0,3083$). Számottevőnek bizonyult a két független változó közötti kölcsönhatás is (**32. ábra**).

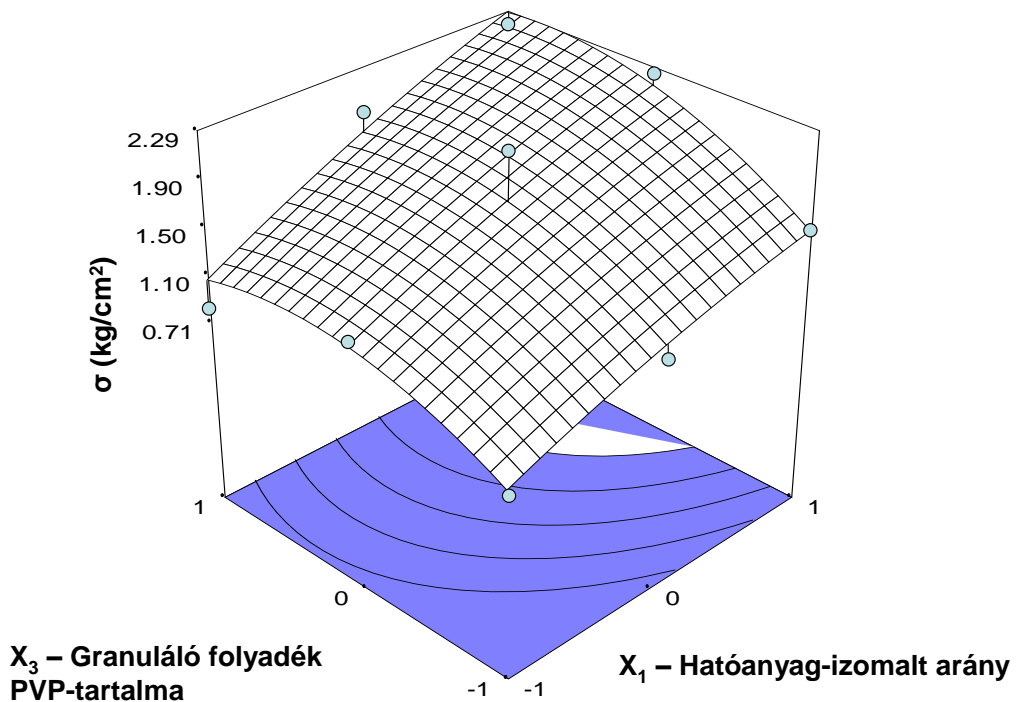
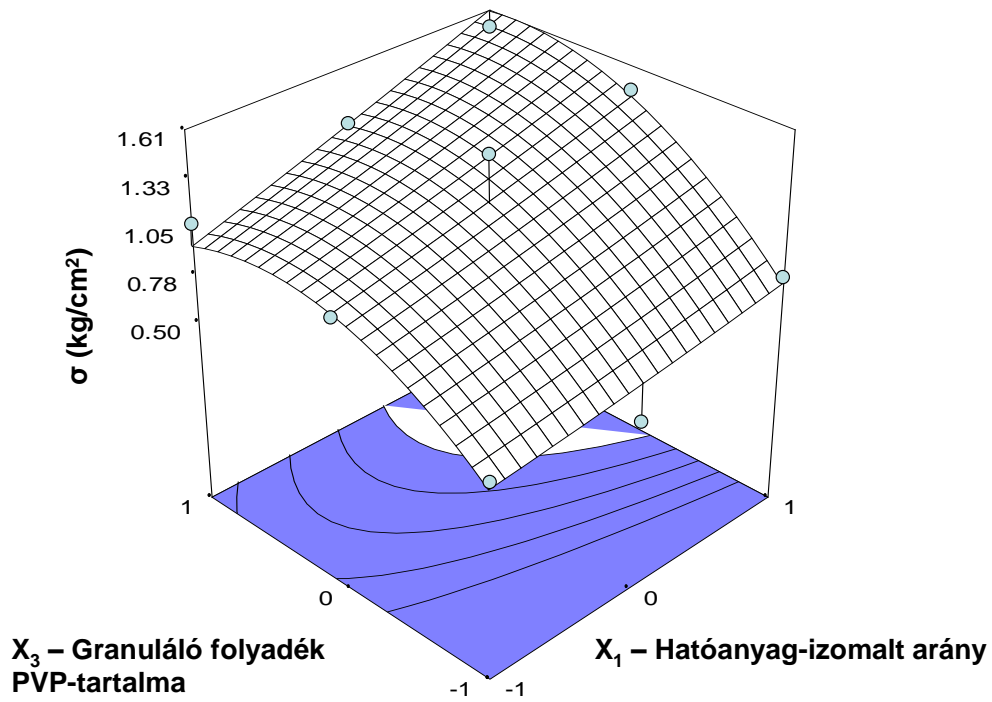
A hatóanyag-izomalt arány változása és a granuláló folyadék PVP-tartalmának emelése a 10 kN-nal préselt tabletták kopását is csökkentette ($b_1 = -0,53$, $b_3 = -0,66$). Mindkét hatás kvadratikusan együtthatója szignifikáns, amely a hatások nem lineáris mivoltát jelzi. Interakciót nem tapasztaltam a független változók között. A **33. ábra** a hatóanyag-izomalt arány és a granuláló folyadék PVP-tartalmának kopásra gyakorolt hatását mutatja be a keverési sebesség (1) szintjén.

A 15 kN-nal préselt tabletták esetében három mintánál kalaposodás, lemezsedés jelensége lépett fel, emiatt a statisztikai értékelés nem értelmezhető.

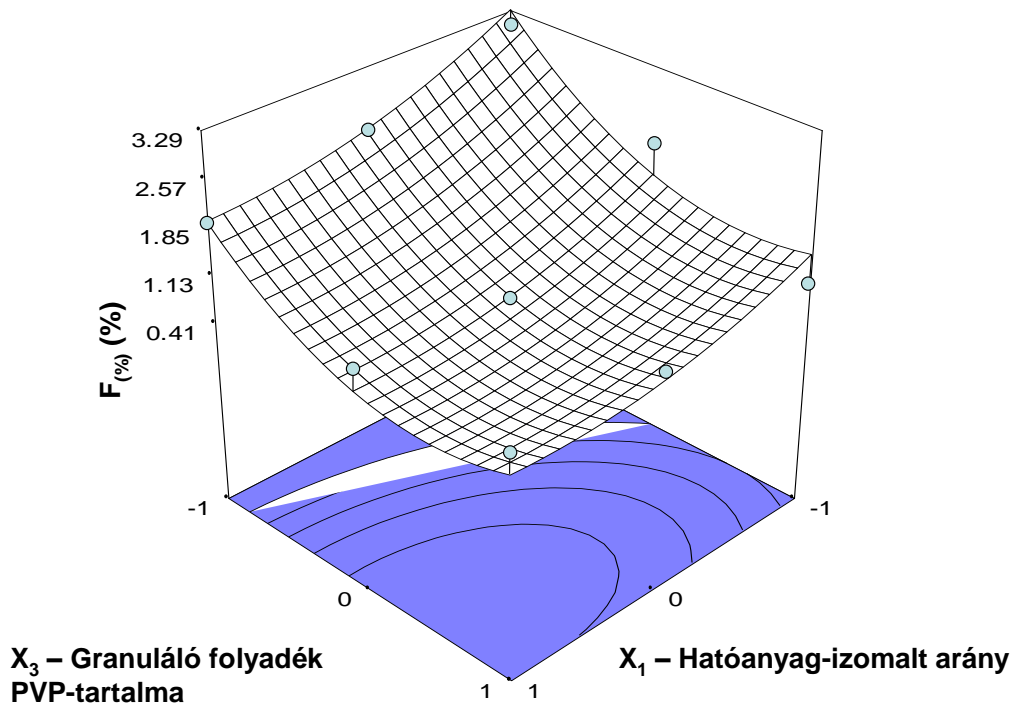
Az előzőekhez hasonlóan a tabletták szétesési idejét 10 kN-nál a hatóanyag-izomalt arány és a granuláló folyadék PVP-tartalma befolyásolja jelentősen ($b_1 = 46$, $b_3 = 43$). A két változó interakciója is jelentős, emellett szignifikáns tényezőként PVP-tartalom és a keverési sebesség kvadratikusan jelenik meg. 15 kN-nál mindhárom független változó számottevőnek bizonyult. A magasabb izomalt-tartalom pozitív hatása erősebb a granuláló folyadék PVP-tartalmának hatásánál, a keverési sebesség azonban csökkenti a tabletták szétesési idejét ($b_1 = 125$, $b_2 = -39$, $b_3 = 41$). A keverési sebesség interakcióba lép a hatóanyag-izomalt aránnyal, melyet a **34. ábra** szemléltet.



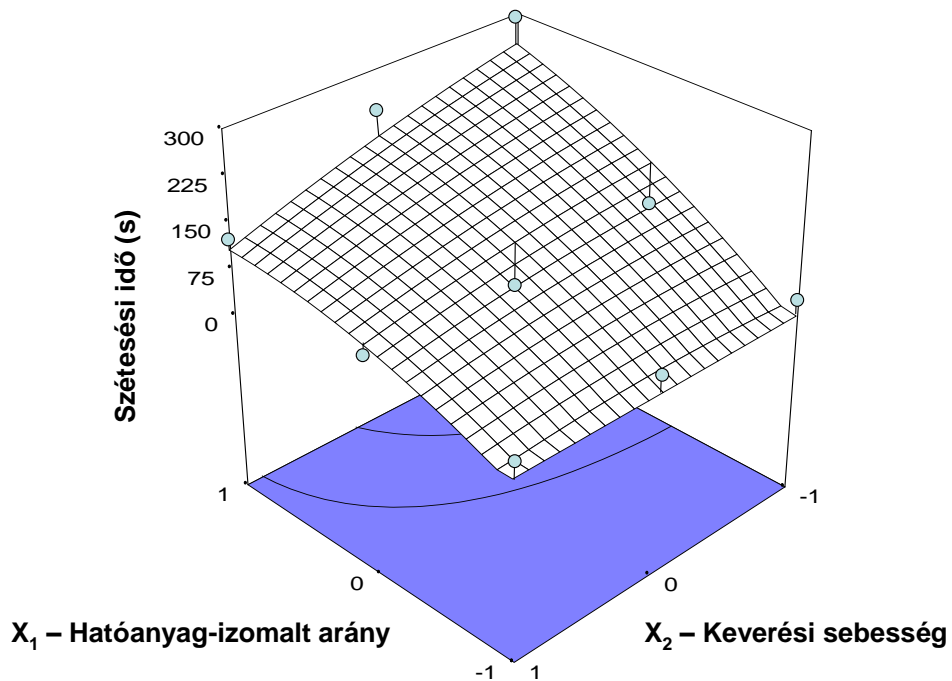
31. ábra Független változók hatása a tabletták törési szilárdságára. Fent: X_1 és X_3 független változók hatása a 10 kN-nal préselt tabletták törési szilárdságára X_2 független változó (1) szintjén. Lent: X_1 és X_3 független változók hatása 15 kN-nal préselt tabletták törési szilárdságára X_2 független változó (0) szintjén.



32. ábra Független változók hatása a tabletták szakítószilárdságára. Fent: X_1 és X_3 független változók hatása a 10 kN-nal préselt tabletták szakítószilárdságára X_2 független változó (-1) szintjén. Lent: X_1 és X_3 független változók hatása 15 kN-nal préselt tabletták szakítószilárdságára X_2 független változó (-1) szintjén.



33. ábra X_1 és X_3 független változók hatása a 10 kN-nal préselt tabletták kopási veszteségére X_2 független változó (1) szintjén.



34. ábra X_1 és X_2 független változók hatása a 15 kN-nal préselt tabletták szétesési idejére X_3 független változó (-1) szintjén.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Munkám célkitűzése volt egy új, a gyógyszergyártásban még kevésbé elterjedt segédanyag, az őrlött izomalt illetve további műveleti paraméterek hatásának vizsgálata paracetamol granulálására és tablettázására. Az eredmények statisztikai értékelését 3^3 típusú faktoriális kísérlettervezés alapján végeztem.

Vizsgáltam a granulátum hatóanyag-izomalt arányának, a szemcsésítés során alkalmazott keverési sebességnek valamint a granuláló folyadék minőségének – PVP-tartalom – hatását a granulátum minőségére, a tablettázás folyamatára valamint a granulátumból préselt tabletták tulajdonságaira.

Az eredményeket összefoglalva elmondható, hogy az elkészített granulátumok mindegyike megfelel a gyógyszerkönyvi követelményeknek. Megállapítottam, hogy megfelelő minőségű granulátum formulálásához nincs szükség ragasztóanyagra a granuláló folyadékban, demineralizált vízzel történő granulálással is megfelelő minőségű kéreg granulátumot formuláltam.

Továbbá a rossz préselési tulajdonságokat mutató paracetamol tablettázhatóvá vált az őrlött izomalttal történő granulálás után. Az izomalt javította a granulátumok préselhetőséget, csökkentette a részecskék között fellépő súrlódást, fokozta a lubrikációt. Kötő hatásának köszönhetően javította a préselt tabletták szilárdságát valamint csökkentette azok kopási veszteségét. Fokozta a granulátumok szárítási veszteségét, mellyel szintén hozzájárult a granulátumok préselhetőségének javításához – biztosítja a kellő nedvességtartalmat, mely az interpartikuláris kölcsönhatások létrejöttéhez szükséges. A polivinil-pirrolidon is javította a granulátumok préselésének energiaviszonyait. Mennyiségének növelése a kísérlettervben meghatározott mértékben a lubrikációt jobban fokozta, mint az izomalt mennyiségének növelése a kísérlettervben meghatározott mértékben. Az izomalt és a polivinil-pirrolidon mennyiségének növelésével azonban a tabletták elaszticitása is fokozódott. A tabletták préselhetőségének szempontjából a szemcseméret és annak eloszlása is fontos tényező. Tapasztalataim szerint a keverési sebesség növelésével a granulátumok átlagos szemcsemérete csökkent, azonban a homogenitás fokozódott, mely közvetve befolyásolta a tablettázást, a préselt tabletták tulajdonságait. Mivel a tablettázhatóság szempontjából a szemcsék mérete és a szemcseméret homogenitása is egyaránt fontos,

így a granulálásnál oly mértékű keverési fordulatszámot érdemes meghatározni, mely egyik tulajdonságot sem tolja el olyan irányba, ami a tablettázhatóságot veszélyeztetné.

Az eredmények statisztikai értékelése alapján elmondható, hogy a keverési sebesség – ellentétben a hatóanyag-izomalt aránnyal és a granuláló folyadék PVP-tartalmával – csak a granulátum szemcseméret-eloszlását, valamint a tabletták szétesési idejét befolyásolta nagymértékben. Kölcsönhatásban a hatóanyag-izomalt aránnyal jelent meg, a 15 kN-nal préselt tabletták szétesési idejében. A szemcseméretre való hatásával azonban közvetetten befolyásolni tudja a préselt tabletták tulajdonságait.

A hatóanyag-izomalt arány és a granuláló folyadék PVP-tartalma nemcsak a granulometriai eredményekre, hanem a tablettázásra és a préselt tabletták tulajdonságaira is szignifikáns hatással volt. Emellett a jelentősnek mondható interakciók is e kettő független változó között alakultak ki. Három változó közötti interakció egyik esetben sem bizonyult számottevőnek.

Az eredmények alapján paracetamol tartalmú, bevonattal nem rendelkező tabletták esetleges középüzemi méretnövelésének kiinduló pontjaként az alábbi összetételeket javaslom a tablettázási paraméterek és tabletták tulajdonságok ismeretében: 2,5%-os vagy 5%-os PVP oldattal granulált 1:1 paracetamol-izomalt arányú porkeverék vagy 5%-os PVP oldattal granulált 5:3 paracetamol:izomalt arányú porkeverék, a külső fázis 5% kroszpovidont és 1% magnézium-sztearátot tartalmaz. Egyrészt a fenti összetételek tablettázása során a rendszernek igen kismértékű súrlódást kellett legyőznie, és nagyobb mértékű munka fordítódhatott a tabletták préselésére. Emellett ezek azok az összetételek, melyek kopási veszteség értékei megfeleltek a gyógyszerkönyvi követelményeknek.

Gyakorlati jelentőség

- Az örölt izomalt megfelelő segédanyag lehet nehezen préselhető, nagy dózisban alkalmazandó hatóanyagok szemcsésítéséhez, tablettázásához.
- Az izomalt kötőanyag nélkül, önmagában ragasztó hatású vizes granulálás során, oldószerrel történő agglomerálással is megfelelő minőségű granulátumok állíthatók elő. Megfelelő összetétellel a tablettázás során elég erős interpartikuláris kölcsönhatások alakulhatnak ki, biztosítva ezzel a végső gyógyszerforma – a tablettá – elegendő mértékű mechanikai szilárdságát.
- Fontos figyelembe venni azonban, hogy a szemcsésítés során alkalmazott keverési sebesség, mint műveleti paraméter a granulátum szemcseméretének homogenitását fokozza, de a szemcseméretet kisebb értékek felé tolja el, így befolyással bír a granulátum préselhetőségére, közvetve a tabletták fizikai tulajdonságaira is.
- A gyártott formulákból kiválasztható olyan összetétel, mely paracetamol tartalmú, bevonattal nem rendelkező tablettá esetleges középüzemi méretnövelésének kiinduló pontjául szolgálhat.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkám célkitűzése egy új, a gyógyszeriparban még kevésbé elterjedt segédanyag, az izomalt gyógyszer technológiai alkalmazhatóságának vizsgálata. Vizsgálataim során az örölt izomalt granulálhatóságát, illetve nehezen préselhető modell hatóanyag tablettázására gyakorolt hatását tanulmányoztam. Emellett vizsgáltam a segédanyag segítségével formulált gyógyszerformák – granulátum illetve tableta – tulajdonságait.

Modell hatóanyagként paracetamol használtam, melynek rossz préselési tulajdonságai indokolják a megfelelő technológiai lépések és segédanyagok alkalmazását tablettázás során. A laboratóriumi keverő berendezésben elvégzett granulálásnál három tényezőt választottam, amelynek a formulálásra illetve a gyógyszerformákra gyakorolt hatását vizsgáltam. A választott paraméterek az alábbiak: hatóanyag és izomalt aránya a granulátumban, keverés fordulatszáma a granulálás során valamint a granuláló folyadék (polivinil-pirrolidon demineralizált vizes oldata) kötőanyag-tartalma, melyeket három szinten alkalmaztam. Ennek alapján 27 különböző granulátumot készítettem, melyeket a vonatkozó gyógyszerkönyvi vizsgálatoknak vettem alá, azután műszeres présszerszámmal ellátott excenteres tablettázógéppel préseltem. Vizsgáltam a granulátumok préselésének fizikai jellemzőit illetve a préselt tabletták tulajdonságait. Az eredmények szignifikanciáját és a független változók gyógyszerformára és préselésre gyakorolt hatásának jelentőségét 3^3 típusú faktoriális kísérlettervezéssel értékeltem.

Az eredmények alapján megállapítottam, hogy az örölt izomalt kötőanyag nélkül, önmagában ragasztó hatású vizes granulálás során, a kéreg illetve ragasztott granulátumok egyaránt megfelelnek a gyógyszerkönyvi követelményeknek. A szemcsésítés során alkalmazott keverési sebesség befolyással bír a granulátum homogenitására, szemcseméretére. Továbbá azt tapasztaltam, hogy az izomalt javítja a nehezen préselhető modell hatóanyag tablettázásának energiaviszonyait, és kötő hatásának köszönhetően a tabletták tulajdonságait is előnyösen befolyásolja. Az eredmények alapján megadhatók olyan összetételek, melyek paracetamol tartalmú, bevonattal nem rendelkező tableta középüzemi méretnövelésének kiindulásául szolgálhatnak.

SUMMARY

The aim of my study was to evaluate the applicability of a novel excipient, isomalt in pharmaceutical technology. Isomalt is widely used in food industry; nevertheless, its spreading in pharmaceutical industry has begun recently. In my work the granulation of paracetamol with isomalt and the compressibility of the produced granules were investigated. Moreover, the characteristics of the produced granules and tablets were examined.

As model drug paracetamol was chosen since it represents poor flowability, compressibility and reduced plastic deformation. Therefore, to obtain a solid dosage form which meets the requirements of international regulations, excipients and appropriate technological procedures are needed. The granulation process was performed in laboratory mixing apparatus. Three parameters were chosen, which impact on the formulation and on the properties of the dosage form were studied – the paracetamol-isomalt ratio in the granules, the mixing speed during granulation and the PVP content of granulation liquid – each at three levels. Consequently 27 batches of granules were produced. Furthermore, these granules were compressed into tablets with instrumented tablet machine. The granules and tablets were investigated in accordance with the current pharmacopoeias. The data obtained from the compression process and the characteristics of dosage forms – granules and tablets – were evaluated using 3^3 type factorial design. As response variables features of compression process, granule and tablet properties were investigated.

As the results indicated, the agglomeration process with milled isomalt did not need any other binders to obtain granules which meet the requirements of the current pharmacopoeias. The mixing speed had significant effect on the particle size distribution of the granules. Moreover, it can be stated, that milled isomalt has an advantageous effect on both the process of compression and the tablet characteristics – due to its binder properties. Based on the results of tableting process and tablet characteristics measurements initial compositions for scale-up of paracetamol containing non-coated tablets can be given.

8. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Davies P. Oral Solid Dosage Forms. In: Gibson M (szerk.) Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form. Informa Healthcare, USA, 2009: 367-368.
- [2] Armstrong NA. Tablet Manufacture. In: Swarbrick J (szerk.) Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare, USA, 2009: 3653-3671.
- [3] Bauer KH, Frömmig KH, Führer C. Lehrbuch der Pharmaceutischen Technologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1999: 291-353.
- [4] Bogda MJ. Tablet Compression: Machine Theory, Design and Process Troubleshooting. In: Swarbrick J (szerk.) Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare, USA, 2009: 3611-3629
- [5] Armstrong NA, Haines-Nutt RF. (1974). Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. Powder Technol. 9: 287–290.
- [6] Busignies V, Leclerc B, Truchon S, Tchoreloff P. (2011) Changes in the specific surface area of tablets composed of pharmaceutical materials with various deformation behaviors. Drug. Dev. Ind. Pharm. 37(2): 225-233.
- [7] Anuar MS, Briscoe BJ. (2010) Detrimental consequences of the Paracetamol tablet elastic relaxation during ejection. Drug. Dev. Ind. Pharm. 36(8): 972–979.
- [8] Levin M. Tablet Press Instrumentation. In: Swarbrick J (szerk.) Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare, USA, 2009: 3684-3703.
- [9] Ridgway Watt P, Armstrong A. Tablet and Capsule Machine Instrumentation. Pharmaceutical Press, UK, 2007.

- [10] Doelker E, Massuelle D. (2004) Benefits of die-wall instrumentation for research and development in tableting, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58: 427–444.
- [11] Venkataram S, Khohlokwane M, Balakrishnan S, Litke A, Lepp H. (1996) Tablet compression force measurement using strain gauges. *Pharm. Act. Helv.* 71: 329-334.
- [12] Lammens RF, Struk C, Varkevisser FA, Polderman J, de Blaey CJ. (1981) Evaluation of Force-Displacement Measurements during one-sided powder compaction in a Die. The quantitative evaluation of a model of die-wall friction from experiments with various diameters, with a critical examination of the influence of various other machine variables. *Powder Technol.* 28: 147-165.
- [13] Bacher C, Olsen PM, Bertelsen P, Sonnergaard JM. (2008) Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation. *Int. J. Pharm.* 358: 69-74.
- [14] Çelik M. (1992) Overview of compaction data analysis techniques. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 18(6-7): 767-810.
- [15] Ruegger CE, Çelik M. (2000) The influence of varying precompaction and main compaction profile parameters on the mechanical strength of compacts. *Pharm. Dev. Techn.* 5(4): 495–505.
- [16] Bourland ME, Mullarney MP. Compaction Simulation. In: Augsburger LL, Hoag SW (szerk.) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Informa Healthcare, USA, 2008: 519-522.
- [17] Garr JSM, Rubinstein MH. (1990) Direct compression characteristics of xylitol. *Int. J. Pharm.* 64: 223-226.
- [18] Sonnergaard JM. (1999) A critical evaluation of the Heckel equation, *Int. J. Pharm.* 193: 63-71.

- [19] Garekani HA, Ford JL, Rubinstein MH, Rajabi-Siahboomi AR. (2000) Highly compressible paracetamol: I: crystallization and characterization. *Int. J. Pharm.* 208: 87–99.
- [20] Garekani HA, Ford JL, Rubinstein MH, Rajabi-Siahboomi AR. (2000) Highly compressible paracetamol – II: Compression properties. *Int. J. Pharm.* 208: 101–110.
- [21] Van Veen B, Bolhuis GK, Wu YS, Zuurman K, Frijlink HW. (2005) Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 59: 133-138.
- [22] Mehrotra A, Chaudhuri B, Faqih A, Tomassone MS, Muzzio FJ. (2009) A modeling approach for understanding effects of powder flow properties on tablet weight variability. *Powder Technol.* 188: 295-300.
- [23] Sinka IC, Motazeidan F, Cocks ACF, Pitt KG. (2009) The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. *Powder Technol.* 189: 276-284.
- [24] Bolhuis GK, Rexwinkel EG, Zuurman K. (2009) Polyols as filler-binders for disintegrating tablets prepared by direct compaction. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 35: 671-677.
- [25] Çelik M, Ong JTH, Chowhan ZT, Samuel GJ. (1996) Compaction simulator studies of a new drug substance: effect of particle size and shape, and its binary mixtures with microcrystalline cellulose, *Pharm. Dev. Techn.* 1: 119-126.
- [26] Palmieri GF, Joiris E, Bonacucina G, Cespi M, Mercuri A. (2005) Differences between eccentric and rotary tablet machines in the evaluation of powder densification behaviour. *Int. J. Pharm.* 298: 164–175.

- [27] Ndindayino F, Henrist D, Kiekens F, Van den Mooter G, Vervaet C, Remon JP. (2002) Direct compression properties of melt-extruded isomalt. *Int. J. Pharm.* 235: 149-157.
- [28] Martinello T, Kaneko TM, Robles Velasco MV, Santos Taqueda ME, Consiglieri VO. (2006) Optimization of poorly compactable drug tablets manufactured by direct compression using the mixture experimental design, *Int. J. Pharm.* 322: 87–95.
- [29] Kása P, Bajdik J, Zsigmond Zs, Pintye-Hódi K. (2009) Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. *Chem. Eng. Proc.* 48: 859–863.
- [30] Heckel RW. (1961) An analysis of powder compaction phenomena. *Trans. Of the Metallurgical Society of AIME.* 221: 1001-1008.
- [31] Yliruusi JK, Antikainen OK. (1997) New parameters derived from tablet compression curves. Part I. force-time curve. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23: 69-79.
- [32] Sonnengaard JM. (1999) A critical evaluation of the Heckel equation. *Int. J. Pharm.* 193: 63-71.
- [33] Antikainen OK, Yliruusi JK. (2003) Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile. *Int. J. Pharm.* 252: 253-261.
- [34] Picker KM. (2004) The 3D model: Explaining densification and deformation mechanisms by using 3D parameter plots. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 30(4): 413–425.
- [35] Cantor SL, Augsburger LL, Hoag SW, Gerhardt A. Pharmaceutical Granulation Processes, Mechanism, and the Use of Binders. In: Augsburger LL, Hoag SW (szerk.) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets.* Informa Healthcare, USA, 2008: 261-263.

[36] Parikh DM, Batch fluid bed granulation. In: Parikh DM (szerk.) Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Informa Helathcare, USA, 2009: 204-260.

[37] Kivikero N, Murtomaa M, Ingelbeen B, Antikainen O, Räsänen E, Mannermaa JP, Juppo AM. (2009) Microscale granulation in a fluid bed powder processor using electrostatic atomisation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 71: 130–137.

[38] Podczeck F, Lee-Amies G. (1996) The bulk volume changes of powders by granulation and compression with respect to capsule filling. *Int. J. Pharm.* 142: 97–102.

[39] Iveson SM, Litster JD, Hapgood K, Ennis BJ. (2001) Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technol.* 117: 3–39.

[40] Chevalier E, Viana M, Cazalbou S, Chulia D. (2009) Comparison of low-shear and high-shear granulation processes: effect on implantable calcium phosphate granule properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 35(10): 1255–1263.

[41] Knight P. (2004) Challenges in granulation technology. *Powder Technol.* 140: 156–162.

[42] Carr RL. (1965) Evaluating flow properties of solids. *Chem. Eng.* 72: 163-168.

[43] Dürig T. Binders in Pharmaceutical Granulation. In: Parikh DM (szerk.) Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Informa Helathcare, USA, 2009: 78-97.

[44] Giry K, Genty M, Viana M, Wuthrich P, D. Chulia. (2006) Multiphase versus single pot granulation process: influence of process and granulation parameters on granules properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 32:509–530.

- [45] Giry K, Viana M, Genty M, Wüthrich P, Chulia D. (2009) Switch from single pot to multiphase high shear wet granulation process, influence of the volume of granulation liquid in a pilot scale study. *Chem. Eng. Process.* 48: 1293–1301.
- [46] Wan LSC, Heng PWS, Ling BL. (1996) Effect of polyvinylpyrrolidone solutions containing dissolved drug on characteristics of lactose fluidized bed granules. *Int. J. Pharm.* 141: 161-170.
- [47] Erkoboni DF. Extrusion-Spheronization as a Granulation Technique. In: Parikh DM (szerk.) *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Informa Helathcare, USA, 2009: 281-307.
- [48] Badawy SIF, Shah KR, Surapaneni MS, Szemraj MM, Hussain M. (2010) Effect of spray-dried mannitol on the performance of microcrystalline cellulose-based wet granulated tablet formulation. *Pharm. Dev. Techn.* 15: 339–345.
- [49] Campisi B, Vojnovic D, Chicco D, Phan-Tan-Luu R. (1999) Experimental design for a melt granulation in a high shear mixer: optimisation of mixture and process variables using a combined experimental design. *Chemometr. Intell. Lab. Syst.* 48: 59-70.
- [50] Wang FY, Cameron IT. (2002) Review and future directions in the modelling and control of continuous drum granulation. *Powder Technol.* 124: 238– 253.
- [51] Charinpanitkul T, Tanthapanichakoon W, Kulvanich P, Kim KS. (2008) Granulation and tabletization of pharmaceutical lactose granules prepared by a top-sprayed fluidized bed granulator. *J. Ind. Eng. Chem.* 14: 661-666.
- [52] Bajdik J, Baki G, Kelemen A, Pintye-Hódi K. (2008) The effect of wetting of powder mixture on the preparation of hydrophilic matrix granules with high-shear granulator. *Chem. Eng. Res. Des.* 86: 1-7.

[53] Benali M, Gerbaud V, Hemati M. (2009) Effect of operating conditions and physico-chemical properties on the wet granulation kinetics in high shear mixer. *Powder Techn.* 190: 160-169.

[54] Badawy SIF, Shah KR, Surapaneni MS, Szemraj MM, Hussain M. (2010) Effect of spray-dried mannitol on the performance of microcrystalline cellulose-based wet granulated tablet formulation. *Pharm. Dev. Techn.* 15: 339–345.

[55] Bouwman AM, Henstra MJ, Westerman D, Chung JT, Zhang Z, Igram A, Seville JPK, Frijlink HW. (2005) The effect of the amount of binder liquid on the granulation mechanisms and structure of microcrystalline cellulose granules prepared by high shear granulation. *Int. J. Pharm.* 290: 129-136.

[56] Hegedűs Á, Pintye-Hódi K. (2007) Influence of the type of the high-shear granulator on the physico-chemical properties of granules. *Chem. Eng. Process.* 46: 1012–1019.

[57] Rajniak P, Mancinelli C, Chern RT, Stepanek F, Farber L, Hill BT. (2007) Experimental study of wet granulation in fluidized bed: Impact of the binder properties on the granule morphology. *Int. J. Pharm.* 334: 92–102.

[58] Schenck LR, Plank RV. (2008) Impact milling of pharmaceutical agglomerates in the wet and dry states. *Int. J. Pharm.* 348: 18–26.

[59] Da Cunha RLG, Pereira MMC, Rocha SCS. (2009) Conventional and modified fluidized bed: Comparison of the fluid dynamics and application in particle granulation. *Chem. Eng. Process.* 48: 1004–1011.

[60] Vemavarapu C, Surapaneni M, Hussain M, Badawy S. (2009) Role of drug substance material properties in the processibility and performance of a wet granulated product. *Int. J. Pharm.* 374: 96–105.

- [61] Le PK, Avontuur P, Hounslow MJ, Salman AD. (2009) The kinetics of the granulation process: Right from the early stages. *Powder Technol.* 189: 149–157.
- [62] Liew CV, Loh ZH, Heng PWS, Lee CC. (2008) A study on microwave-induced melt granulation in a single pot high shear processor. *Pharm. Dev. Techn.* 13: 401–411.
- [63] Vervaet C, Remon JP. Melt Granulation. In: Parikh DM (szerk.) *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Informa Healthcare, USA, 2009: 435-448.
- [64] Sandhu HK, Chatterji A, Shah NH, Malick W, Desai D, Zia H. (2007) Effect of formulation and processing variables on the granulation kinetics of hot melt granulation (HMG) process. *Pharm. Dev. Techn.* 12: 145–151.
- [65] Royce A, Suryawanshi J, Shah U, Vishnupad K. (1996) Alternative granulation technique: melt granulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 22: 917-924.
- [66] Kidokoro M, Haramiishi Y, Sagasaki S, Shimizu T, Yamamoto Y. (2002) Application of fluidized hot-melt granulation (FHMG) for the preparation of granules for tableting; properties of granules and tablets prepared by FHMG. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28(1): 67–76.
- [67] Schaefer T. (2001) Growth mechanisms in melt agglomeration in high shear mixers. *Powder Technol.* 117: 68–82.
- [68] Peck GE, Soh JLP, Morris KR. Dry Granulation In: Augsburger LL, Hoag SW (szerk.) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Informa Healthcare, USA, 2008: 303-336.
- [69] Miller RW, Sheskey PJ. Roller Compaction Technology for the Pharmaceutical Industry. In: Swarbrick J (szerk.) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Informa Healthcare, USA, 2009: 3159-3176.

- [70] Kleinebudde P. (2004) Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58: 317–326.
- [71] Von Eggelkraut-Gottanka SG, Abed SA, Müller W, Schmidt PC. (2002) Roller compaction and tableting of St. John's wort plant dry extract using a gap width and force controlled roller compactor. I. Granulation and tableting of eight different extract batches. *Pharm. Dev. Techn.* 7: 433–445.
- [72] Von Eggelkraut-Gottanka SG, Abed SA, Müller W, Schmidt PC. (2002) Roller compaction and tableting of St. John's wort plant dry extract using a gap width and force controlled roller compactor. II. Study of roller compaction variables on granule and tablet properties by a 3(3) factorial design. *Pharm. Dev. Techn.* 7: 447–455.
- [73] Heng PWS, Chan LW, Liew CV, Chee SN, Soh JLP, Ooi SM. (2004) Roller compaction of crude plant material: influence of process variables, polyvinylpyrrolidone, and co-milling. *Pharm. Dev. Techn.* 9: 135–144.
- [74] Guigon P, Simon O. (2003) Roll press design—influence of force feed system on compaction. *Powder Technol.* 130: 41–48.
- [75] Parrott EL. (1981) Densification of powders by concavo-convex roller compactor. *J. Pharm. Sci.* 70: 288–291.
- [76] Miller RW. (1994) Advances in pharmaceutical roller compactor feed system designs. *Pharm. Technol. Eur.* 6(5): 58–68.
- [77] Herting MG, Klose K, Kleinebudde P. (2007) Comparison of different dry binders for roll compaction/dry granulation. *Pharm. Dev. Techn.* 12:525–532.
- [78] Sakwanichol J, Puttipipatkachorn S, Ingenerf G, Kleinebudde P. (2010) Roll compaction/dry granulation: Comparison between roll mill and oscillating granulator in

dry granulation Pharm. Dev. Techn. – megjelenés alatt – DOI: 10.3109/10837450.2010.508078

[79] Turkoglu M, Aydin I, Murray M, Sakr A. (1999) Modeling of a roller-compaction process using neural networks and genetic algorithms. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 48: 239–245.

[80] Sheskey PJ, Hendren J. (1999) The effects of roll compaction equipment variables, granulation techniques and HPMC polymer level on a controlled-release matrix model drug formulation. *Pharm. Technol.* 23: 90-106.

[81] Weyenberg W, Vermeire A, Vandervoort J, Remon JP, Ludwig A. (2005) Effects of roller compaction settings on the preparation of bioadhesive granules and ocular minitablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 59: 527–536.

[82] Bacher C, Olsen PM, Bertelsen P, Kristensen J, Sonnergaard JM. (2007) Improving the compaction properties of roller compacted calcium carbonate. *Int. J. Pharm.* 342: 115–123.

[83] Bacher C, Olsen PM, Bertelsen P, Sonnergaard JM. (2008) Granule fraction inhomogeneity of calcium carbonate/sorbitol in roller compacted granules. *Int. J. Pharm.* 349: 19–23.

[84] Bacher C, Olsen PM, Bertelsen P, Sonnergaard JM. (2008) Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation. *Int. J. Pharm.* 358: 69-74.

[85] Am Ende MT, Moses SK, Carella AJ, Gadkari RA, Graul TW, Otano AL, Timpano RJ. (2007) Improving the content uniformity of a low-dose tablet formulation through roller compaction optimization. *Pharm. Dev. Techn.* 12: 391–404.

[86] Morris DG, Truitt BF, Kong A, Leyva N, Luner PE. (2009) Influence of formulation composition and processing on the content uniformity of low-dose tablets manufactured at kilogram scale. *Pharm. Dev. Techn.* 14: 451–460.

[87] Inghelbrecht S, Remon JP. (1998) Reducing dust and improving granule and tablet quality in the roller compaction process. *Int. J. Pharm.* 171: 195–206.

[88] Nkansah P, Wu SJ, Sobotka S, Yamamoto K, Shao ZJ. (2008) A novel method for estimating solid fraction of roller-compacted ribbons. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 34: 142–148.

[89] Gamble JF, Tobyn M, Dennis AB, Shah T. (2010) Roller compaction: Application of an in-gap ribbon porosity calculation for the optimization of downstream granule flow and compactability characteristics. *Pharm. Dev. Techn.* 15: 223–229.

[90] <http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/1001940030.htm> 2010-11-26

[91] Cammenga HK, Figura LO, Zielasko B. (1996) Thermal behaviour of some sugar alcohol. *J. Therm. Anal. Calorim.* 47: 427-434.

[92] http://www.beneo-palatinit.com/en/Pharma_Excipients/galenIQ/Manufacturing/ 2011-08-17

[93] Fritzsching B, Luhn O, Schoch A. Isomalt. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC (szerk.) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, London, 2006: 366-370.

[94] Paál T, Kőszeginé Szalai H, Nagy A, Kertész P, Posgayné Kovács E, Takács M, Németh T, Haraszti Cs (szerk.). *Magyar Gyógyszerkönyv VIII. kiadás, II. kötet. Medicina, Budapest, 2004: 2113-2114 (Izomalt cikkely).*

[95] European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 6. kiadás. Monograph of isomalt, 2178- 2179.

[96] USP32-NF27. Monograph of isomalt: 1260.

[97] Bolhuis GK, Armstrong NA. (2006) Excipients for direct compaction – an update, *Pharm. Dev. and Technol.* 11: 111–124.

[98] Liang AC, Chen LH. (2001) Fast dissolving intraoral drug delivery systems. *Expert Opin. Ther. Patents* 11: 981-986.

[99] Chang RK, Guo X, Burnside BA. (2000) Fast-dissolving tablets. *Pharm. Tech.* 24: 52-58.

[100] Bolhuis GK, Rexwinkel EG, Zuurman K. (2009) Polyols as filler-binders for disintegrating tablets prepared by direct compaction, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 35: 671-677.

[101] Bolhuis GK, Engelhart JP, Eissens AC. (2009) Compaction properties of isomalt. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 72: 621–625.

[102] Ndindayino F, Henrist D, Kiekens K, Vervaeet C, Remon JP. (1999) Characterization and evaluation of isomalt performance in direct compression. *Int. J. Pharm.* 189: 113–124.

[103] Gabrielsson J, Lindberg NO, Pålsson M, Nicklasson F, Sjöström M, Lundstedt T. (2003) Multivariate methods in the development of a new tablet formulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29: 1053–1075.

[104] Gabrielsson J, Sjöström M, Lindberg NO, Pihl AC, Lundstedt T. (2006) Multivariate methods in the development of a new tablet formulation: excipient mixtures and principal properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 32: 7–20.

[105] Viçosa AL, Chatah EN, Santos TC, Jones Jr. LF, Dantas CB, Dornelas CB, Rodrigues CR, Castro HC, Sousa VP, Dias LRS, Cabral LM. (2009) Bioequivalence studies and sugar-based excipients effects on the properties of new generic ketoconazole tablets formulations and stability evaluation by using direct compression method. *Pharm. Dev. Techn.* 14: 530–539.

[106] De Aguilar MM, de Albuquerque RP, Marinho DS, Braga BR, Dornelas CB, Oliviera A, de Sousa VP, Torres SR, Alviano CS, Cabral LM, Holadino C. (2010) Oral sustained release nystatin tablets for the treatment of oral candidiasis: formulation development and validation of UV spectrophotometric analytical methodology for content determination. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 36: 594–600.

[107] **Sáska Zs**, Dredán J, Balogh E, Luhn O, Shafir G, Antal I. (2010) Effect of isomalt as novel binding agent on compressibility of poorly compactable paracetamol evaluated by factorial design. *Powder Technol.* 201: 123-129.

[108] **Sáska Zs**, Dredán J, Balogh E, Luhn O, Shafir G, Antal I. (2011) Evaluation of the impact of mixing speed on the compressibility and compactibility of paracetamol — Isomalt containing granules with factorial design. *Powder Technol.* 213: 132-140.

[109] Kállai N, Luhn O, Dredán J, Kovács K, Lengyel M, Antal I. (2010) Evaluation of drug release from coated pellets based on isomalt, sugar, and microcrystalline cellulose inert cores. *AAPS PharmSciTech* 11: 383-391.

[110] Cammenga HK, Zielasko B. (1996) Glasses of sugars and sugar substitutes. *Phys. Chem.* 100: 1607-1609.

[111] Crowley MM, Zhang F, Repka MA, Thumma S, Upadhye SB, Battu SK, McGinity JW, Martin C. (2007) Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 33: 909–926.

[112] http://www.math.elte.hu/probability/markus/DOE_Lecture_Actual1.ppt#256,1, Az ipari kísérlettervezés statisztikai módszerei 2011-04-02

[113] Kemény S, Deák A. Mérések tervezése és eredményeik értékelése. Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1993: 248-253.

[114] Franz RM, Browne JE, Lewis AR, Experimental design, modeling, and optimization strategies for product and process development. In: Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS (szerk.), Pharmaceutical Dosage Forms. Disperse Systems. Marcel Dekker, New York, 1988: 427–455.

[115] Gyires K. Nem szteroid gyulladásgátlók, nem opioid fájdalomcsillapítók, antirheumatikumok és köszvényellenes szerek. In: Gyires K., Füst Zs. (szerk.) Farmakológia és Farmakoterápia I. Farmakológia, Medicina, Budapest, 2007: 641-654.

[116] http://www.pharmindex-online.hu/gyogyszerkereso/paramax-rapid-500-mg-tabletta-14557.html#document_1736200 2011-08-17

[117] European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 7. kiadás. Monograph of paracetamol, 2667-2668.

[118] Perjési P. Hőcsökkentő fájdalomcsillapítók és nemszteroid gyulladáscsökkentők. In: Fülöp F, Noszál B, Szász Gy, Takácsné Novák K (szerk.) Gyógyszerészi Kémia, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2010: 582-612.

[119] Krycer I, Pope DG, Hersey JA. (1982) The prediction of paracetamol capping tendencies. J. Pharm. Pharmacol. 34: 802-804.

[120] Nichols G, Frampton CS. (1998) Physicochemical characterization of the orthothrombic polymorph of paracetamol crystallized from solution. J. Pharm. Sci. 87: 684-693.

[121] Beyer T, Day GM, Price SL. (2001) The prediction, morphology and mechanical properties of the polymorphs of paracetamol. *J. Am. Chem. Soc.* 123: 5086-5094.

[122] Di Martino P, Guyot-Hermann AM, Conflant P, Drache M, Guyot JC. (1996) A new pure paracetamol for direct compression: the orthorhombic form. *Int. J. Pharm.* 128: 1-8.

[123] Sacchetti M. (2000) Thermodynamic Analysis of DSC Data for Acetaminophen Polymorphs. *J. Therm. Anal.* 63(2): 345-350.

[124] Al-Zoubi N, Kachrimanis K, Malamataris S. (2002) Effect of harvesting and cooling on crystallisation and transformation of orthorhombic paracetamol in ethanolic solution. *Eur. J. Pharm. Sci.* 17: 13–21.

[125] Al-Zoubi N, Koundourellis I, Malamataris S. (2002) FT-IR and Raman spectroscopic methods for identification and quantitation of orthorhombic and monoclinic paracetamol in powder mixes. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 29: 459–467.

[126] Al-Zoubi N, Malamataris S. (2003) Effects of initial concentration and seeding procedure on crystallisation of orthorhombic paracetamol from ethanolic solution. *Int. J. Pharm.* 260: 123-135.

[127] Fachaux JM, Guyot-Hermann AM, Guyot JC, Conflant P, Drache M, Veesler S, Boistelle R. (1995) Pure Paracetamol for direct compression Part I. Development of sintered-like crystals of Paracetamol. *Powder Technol.* 82: 123–128.

[128] Fachaux JM, Guyot-Hermann AM, Guyot JC, Conflant P, Drache M, Veesler S, Boistelle R. (1995) Pure Paracetamol for direct compression Part II. Study of the physicochemical and mechanical properties of sinteredlike crystals of Paracetamol. *Powder Technol.* 82: 129–133.

[129] Garekani HA, Ford JL, Rubinstein MH, Rajabi-Siahboomi AR. (1999) Formation and compression characteristics of prismatic polyhedral and thin plate-like crystals of paracetamol. *Int. J. Pharm.* 187: 77–89.

[130] Garekani HA, Ford JL, Rubinstein MH, Rajabi-Siahboomi AR. (2000) Highly compressible paracetamol: I: crystallization and characterization. *Int. J. Pharm.* 208: 87–99.

[131] Garekani HA, Ford JL, Rubinstein MH, Rajabi-Siahboomi AR. (2000) Highly compressible paracetamol – II: Compression properties. *Int. J. Pharm.* 208: 101–110.

[132] Alander EM, Uusi-Penttilä MS, Rasmuson AC. (2003) Characterization of paracetamol agglomerates by image analysis and strength measurement. *Powder Technol.* 130: 298–306.

[133] Alander EM, Uusi-Penttilä MS, Rasmuson AC. (2004) Agglomeration of Paracetamol during Crystallization in Pure and Mixed Solvents. *Ind. Eng. Chem. Res.* 43(2): 629–637.

[134] Fichtner F, Rasmuson AC, Alander EM, Alderborn G. (2007) Effect of preparation method on compactability of paracetamol granules and agglomerates. *Int. J. Pharm.* 336: 148–158.

[135] Kaerger JS, Edge S, Price R. (2004) Influence of particle size and shape on flowability and compactibility of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Sci.* 22: 173-179.

[136] Fichtner F, Rasmuson AC, Alderborn G. (2005) Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction. *Int. J. Pharm.* 292: 211–225.

[137] Phadke DS, Anderson NR. (1990) Effect of crospovidone on the wet granulation aspects of acetaminophen. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 16: 983-994.

[138] Billon A, Bataile B, Cassanas G, Jacob M. (2000) Development of spray-dried acetaminophen microparticles using experimental designs. *Int. J. Pharm.* 203: 159–168.

[139] Bühler V (szerk.) Kollidon® - Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry. BASF, Ludwigshafen, 2003: 70-88.

[140] Antal I, Dredán J, Fekete P, Lengyel M, Balogh E, Marton S, Zelkó R, Klebovich I, Középüzemi gyógyszer technológiai műveletek és gyógyszerkészítési eljárások. Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió, Budapest, 2007: 2-6.

[141] Murakami H, Yoneyama T, Nakajima K, Kobayashi M. (2001) Correlation between loose density and compactibility of granules prepared by various granulation methods. *Int. J. Pharm.* 216: 159-164.

9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

9.1. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. **Sáska Zs**, Dredán J, Balogh E, Luhn O, Shafir G, Antal I. (2010) Effect of isomalt as novel binding agent on compressibility of poorly compactable paracetamol evaluated by factorial design. *Powder Technol.* 201: 123-129.
(IF: 1.887)
2. **Sáska Zs**, Dredán J, Balogh E, Luhn O, Shafir G, Antal I. (2011) Evaluation of the impact of mixing speed on the compressibility and compactibility of paracetamol – isomalt containing granules with factorial design. *Powder Technol.* 213: 132-140.
(IF: 1.887)

9.2. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. **Sáska Zs**, Hajdú M, Laki M, Klebovich I, Antal I. (2008) Szemészeti hatóanyag-fel szabadító rendszerek fejlesztési lehetőségei. *Acta Pharm Hung.* 78: 156-164.
2. Laki M, Hajdú M, Zahár A, **Sáska Zs**, Klebovich I, Szendrői M, Antal I. (2007) Csontműtétéknél alkalmazható antibiotikum-tartalmú hordozórendszerek tervezése. *Acta Pharm Hung.* 77: 108-115.

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném köszönetemet kifejezni Mindazoknak, akik segítségemre voltak a doktori értekezésem elkészítésében. Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Antal Istvánnak, hogy munkámat mindvégig figyelemmel kísérte, útmutatásaival és tanácsaival segítette.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Noszál Béla professzor úrnak, aki támogatta részvételemet a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar és a Richter Gedeon Nyrt. közötti együttműködésben.

Köszönetet kívánok mondani Dr. Thaler Györgynek, Dr. Csernák Lászlónak és Dr. Bódis Attilának, hogy a Richter Gedeon Nyrt. részéről az egyetemi együttműködés keretén belül lehetőséget biztosítottak a doktori munkám elvégzéséhez.

Köszönet illeti Dr. Klebovich Imre professzor urat, aki lehetővé tette, hogy a Gyógyszerészeti Intézetben minden eszközt, és támogatást megkapjak a munkám elvégzéséhez.

Köszönöm Oliver Luhnnek, a Südzucker AG kutatómérnök munkatársának, aki az anyagmintákat a rendelkezésemre bocsátotta.

Köszönöm Dr. Pozsgai Imrének az elektronmikroszkópos vizsgálatok elvégzésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségét.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Zelkó Romána egyetemi tanárnak, Dr. Dredán Judit egyetemi docensnek és Dr. Kállai Nikolett egyetemi tanársegédnek hasznos szakmai tanácsaiért valamint a Gyógyszerészeti Intézet valamennyi munkatársának, hogy biztosították számomra a mindennapi zavartalan munkavégzés lehetőségét. Végül szeretnék köszönetet mondani azoknak, akik megteremtették számomra azt a háttérrel, ami lehetővé tette, hogy tanulmányaimat és munkámat mindvégig zavartalanul és teljes odaadással végezhessem. Köszönöm Családomnak, Vőlegényemnek és Barátaimnak. Mindenekfelett szeretném megköszönni Édesanyámnak, Dr. Morzsányi Évának, hogy a gyógyszerész pályán elindított. Hálával gondolok továbbá Dr. Hajdú Máriára, Dr. Marton Sylviára és Dr. Stampf Györgyre, akiknek elhivatottsága ösztönzött arra, hogy kutatómunkámat a gyógyszerterológia területén kezdjem végezni.