

B4342

az MTA Doktori értekezése
Készült
a Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertechnológiai Intézetében

**KORSZERŰ VIZSGÁLÓ MÓDSZEREK ALKALMAZÁSA
A SZILÁRD GYÓGYSZERFORMÁK
FEJLESZTÉSÉBEN ÉS MINŐSÉGBIZTOSÍTÁSÁBAN**

Dr. Hódi Klára

**Szeged
2004**

751



TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	1
BEVEZETÉS	2
CÉLKITŰZÉS	3
A DISSZERTÁCIÓ IRODALMI HÁTTERE ÉS ALAPJAI	6
1.A műszeres vizsgálatok helye a szilárd gyógyszerformák előállításában	6
1.1 Mérés-adatgyűjtő és jelfeldolgozó szoftverek. Digitális jelfeldolgozás	6
1.2 A préseléskor lejátszódó folyamatok nyomonkövetése	7
1.3. Mechanikai szilárdság vizsgálata	9
1.4. A duzzadási erő szerepe a dezintegrációban	18
1.5. Szemcseméret-meghatározás	20
1.6. Termoanalitikai vizsgálatok	21
1.7. Energiadiszperziós röntgensugár mikroanalízis	25
KISÉRLETI RÉSZ	27
2. Vizsgált gyógyszerformák, vizsgálati módszerek	27
3. Dinamikai vizsgálatok (Intézeti fejlesztések)	29
3. 1. Préselhetőségi vizsgálatok	29
3. 2. Mechanikai szilárdság vizsgálata	51
3. 3. Duzzadási erő mérése	63
4. Egyéb műszeres vizsgálatok	69
4. 1. Szemcseméret és szemcseméret-eloszlás	69
4. 2. Termoanalitikai vizsgálatok	86
4. 3. Energia diszperziós röntgen spektroszkópos mérések	95
ÖSSZEFOGLALÁS, ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK	100
IRODALOM	106
MELLÉKLET	134
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	142

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

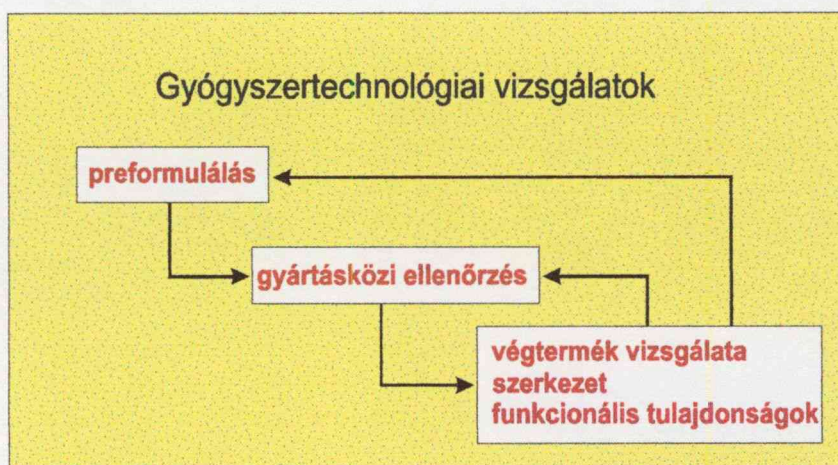
DSP	= Digital Signal Processing
SEM	= pásztázó elektronmikroszkóp
DSC	= differenciál szkennung kalorimetria
EDX	= energia diszperzív röntgen spektroszkópia
Pl_{S-M}	= Stamm-Mathis – féle plaszticitás
Pl_E	= Emschermann – féle plaszticitás
E_1	= elvesztett energia
E_2	= deformációra fordított energia
E_3	= elasztikus visszarugózásból adódó energia
W_{eff}	= effektív munka
W_{compr}	= kompressziós munka
W_{use}	= hasznos munka
$W_{fw} (Fw)$	= surlódási munka
ED	= energia megoszlás
R	= lubrikációs koefficiens
RW_{eff}	= relatív effektív munka
RW_{fw}	= relatív surlódási munka
RW_{exp}	= relatív expanziós munka
$Pl_A; Pl_B$	= relatív plaszticitás
E_t	= összes energia
$Pr_{tömeg}$	= préselhetőségi érték
W_{fajl}	= fajlagos munka
NIR	= közeli infravörös spektroszkópia
TSEM	= transzmissziós-pásztázó elektronmikroszkóp
UV spektrométer	= ultraibolya spektrofotométer

BEVEZETÉS

A mikroelektronikai- és a komputeripar utóbbi években tapasztalt robbanásszerű fejlődése maga után vonta a gépipar és a műszeripar fejlődését is. Nagyon fontos ez a gyógyszer technológia szempontjából, hiszen napjainkban a gyógyszer gyártás területén nagy fontossága van a minőségbiztosításnak, amit csak modern gépekkel és vizsgáló berendezésekkel lehet biztosítani. Felismerve ezt a tényt a gyógyszeripari gépeket gyártó cégek szinte egymással versenyezve mind ilyen irányban fejlesztenek. Ennek következtében egyre modernebb, számítógéppel vezérelt gépek, berendezések jelentek meg a gyógyszeriparban, melyek lehetővé teszik a gyártási folyamat pontos beállítását és nyomonkövetését.

Igy van ez a gyógyszerforma, ill. az analitikai vizsgálatok, valamint a preformulációs vizsgálatok során használatos egyéb műszerekkel, készülékekkel is. Ma már ezek a vizsgálatok is programozhatóan és szabályozottan végezhetőek. Bizonyos paraméterek meghatározása ugyanis csak modern mérés technikával lehetséges, mely manapság mikroelektronikai és komputeres háttérrel igényel. Ehhez szükséges az, hogy a jelet érzékelni és mérni (mikroelektronika), az így kapott jeleket pedig értelmezni tudjuk (komputer, szoftver).

E disszertáció szerzője több mint negyed százada foglalkozik gyógyszer technológiai - ezen belül szilárd gyógyszerformák előállításával kapcsolatos – kutatással (1. ábra). Munkám alapvető célja, hogy fontosabb eredményeimet összegezzem és ezen keresztül rámutassak azokra az elméleti és gyakorlati kérdésekre, amelyek eredményes megoldásához műszeres vizsgálatok szükségesek.

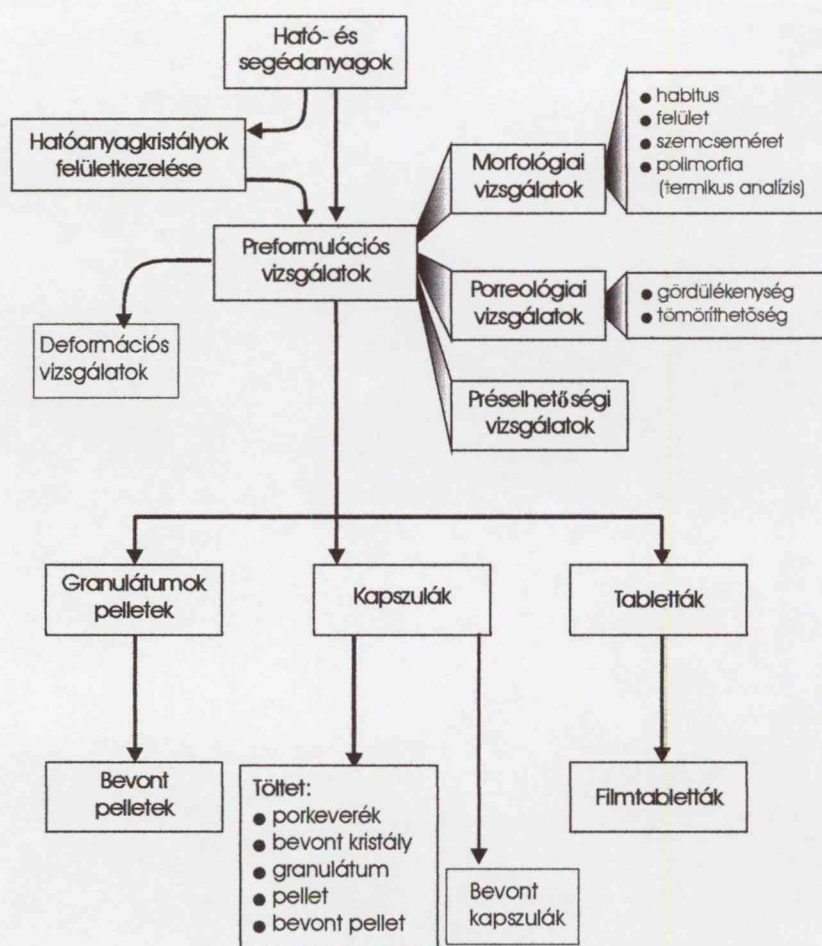


1. ábra: A gyógyszer technológiai vizsgálatok kapcsolata

CÉLKITŰZÉS

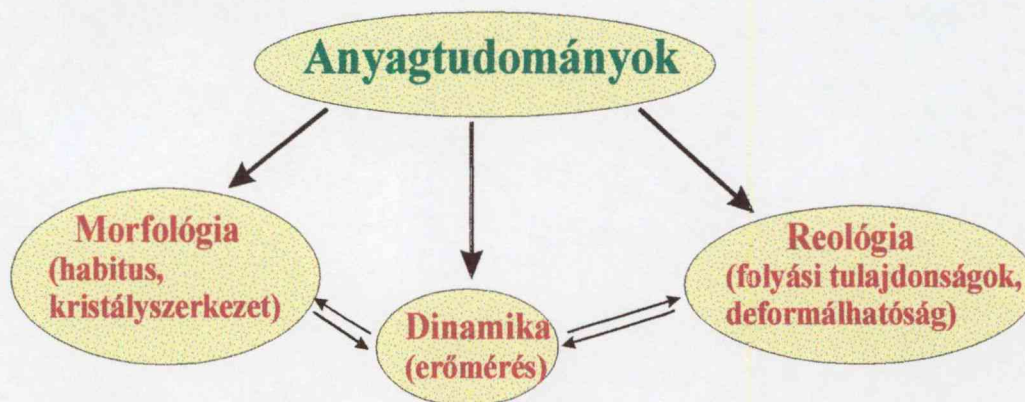
Az értekezésben összefoglalt vizsgálatok zömmel *alapkutatás* jellegűek. Ezek az eredmények azonban - mint preformulációs eredmények - jól hasznosíthatók a *gyakorlatban* is, a szilárd gyógyszerformák technológiájának kidolgozása, a gyógyszerforma előállítása során.

Egy gyógyszerforma előállítását a felhasználásra kerülő ható- és segédanyagok alapos vizsgálata előzi meg. Ezeknek a preformulációs vizsgálatoknak nagy fontosságuk van, hiszen szerepet játszanak annak eldöntésében, hogy milyen feldolgozást célszerű alkalmazni az előállítás során (2. ábra). Mint az ábrából is kitűnik, a gyógyszertechnológusnak bőven akad tennivalója egy gyógyszerforma tervezésének és előállításának folyamatában.



2 ábra: Szilárd gyógyszerformák előállításának sémája

A gyógyszerformák előállításában fontos szerepet játszanak a preformulációs vizsgálatok, melyekben az anyagtudományok széleskörű alkalmazása valósul meg (3. ábra).



3. ábra: Preformulációs vizsgálatok és az anyagtudományok kapcsolata

A szerteágazó kutatási területből az értekezést két téma köré csoportosítom:

- intézeti fejlesztésű műszeres vizsgálatok eredményei,
- egyéb műszeres vizsgálatok eredményei.

Az *intézeti fejlesztések* célja a kereskedelemben nem kapható, vagy nehezen elérhető, de a gyógyszeripar számára fontos technológiai háttér kiépítése volt. Ez elsősorban alapkutatást szolgált. Nem volt cél a gyógyszergyári berendezések prototípusának elkészítése. A kapott paraméterek azonban lehetővé teszik az ilyen prototípusok méretezhetőségét, valamint a szilárd gyógyszerformák előállítási folyamatának tervezését.

Ezen belül három irányban végeztem vizsgálataimat:

1. A *préselhetőség* folyamatának tanulmányozása különböző ható- és segédanyagok esetében.
2. Granulátumok, pelletek, tabletták, valamint szabad filmek *deformációs folyamatának* nyomonkövetése.
3. A *duzzadási erő* mérése, dezintegránsok összehasonlítása a duzzadási erőmérés alapján.

A nem intézeti fejlesztésű *egyéb műszeres vizsgálatokat* az alábbiak szerint csoportosítom:

1. A ható- és segédanyagok folyási tulajdonságait, térkitöltését és részben a préselhetőségét is befolyásoló külső morfológiai tulajdonságok, így a *habitus*,

szemcseméret, ill. *szemcseméret-eloszlás* tanulmányozása. A habitus vizsgálatát pásztázó elektronmikroszkóppal végeztem. A szemcseméret, ill. szemcseméret-eloszlás meghatározására számos módszer áll rendelkezésre. Ezek közül a képanalízis módszerét választottam, felhasználva azt az előnyt, hogy vizuálisan is megfigyelhető a vizsgált minta. Továbbá szemcseméret-meghatározást közeli infravörös spektroszkópiás módszerrel (NIR) is végeztem.

2. A preformulációs vizsgálatok fontos részét képezik a *termoanalitikai - DTA, DSC* - vizsgálatok. A ható- és segédanyagok termikus viselkedésének, az esetleges interakcióknak az ismerete szükséges az előállítási művelet kiválasztásához, a technológia kidolgozásához. A polimorfia vizsgálatában is fontos szerepe van ezen vizsgálatoknak, hiszen a polimorf módosulatok tulajdonságai eltérőek lehetnek, amit szintén tekintetbe kell venni a gyógyszerforma előállítása során.

3. A röntgensugaras analitikai módszerek közül az *energiadiszperziós röntgensugár mikroanalízis* módszerét választottam. A módszer alkalmas a 11-nél nagyobb rendszámú elemek kvalitatív és kvantitatív kimutatására, ezáltal az ilyen elemeket tartalmazó anyagok eloszlásának tanulmányozására. (Meg kell jegyezni, hogy ma már vannak olyan műszerek is, melyek alacsonyabb rendszámú elemanalízist is végeznek.)

A DISSZERTÁCIÓ IRODALMI HÁTTERE ÉS ALAPJAI

1.A műszeres vizsgálatok helye a szilárd gyógyszerformák előállításában

1.1. Mérés-adatgyűjtő és jelfeldolgozó szoftverek. Digitális jelfeldolgozás

A digitális jelfeldolgozás (Digital Signal Processing, DSP) lehetősége és szükségessége egyaránt a 70-es évek elején merült fel. A szükségességét elsősorban az indokolta, hogy a hagyományos analóg szűrők tervezése eljutott arra a szintre, ahol az elméletileg elérhető és méretezhető átviteli jellemzők gyakorlati megvalósítását a beszerezhető reaktáns alkatrészek (tekercsek és kondenzátorok) stabilitása és pontossága már korlátozta. Egyértelműnek tűnt, hogy ha egy adott átviteli függvény approximációja diszkrét idejű rendszerrel is megvalósítható, akkor a minőségi jellemzők további javításának egyedüli korlátját csak az alkalmazott A/D átalakító szóhossza, sebessége és ára jelentheti. Szerencsére az A/D átalakítók minőségi jellemzői elfogadható árak mellett igen gyorsan javultak, ezzel a digitális jelfeldolgozás alkalmazási lehetőségei előtt beláthatatlan távlatok nyíltak meg [1-5].

Feldolgozandó jeleken olyan egyes folyamatokhoz rendelt változókat kell érteni, amelyek információt tartalmaznak vagy hordoznak. A DSP ezek digitális reprezentációit használja fel analízisre, a jelek szükséges módon történő átalakítására, szétválasztására, az információtartalom kinyerésére. A környezetünkben zajló folyamatokat jellemző fizikai mérőszámokhoz többnyire lehetséges analóg elektromos jeleket rendelni. A DSP legnépszerűbb felhasználási formáiban ezekből a jelekből egyenlő időközökben mintákat lehet venni és ezeket számokká alakítani.

A **fizikai jelet**, amelyet mérni akarunk (pl. erő, nyomás, elmozdulás, stb.) egy mérő átalakítón keresztül **analóg elektromos jellé** alakítjuk, megfelelő szűrés után az AD konverterre vezetünk, mely az analóg jelből kvantált **digitális jelet** készít.

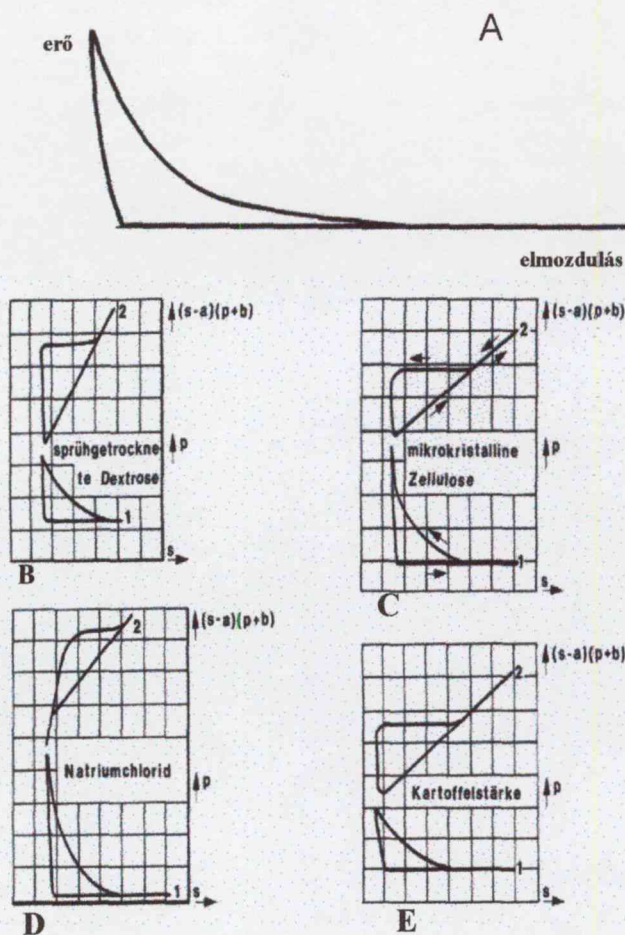
Természetesen a mérés során a síma adatrögzítésen kívül – amennyiben van rá elegendő kapacitás - valós idejű jelfeldolgozást, és grafikus megjelenítést is alkalmazhatunk. A mai mérő- és jelfeldolgozó szoftvereknél ez már alapkövetelmény. A PC-és mérés technikában a mérő szoftver általában valamilyen közismert operációs rendszer (DOS, Windows, Linux, stb) felügyelete alatt fut. Nagyon fontos szabályként lehet megfogalmazni, hogy amennyiben a mérő-PC-n multitaszkos operációs rendszer fut, akkor a mérés során az egyidejűleg futó taszkok (processzek) számát minimalizálni kell. Valamennyi elterjedt PC-és operációs rendszer alá lehet kiválóan működő mérő-és jelfeldolgozó szoftvert készíteni.

1.2. A préseléskor lejátszódó folyamatok nyomonkövetése

A préseléskor lejátszódó folyamatokat először fémporokon tanulmányozták [6]. A tablettázás során lejátszó fizikai folyamatok beható tanulmányozásával **Higuchi és mtsai** foglalkoztak. Eredményeiket "A tablettaprézés fizikája" című közleménysorozatukban tették közzé [7-15].

Ezt követően sorra jelentek meg olyan közlemények, melyek a granulátumok tömörítésével, a porok préselésével, az anyagok elasztikus és plasztikus deformációjával, ill. nyomás alatti viselkedésével, a préserő befolyásával foglalkoztak.

Külön ki kell emelni **Führer és Parmentier** a tablettázás termodinamikájáról szóló munkáját [16-18], melyben az elsők között írnak le nyúlásmérő szalagokkal és elmozdulás távadóval ellátott, oszcilloszkóppal összekötött tablettázógépet. Bemutatják az így kapott erőgörbéket, és értelmezik azokat (1.2.-1. ábra). **Moldenhauer és mtsai** [19] pedig kvarckristályok segítségével a piezoelektromos jelenség felhasználásával vettek fel erőgörbéket.



1.2-1. ábra: Erő-út diagramok

A: erő-út diagram sematikus ábrája, B: porlasztva szárított dextróz,
C: mikrokristályos cellulóz, D: nátrium-klorid, E: burgonya-keményítő

Az erő-út diagram egy hiperbola, melyre a hiperbola egyenlet érvényes [11]

$$c = (s-a)(p+b) \quad (1.2.-1)$$

ahol $s = \text{út}$,

$p = \text{erő}$

$a, b, c, = \text{hiperbola állandók}$

Ezután felgyorsultak az ilyen irányú kutatások. Iskolák alakultak ki, melyek fő kutatási területe a préselhetőség tanulmányozása volt felműszerezett excenteres, majd rotációs tablettázógépekkel. A felműszerezési lehetőségeket az 1. tábl. foglalja össze.

1.2.-1.táblázat: Tablettázógépek erőmérési lehetőségei

Erő	Tablettázógép	
	excenteres	rotációs
Préserő a felső bélyegzőn	+	+
Préserő az alsó bélyegzőn	+	+
Kilökési erő	+	±
Maradék erő	+	-
Matricafalon fellépő erő	+	±
Lelökési erő	+	+

Az oszcilloszkópot lassan felváltotta a számítógép, mely nemcsak a görbék felvételére, hanem rögzítésére és az energia-értékek kiszámolására is alkalmas. Szaktekintélynek tekinthető ezen a területen Čelik, Rubinstein, Armstrong, Lerk, Bolhuis, Paronen, Newton valamint Müller [20-28]. Watt a "Felműszerezett tablettázógépek a gyógyszerészetben" c könyvében foglalja össze tablettázógépek felműszerezésének és az erőgörbék detektálásának lehetőségeit [29].

Mint azt már korábban említettem, Führer és Parmentier [16-18] valamint Moldenhauer és mtsai [19] tudósítottak először a préserő méréséről tablettázás közben. Majd ezt követően egyre több cikk jelent meg, melyek a különböző típusú tablettázógépek felműszerezésével, annak lehetőségeivel, erőgörbék felvételével foglalkoztak.

Watt [29] 1988-ban kiadott átfogó műve után – vagy azzal nagyjából egy időben – sorra jelentek meg az ezzel foglalkozó közlemények, melyeket még ma is alapműként tartunk

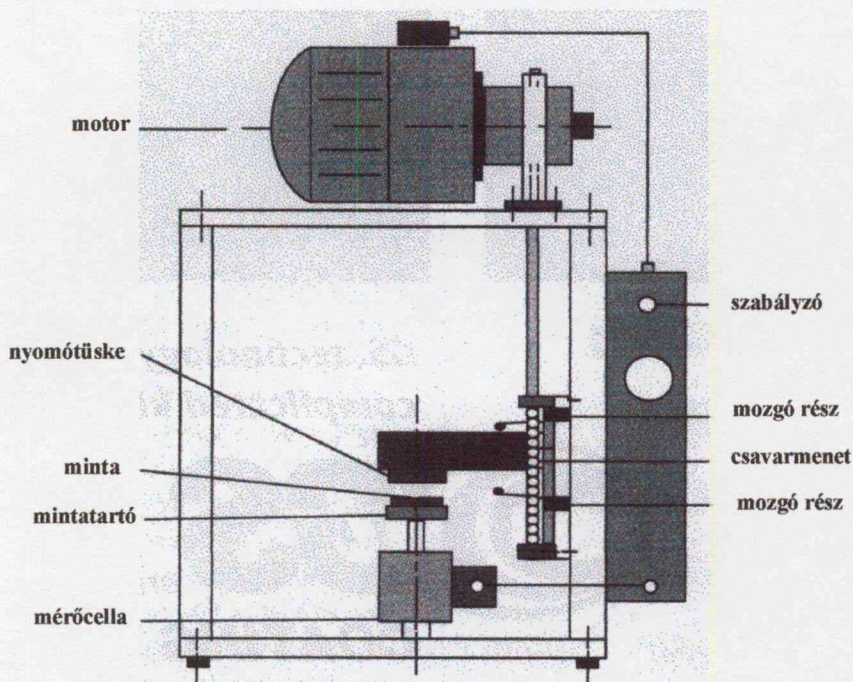
számon. Ezek közül meg kell említeni **Čelik és Marshall** nevét, akik bemutatnak egy felműszerezett hidraulikus tablettázógépet, és áttekintést adnak az így nyert adatok feldolgozásáról [23, 24].

Paronen doktori disszertációjában [30] szintén foglalkozik a tablettázógépek felműszerezésével, az így nyert adatok feldolgozásával, a préselés energiaviszonyaival.

Ma is folynak az ilyen irányú kutatások, hiszen az újabb ható- és segédanyagok megjelenése következtében a préselhetőségi kutatások továbbra is a szakemberek érdeklődésének a középpontjában vannak [31-54].

1.3. Mechanikai szilárdság vizsgálata

Granulátumok, pelletek esetében a gyógyszerkönyvek a kopási veszteség vizsgálatát írják elő [55, 56]. Ez azonban egy halmazra jellemző érték, ami nem ad felvilágosítást az egyedi szemcsék törési szilárdságáról és deformációs sajátságairól. Ehhez megfelelő készülékre van szükség, amely alkalmas kisebb partikulumok törési szilárdságának meghatározására is. Ez többnyire tablettaszilárdságvizsgáló vagy más szilárdságvizsgáló készülékek módosításával lehetséges (1.3.-1. ábra) [57].

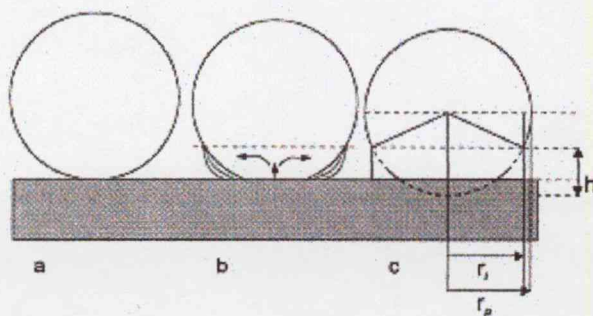


1.3.-1. ábra Pellet törési szilárdság vizsgáló berendezés sémája [57]

A deformálódott felületek között növekszik a szilárd-szilárd anyag közötti interakció, ami elősegíti újabb szilárdtest-hidak vagy formazáró kötődések kialakulását [58, 59].

Az agglomeráció kérdésével és a granulátumok, ill. pelletek deformációjának tanulmányozásával többen foglalkoztak [60-73].

Az ütközéssel indukált pellet-deformáció során a szférikus pelletből egy sima felületű lemez formálódik. A folyamat közben a pelletből előbb egy henger képződik. Ez a szegmens a szemcse sugarával (r_i) (amely a henger sugara is) és a magassággal (h) (ami nem azonos a henger magasságával) jellemezhető (1.3.-2 ábra).



1.3.-2. ábra: A pellet deformációja

a: deformáció előtt, b: köztes állapot, c: maximális terheléskor

Pelletek rugalmas deformációja során fellépő relatív térfogatváltozást a Hooke törvény írja le:

$$\frac{dV}{V} = \frac{1 - 2\mu}{E} \frac{F}{q} \quad (1.3.-1)$$

ahol

dV = a térfogatváltozás

V = a pellet térfogata

μ = a Poisson szám

E = a Young modulus

F = a nyomó erő

q = a felület

A fenti képletből kifejezhető a K , ami a minta plaszticitását írja le:

$$K = \frac{1 - 2\mu}{E} \quad (1.3.-2)$$

A vizsgálatokat két irányban lehet folytatni:

1. Kiszámoljuk a deformálódott réteg magasságát (h);
2. Meghatározzuk a K értéket (a plaszticitási sebességhez tartozó érték).

1. A deformálódott réteg magassága: Az előző ábra alapján a h -ra egy másodfokú egyenletet kapunk, melyet megoldva, megkapjuk $h(t)$ -t, mint az $F(t)$ függvényét.

A deformáció során bekövetkező pellet elmozdulását (mozgását) az alábbi egyenletek fejezik ki:

$$-\frac{dh}{dt} = v \quad (1.3.-3)$$

$$\frac{dv}{dt} = \frac{F_{fr}}{m_p} \quad (1.3.-4)$$

m_p = a pellet tömege

F_{fr} = a deformálódott pellet felülete

A továbbiakban a deformációs energia (U) is kiszámolható:

$$U = -\int F_{fr} dh \quad (1.3.-5)$$

A plazticitás-viszkozitás módszer (PV) kétféle deformációt ír le: a viszkózus deformációt (K_v), ami a feszültség sebességétől függő, és a plaztikus deformációt (K_p), ami a feszültség sebességétől független.

A **viszkózus deformáció** egy test dinamikus deformációja és a sebesség függvénye. A deformációs erő a sebesség függvényében az alábbiak szerint fejezhető ki:

$$F_v = -\pi r_i^2 \eta G \quad (1.3.-6)$$

ahol η = viszkozitás

r_i = a szegmens sugara

G = deformációs sebesség ($v/2r_p$) [67]

A deformálódott pellet-szegmens sugara (r_i^2) a 1.3.-2 ábra alapján számolható:

$$r_i^2 = h(2r_p - h) \quad (1.3.-7)$$



ahol r_i = a szegmens sugara
 h = a szegmens magassága

Az (1.3.-6) egyenlet megoldásával megadható a deformáció sebessége (v_i):

$$v_i = \frac{\pi\eta}{2r_p m_p} \left(r_p h_{max}^2 - \frac{1}{3} h_{max}^3 \right) \quad (1.3.-8)$$

A deformációs sebesség ismeretében kifejezhető a viszkózus deformáció (K_v), ami a 1.3.-10 egyenlettel tovább kombinálható.

$$K_v = \frac{2m_p v_i}{\pi\eta r_p^2} \quad (1.3.-9),$$

$$h_{max} = r_p f_{max} \quad (1.3.-10),$$

ahol f = a deformáció dimenzió nélküli hossza.

Az (1.3.-8), (1.3.-9) és (1.3.-10) egyenletek összevonásával egyszerűsíthető a viszkózus deformáció:

$$K_v = \left(1 - \frac{1}{3} f_{max} \right) \cdot f_{max}^2 \quad (1.3.-11)$$

Amikor a pellet deformációja nem függvénye a sebességnek, **plasztikus deformáció** lép fel, amely konstans nyomási feszültséggel jellemezhető. Az erő az érintkezési felülettel és a nyomási feszültséggel arányos (σ_{yPV}):

$$F_p = \pi r_i^2 \sigma_{yPV} = \pi h (2r_p - h) \sigma_{yPV} \quad (1.3.-12)$$

Az egyenlet megoldásával megadható a pellet maximális deformációs energiája:

$$U_{max} = \pi \sigma_{yVP} \left(\frac{1}{3} h_{max}^3 - r_p h_{max}^2 \right) \quad (1.3.-13)$$

Az egyenlet dimenzió nélküli formává rendezhető át. A maximális deformációs energia arányos a nem elasztikus deformációra fordítódott kinetikai energiával:

$$U_{def} = -\frac{1}{2} (1 - e^2) m_p v_i^2 \quad (1.3.-14)$$

Az (1.3.-10) és (1.3.-12)-(1.3.-14) egyenletek összevonása az alábbiakat eredményezi:

$$K_p = \frac{2(1 - e^2) m_p v_i^2}{\pi r_p^3 \sigma_{yVP}} \quad (1.3.-15)$$

A plasztikus deformációs érték kiszámolása mellett a pellet terhelési nyomása (σ_{yVP}) is megjósolható a (1.3.-3), (1.3.-10) és (1.3.-15) egyenletek felhasználásával.

A viszkózus deformáció (K_v) és a plasztikus deformáció (K_p) kiszámolható a deformáció dimenzió nélküli hosszából (f). A plaszticitási index (n) pedig a deformáció sebességéhez tartozó K érték tartozéka és úgy definiálható mint a feszültséghez tartozó energia:

$$K(\eta \text{ vagy } \sigma) = c \cdot G^n \quad (1.3.-16)$$

ahol $c = \text{konstans}$

$G = \text{deformációs sebesség az érintkezés (ütközés) során}$

$n = \text{plaszticitási index}$

$n = 1$ esetén viszkózus viselkedés, $n = 2$ esetén plasztikus viselkedés a jellemző. A plaszticitási index értéke megjósolható a $\log(K)$ értékeinek $\log(G)$ függvényében történő ábrázolásával kapott egyenes meredekségéből. Így a plaszticitási index jóslásával megkülönböztethető a viszkózus és a plasztikus deformáció.

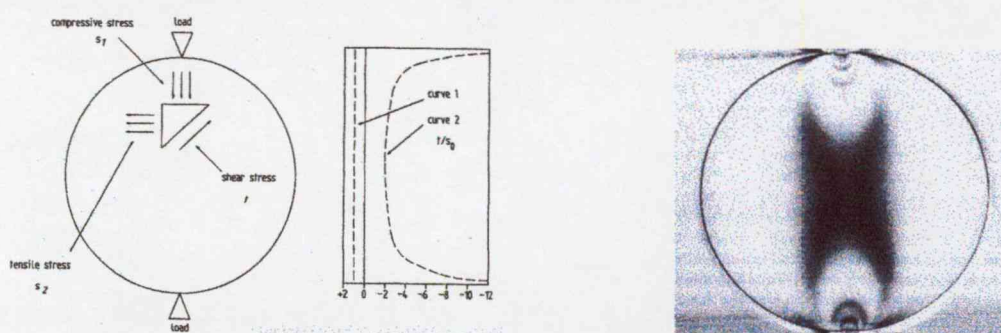
2. A K értékének meghatározása: Az $F(t)$ és a $h(t)$ mérésével a Hooke törvény segítségével meghatározhatjuk a K értéket.

A kapott görbékre numerikusan mindig meghatározható a viszkózus, ill. plasztikus szakasz hossza (numerikus derivált).

Tabletták szilárdságát több módszerrel vizsgálták [29]. Megkülönböztetünk nyomóerő hatására bekövetkező törési szilárdságot, hajlító szilárdságot, keménységet, húzószilárdságot és kopási szilárdságot.

A *nyomóerővel* működő készülékek esetében az erőhatás általában az átmérő irányában éri a tablettát. Az első készülék a Monsanto készülék volt, melyet az USA-ban fejlesztettek ki az 1930-as években. Mivel ez a vizsgálat vált a legnépszerűbbé a gyakorlatban, azóta számos cég készít ezen az elven működő modern készüléket.

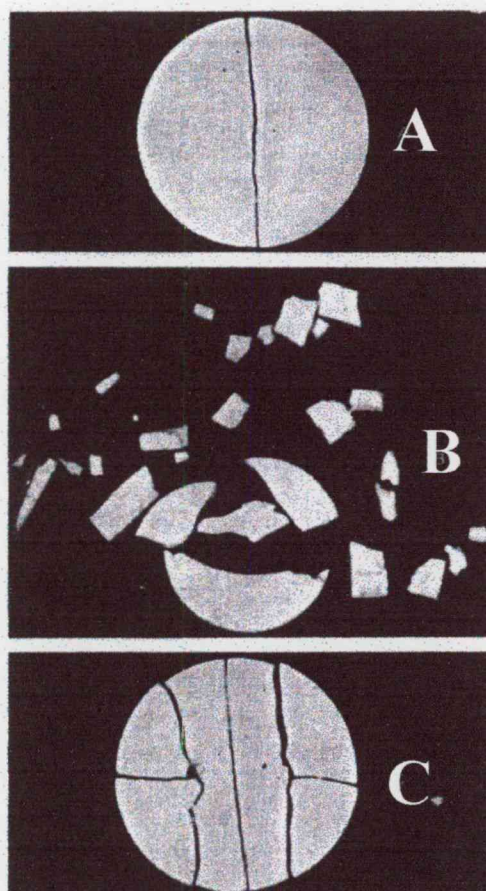
Ezen vizsgálat során a tablettá átmérője mentén nyomóerő hatásának van kitéve. Ennek következtében a tablettában háromféle feszültség lép fel [29, 74-75].



1.3.-3. ábra: A terhelés hatása a tablettára [29]

1. kompressziós feszültség, 2. húzó feszültség, 3. nyíró feszültség

A tablettában feszültségi zónák keletkeznek, és a horizontális irányban ható húzó-feszültség eredményeképpen a tablettá a középvonal mentén kettéhasad (1.3.-4. ábra/A). Amennyiben a nyírófeszültség válik dominálóvá, úgy a tablettá több darabra törik szét (1.3.-4. ábra/B). Természetesen a tablettá széttöredezésének mértékét az alkalmazott segédanyagok is befolyásolják, ami a húzó-nyíró feszültségek vetélkedésének eredményeképpen a tablettá vegyes széttörését eredményezheti (1.3.-4. ábra/C).



1.3.-4. ábra: A tabletták törése radiális irányban ható terhelés hatására [74]

A = húzófeszültség; B = nyírófeszültség; C = vegyes feszültség

Az így kapott törési szilárdság értékből **Fell és Newton** javaslata alapján kiszámítható a húzószilárdság is [21]:

$$\sigma = \frac{2P}{\pi Dh} \quad (1.3.-26)$$

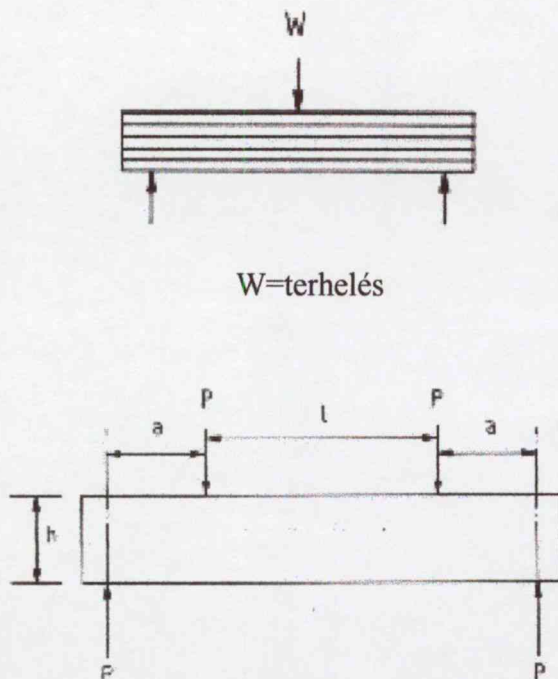
ahol P = törési szilárdság

D = átmérő

h = magasság

A törési szilárdságot számos tényező befolyásolja, így a tablettá geometriai paraméterei, az alkalmazott segédanyagok, az előállítás módja [76-79], éppen ezért különböző módszereket írtak le a törési szilárdság meghatározására [80-82].

A *hajlító szilárdság* vizsgálatára 3- ill. 4-pontos készülékeket fejlesztettek ki. Ezeket elsősorban a kapszula formájú oblong tabletták szilárdságvizsgálatára javasolják (1.3.-5. ábra).



1.3.-5. ábra: Három, ill. négyponos szilárdságvizsgáló

Stanley és Newton javaslatára ez esetben is kiszámolható a húzószilárdság [31].

$$\sigma = \frac{3Fl(d + 2a)/(6A + bd)}{2d^2} \quad (1.3.-27)$$

ahol F = erő

l = a két nyomópofa közötti távolság

d = tablettá vastagsága

a = görbület magassága

A = a görbületi szegmens területe

b = tablettá szélessége

A szilárdságvizsgálatok között meg kell említeni a *keményység* vizsgálatot is, ami kicsi, igen kemény - rendszerint zafír - tűnek a tablettá felületébe történő benyomásával történik. E közben a felület plasztikus deformációt szenved, és a tű bemerülési mélysége mérhetővé

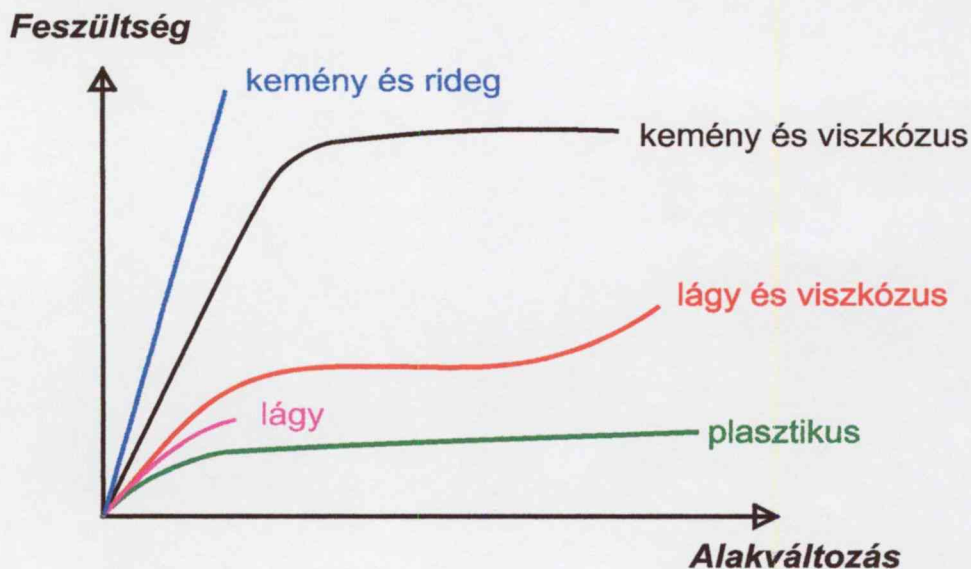
válik. A gyakorlatban a Brinell vagy a Wickers keménységvizsgáló használatos, melyben a tű bemerülési mélysége mikroszkóppal mérhető [84-86].

A *kopási szilárdság (friabilitás)* a tablettáknak a tárolás és szállítás közben fellépő koptató hatással szemben tanúsított ellenállását jelenti.

Polimer filmek deformációs sajátságainak ismerete a nedves granulálás és a bevonás során egyaránt fontos. A nedves granulálást követően a porkeverék szemcséi között szétesztetott granulálófolyadékából száradáskor polimer film keletkezik, aminek az elaszticitása fontos szerepet játszik a tablettázás során az elasztikus visszarugózás fázisában.

Filmbevonáskor a korpusz felületén kialakuló polimer filmtől szintén kellő rugalmasságot várunk, hiszen csak így tudja repedés, szakadás nélkül követni a korpusz alakját, így marad ép a bevonat az éleknél is. A gyógyszerforma tervezéséhez fontos tehát a szabad filmek deformációs tulajdonságait, ezzel együtt a szilárdságát ismerni.

A szakirodalom a szabad filmeket deformációjuk alapján az alábbiak szerint csoportosítja [87-88] (1.3.-6. ábra, 1.3.-1. tábl.):



1.3.-6. ábra: Makromolekulás filmképző anyagok deformációs görbéi [88]

1.3.-1. tábl.: Szabadfilmek jellemzése deformációjuk alapján [87]

A film jellemzése	Deformáció a szakadás előtt (megnyúlás)	Húzószilárdság	Elaszticitási modulusz
1. kemény, törékeny	nem határozható meg	kicsi	nagyon nagy
2. kemény, szívós	nagy	nagy	nagy
3. lágy, viszkózus	kicsi	nagy	kicsi
4. lágy, gyenge	kicsi	kicsi	kicsi
5. kemény, erős	nagy	nagy	nagy

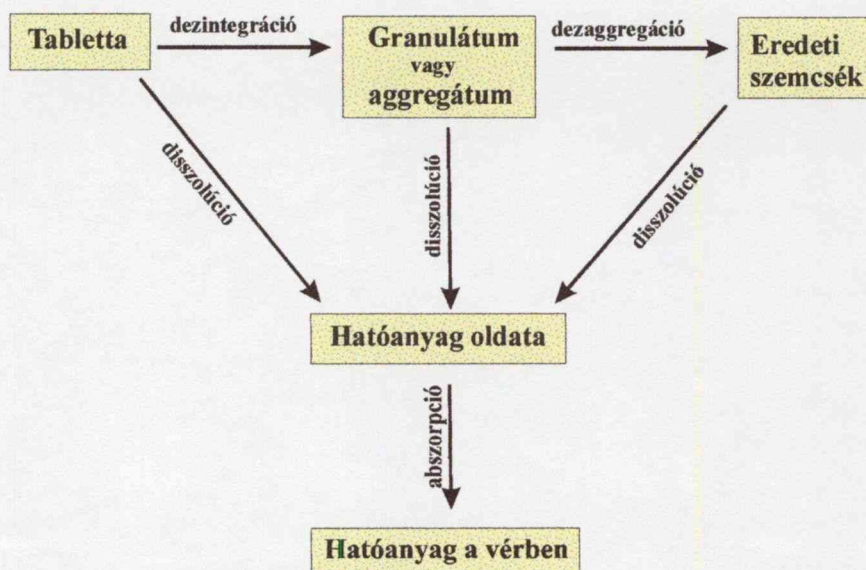
A szabadfilmek deformációjának vizsgálata általában húzószilárdság vizsgáló készülékkel történik. Ezt a módszert kiterjedten alkalmazzák az ipar különböző területein, így a textiliparban, a gumiiparban, a műanyagiparban egyaránt.

Gyógyszertechnológiai szempontból - a fent vázoltak alapján - a lágy, viszkózus deformáció a kedvező.

1.4. A duzzadási erő szerepe a dezintegrációban

A tabletták dezintegrációs idejének meghatározása fontos a tabletták - elsősorban hagyományos tabletták, és újabban a gyors hatóanyagleadású tabletták - felhasználása szempontjából.

A tabletták dezintegrációja két lépésben játszódik le (1.4-1. ábra). Az első lépésben granulátum- vagy aggregátum-szemcsékre esik szét, majd ezek dezaggregációja finom szemcséket eredményez.



1.4.-1. ábra: A tabletták dezintegrációjának mechanizmusa [89]

A folyadékkal való érintkezéskor a tablettá felületéről azonnal megindul a hatóanyag kioldódása. Hasonlóképpen bekövetkezik a disszolúció a granulátum- vagy aggregátum-szemcsékből is. Azonban a finom részecskékre, az eredeti alkotóelemekre történő szétesés jelentősen megnöveli a disszolúció sebességét és mértékét. A gyors hatás elérése szempontjából tehát előnyös, ha a tablettá rövid idő alatt eredeti alkotóelemeire esik szét.

A dezintegráció kérdésének tanulmányozásával régóta foglalkoznak a szakemberek [90, 100]. A jelenséget előidéző tényezőket különbözőképpen csoportosítják:

1. Felületi jelenségek
 - a. Nedvesedés során keletkező hő
 - b. A víz szorpciója
2. Hidrofilitás
3. Porozitás
4. Deformáció
5. Részecske-részecske közötti taszítás
6. *Duzzadás*

Az elmúlt 10-20 év alatt különösen **List és Muazzam**, majd **van Kamp és mtsai**, ill. **Caramella és mtsai** munkája alapján bebizonyosodott, hogy a dezintegráció mechanizmusát befolyásoló tényezők közül a vízfelvételnek és az e közben fellépő duzzadási erőnek igen nagy jelentősége van [101-107].

A duzzadás mértékének az ismerete a nem dezintegrálódó hidrofil matrix tabletták esetében is fontos [108].

1.5. Szemcseméret-meghatározás

A szemcsék mérete és alakja fontos szerepet játszik a szilárd gyógyszerformák előállításában (granulálás, pelletezés, kapszulatöltés, tablettázás) [79, 109-118]. A részecskék közötti kohézió, adhézió, a por folyási tulajdonsága és a kioldódási sebesség egyaránt a szemcseméret függvénye.

Számos közlemény olvasható a szakirodalomban szemcseméret befolyásának tanulmányozásával kapcsolatban. Foglalkoztak a kiindulási szemcseméret valamint az eltérő szemcseméret tabletták kötődési tulajdonságaira gyakorolt hatásának tanulmányozásával [119-121, 123-124]. Tulajdonképpen a szemcseméret-meghatározás nagyon sok esetben nem marad ki a vizsgálatok sorából. Külön ki kell emelni **Newton, Podczeck** [122, 125-129] és **Buckton** [130] nevét, akik figyelemre méltó eredményeket értek el a porok szemcseméretének és a szemcsék felületi tulajdonságainak kutatásában. Ugyanúgy megemlíthetők **Vromans** és **Bolhuis** is, akik sokat foglalkoztak segédanyagok, így pl. kristályos laktóz (α -laktóz monohidrát) szemcseméretének a préselhetőségre gyakorolt hatásával [131-134].

A szakirodalomban számos vizsgálómódszer ismert. Meg kell azonban jegyezni, hogy a szemcseméret és a szemcseméret-eloszlás pontos meghatározása nehéz és összetett feladat.

A számos mérési lehetőség közül (különböző szítási módok, Coulter számláló, aerodinamikai szemcseméret-meghatározó, stb.) a képanalízis és a lézerdiffrakciós spektroszkópia a legelterjedtebb [135-139].

A képanalizáló rendszer fény- vagy elektronmikroszkóppal történő direkt megfigyelésen alapul. A szemcsék aggregációjára való hajlam igényli a direkt megfigyelést.

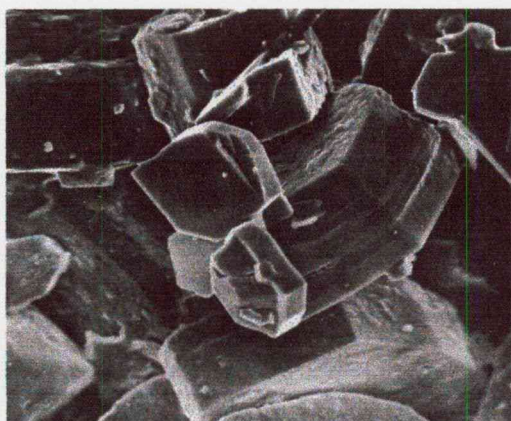
A lézerdiffrakciós spektroszkópia működése az interferencia jelenségén alapul. A monokromatikus fény-nyaláb a mintán való áthaladáskor elhajlik. A szóródás mértékéből lehet következtetni a szemcseméretre.

A közeli infravörös spektroszkópia (NIR), mely a látható és az infravörös tartomány közötti hullámhossz-tartományt (800-2500 nm) öleli fel, egy további új mérési módszert jelent, ami a minta hígítása nélkül mint gyors és közvetlen mérés az ipari gyógyszergyártás során előnyösen alkalmazható [140-151].

1.6. Termoanalitikai vizsgálatok

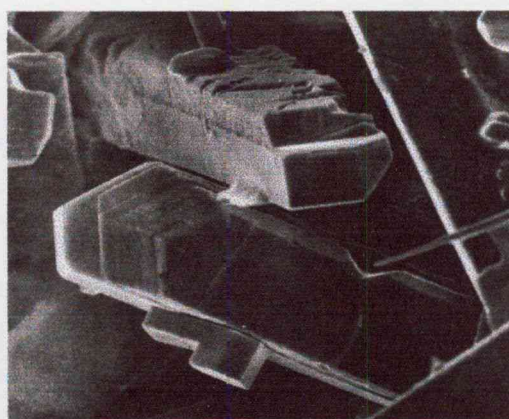
Az elmúlt 10-20 év alatt különösen megnőtt a preformulációs vizsgálatok jelentősége. Ezekben a vizsgálatokban fontos helye van a termikus analízisnek (DTA, DSC) is. Számos esetben nyújt megoldást a gyógyszeripar számára a gyógyszerformák előállítása közben fellépő problémák kiküszöböléséhez. A *kvalitatív* jellemzésen túl (azonosítás, olvadáspont, fázisátalakulás, üvegesedési pont, stb.) *kvantitatív* értékelés is végezhető (tisztaság, bomlás, kristályosság, termikus stabilitás, polimorfia stb.). Az adatok kinetikai feldolgozásával a reakciósebesség, a reakció rendűsége is kiszámítható [152-160].

Fontosak ezek a vizsgálatok, mert - mint azt korábban már említettem - a szilárd gyógyszerformák előállítása során felhasznált hatóanyagkristályok között gyakran előfordulnak polimorf módosulatok. A kristályosítás körülményei, a felhasznált oldószerek befolyásolják [161-164].



1.6.-1. ábra: Szulfatiazol kristályok [161]

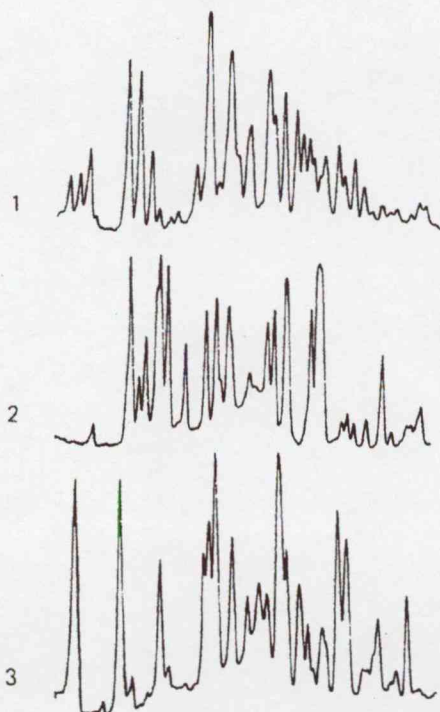
Oldószer: etanol, SEM 400x



1.6.-2. ábra: Szulfatiazol kristályok [161]

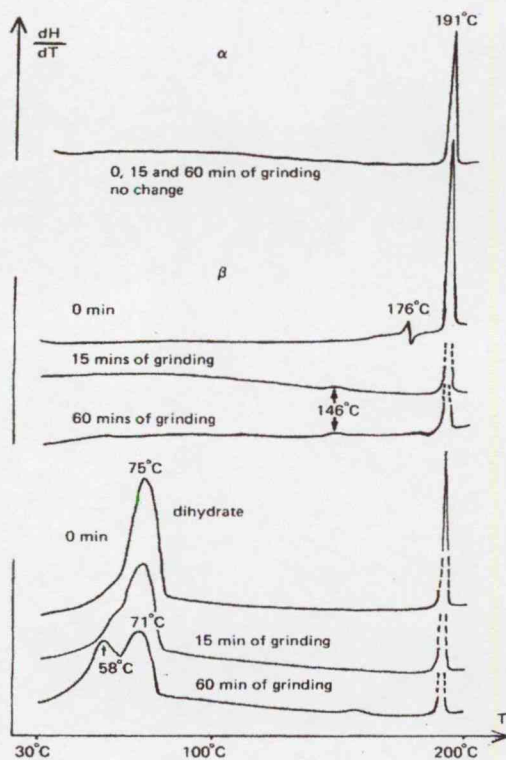
Oldószer: metanol, SEM 400x

Polimorf módosulat azonban nemcsak az átkristályosításkor lejátszódó rekrisztallizáció során keletkezhet, hanem egyes technológiai művelet, pl. őrlés, préselés közben is [165-177]. Az így bekövetkező változások jól nyomon követhetők a kristályok röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálatával. Tekintve azonban, hogy a polimorf módosulatok termikus viselkedése is eltérő, így a termoanalitikai vizsgálatok - különösen a DSC vizsgálatok - hasznos információval szolgálnak (1.6.-3., 1.6.-4., 1.6.-5. ábra) [178].



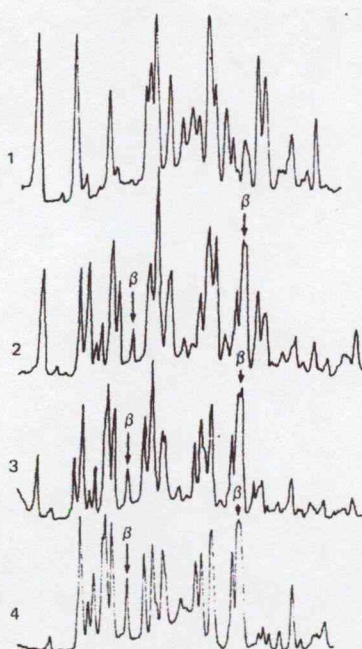
1.6.-3. ábra: Karbamazepin kristályok röntgen diffraktogramja

x-tengely: 2θ , y-tengely: intenzitás
1. α módosulat; 2. β módosulat; 3. dihidrát [178]



1.6.-4. ábra: Őrlési idő hatása a karbamazepin kristályok szerkezetére (DSC)

1. α módosulat; 2. β módosulat; 3. dihidrát [178]



1.6.-5 ábra: Préselő hatása a karbamazepin dihidrát kristályok (1) szerkezetére

x-tengely: 2θ -y tengely: intenzitás

1. karbamazepin dihidrát; 2. tableta felszíne; 3. tableta közepe; 4. β karbamazepin [178]

A polimorf módosulatok porreológiai sajátosságai és préselhetősége is gyakran eltérő, s ebből adódóan feldolgozásuk során problémák léphetnek fel (1.6.-1. táblázat) [179-182]. Gyakran előfordul az is, hogy a különböző polimorf módosulatokból előállított gyógyszerformából eltérő mértékű a hatóanyag felszabadulása.

1.6.-1. táblázat: Eltérő módosulatú fenilbutazon kristályok tulajdonságai [182]

Hatóanyag	Módosulat	Olvadáspont (°C)	Oldékonyság (mg/ml ⁻¹)
Fenilbutazon	IV (anhidrát)	105	2,130
	III (anhidrát)	93	2,336
	II (ciklohexánból)	90	2,799
	I (izobutanolból)	80	2,887

A termoanalitikai vizsgálatokkal tehát tisztázni lehet a hatóanyag-kristályok módosulatait, és morfológiai, porreológiai valamint préselhetőségi vizsgálatokkal összekapcsolva a feldolgozás során hasznosítható információkhoz lehet jutni. Ezek az alap kutatások a nemzetközi és hazai szakirodalomban egyaránt nagy érdeklődésre tarthatnak számot. A szakirodalomban ugyanis kevés azon közlemények száma, melyek a polimorf

módosulatok préselhetőségét erőgörbék felvétele és a préselés energiaviszonyai alapján tanulmányozzák. Ezen új ismeretek birtokában ugyanis lerövidül a technológia kidolgozásának ideje, ami munkaidő- és energiamegtakarítást jelent.

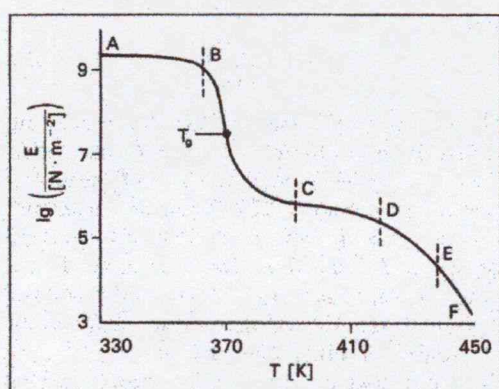
Egy gyógyszerforma megfelelő minőségét és stabilitását nemcsak a hatóanyag, hanem a segédanyagok is befolyásolják. Ezek termikus viselkedése, esetleges kristályosságbeli változása vagy interakciója döntő lehet a gyógyszerforma összetételének kidolgozásában, és a megfelelő technológia kiválasztásában. Éppen ezért egyre több közlemény foglalkozik az egyes ható- és segédanyagok termoanalitikai vizsgálatával [178-190].

A termoanalitikai vizsgálatok ma már nélkülözhetetlenek a polimer filmek vizsgálatában, a lágyítók befolyásának, az üvegesedési pontnak a megállapításában is. A filmbevonás során a bevonó folyadék összetételének, a bevonás körülményeinek pontosítása céljából ismerni kell ezeket a paramétereket [87-88, 191-192].

Alacsony hőmérsékleten minden polimer kemény, merev szilárd test, amely két karakterisztikus hőmérséklettel rendelkezik:

1. olvadáspont
2. üvegesedési pont

A bevonó filmekről azonban megkívánt, hogy a korpusz felületét egyenletesen, repedésmentesen vonják be. Ehhez kellő rugalmassággal kell rendelkezni. A polimerek hő hatására különböző állapotváltozásokon mennek át (1.6.-6. ábra):



- E: elaszticitási modulusz
 A-B: üvegszerű állapot
 B-C: bőrszerű állapot (átalakulási = üvegesedési pont (T_g))
 C-D: gumiszerű állapot
 D-E: elasztikus folyás
 E-F: viszkózus állapot

1.6.-6. ábra: Polimerek állapotváltozásainak sematikus ábrázolása [192]

Az üvegszerű és a gumiszerű állapot közötti átmenet inflexiós pontja az üvegesedési hőmérséklet. A megfelelő minőségű film kialakítása céljából a bevonás hőmérsékletének e fölött kell lenni. Ennek a megállapítása DSC – sok esetben modulált DSC- vizsgálattal lehetséges.

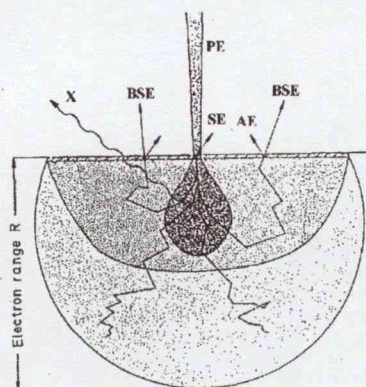
A nem megfelelő bevonási hőmérséklet a polimer film tulajdonságainak kedvezőtlen megváltozását eredményezheti.

Igy pl. megváltozhat a

- termikus megnyúlási koefficiens
- elaszticitási modulusz
- szilárdság
- hőkapacitás
- termikus vezetőképesség
- préselhetőség.

1.7. Energiadisperziós röntgensugár mikroanalízis

Elektronsugár vagy röntgensugár és egy minta találkozásakor a sugár bizonyos mélységben behatol a minta belsejébe, és az elemek elektronhéjáról (k_{α} , k_{β} , stb.) karakterisztikus röntgensugárzást gerjeszt [193-196] (1.7.-1. ábra).



1.7.-1. ábra: Különböző sugárzások keletkezése az elektronmikroszkópban [195]

E = primér elektronnyaláb, SE = szekunder elektronok, AE = Auger elektronok,
BSE = visszaszórt elektronok, X = karakterisztikus röntgensugárzás

Ezt a karakterisztikus röntgensugárzást felerősítve és összegyűjtve, a műszer képernyőjén megjeleníthető a spektrum. A háttérsugárzás levonása után a spektrum a mintában levő elemekre jellemző csúcsokat tartalmazza.

A spektrumok megjelenítése történhet a hullámhossz vagy az energia függvényében egyaránt. A 11-nél nagyobb rendszámú elemek kimutatására igen gyakori az energiadisperziós analízis. Az elemek energia szerinti megoszlásának kiszámolása a következő képlet szerint történik:

$$E = hv = h \frac{c}{\lambda} \quad (1.7.-1)$$

ahol

E = energia

c = fénysebesség ($2,99793 \times 10^8 \text{ ms}^{-1}$)

h = Planck féle állandó ($6,626 \times 10^{-34} \text{ Js}$)

λ = hullámhossz

A korábbi években ennek egyetlen módja a *félvezető detektorral és analízátorral ellátott elektronmikroszkóp* volt. A félvezető detektor szerepe az, hogy az elektronmikroszkópban keletkező karakterisztikus röntgensugárzást felerősítse és továbbítsa az analízátorba. A módszer *előnye*, hogy a mintában vizuálisan is megfigyelhető a gerjesztés helye, tehát látható, hogy a minta mely része tartalmazza a kérdéses elemet. *Hátránya*, hogy a vizsgálat elektronmikroszkóphoz kötött, és a mintát - az elektronmikroszkópia kívánalmainak megfelelően - preparálni kell. Ennek ellenére a 80-as évektől kezdve a gyógyszertechnológiai kutatásokba is bevonult ez a vizsgálati módszer [197-202].

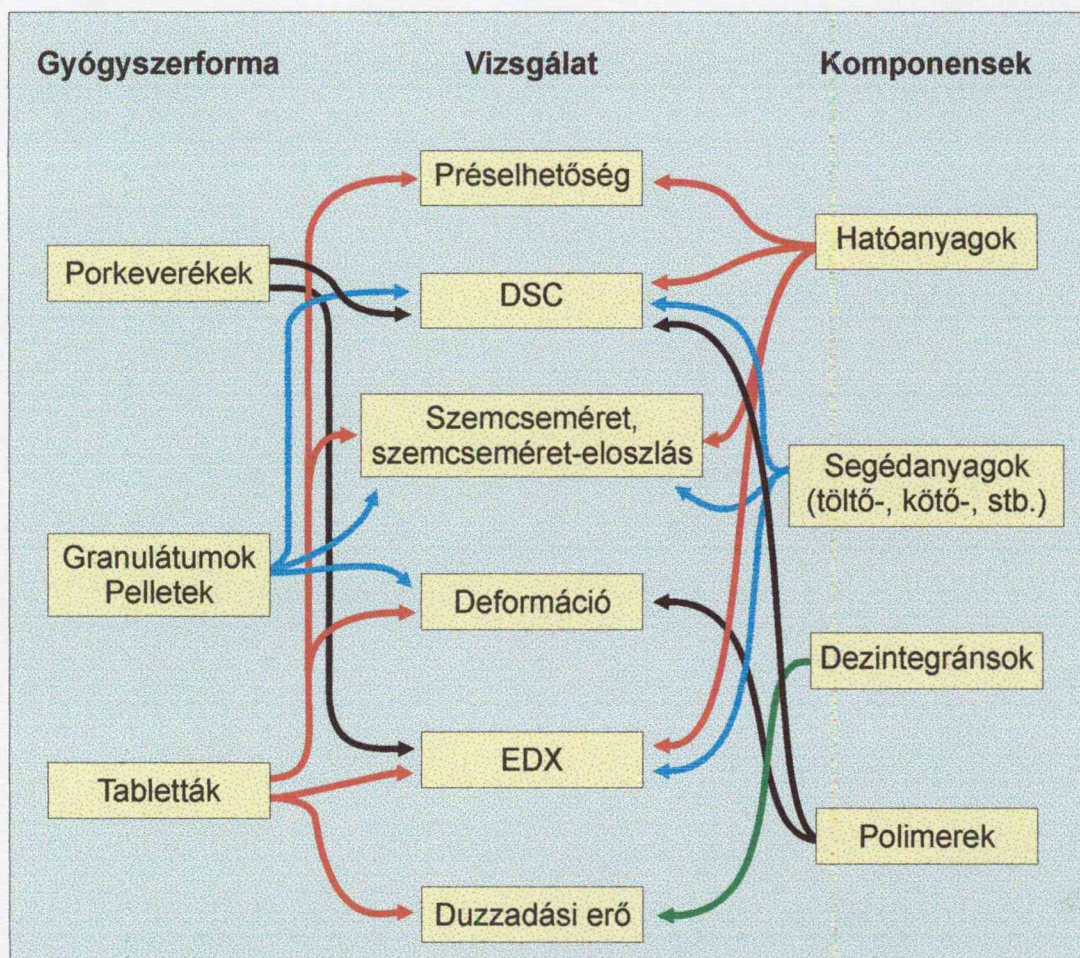
Az utóbbi években megjelentek a piacon újabb, röntgensugárral működő energiadiszperziós mikroanalízisre alkalmas asztali készülékek is, ezek az *energiadiszperziós röntgensugár fluoriméterek*. Előnyük, hogy önállóan működnek, a minta közvetlenül behelyezhető a mintatartóba, tehát, más analitikai vizsgálatokkal összehasonlítva, gyakorlatilag mintaelőkészítést nem igényelnek. Ez a vizsgálati módszer a vegyipartól az élelmiszeriparig számtalan területen felhasználható [203-208]. A gyógyszertechnológiában még nem terjedt el. Csupán elvétve található egy-egy ezzel kapcsolatos cikk. Tömör szilárd minták, laza- és préselt porok, folyadékok, granulátumok, filmek és bevonatok vizsgálata egyaránt elvégezhető.

Ezek a készülékek szigorú elektromos védelmi és az Európában legszigorúbbnak számító német szabványnak megfelelő sugárvédelemi biztonsági szabványoknak felelnek meg.

KISÉRLETI RÉSZ

2. Vizsgált gyógyszerformák, vizsgálati módszerek

Kísérleti munkám során sok összetételt tanulmányoztam és szerτεágazó vizsgálatot végeztem. Ezeket az alábbi ábrán foglaltam össze:



2.-1. ábra: Vizsgált rendszerek és vizsgálati módszerek kapcsolata

A **préselhetőségi** vizsgálatokat Korsch EK0 típusú, az alsó és felső bélyegzőn nyúlásmérő bélyegekkel, a felső bélyegzőn elmozdulástávadóval ellátott excenteres tablettázógéppel végeztem. Az erőgörbék felvétele számítógéppel, a görbék értékelése intézeti fejlesztésű szoftverrel történt.

A **szemcseméret** és a **szemcseméret-eloszlás** meghatározását képanalizátorral végeztük (Laborlux S fénymikroszkóp és Quantimet 500 MC [Q500 MC]) képanalizáló rendszer (Leica Cambridge Ltd., UK).

Több esetben végeztünk szemcseméret meghatározást közeli infravörös spektroszkópiával is. Diffúz reflektancia spektrumot vettünk fel Hitachi (Japan) U-3501 UV/VIS/NIR spektrofotométerrel (integrálógömb $d = 60$ mm, PbS detector).

A **termoanalitikai** vizsgálatokat részben TA Instruments 2000 termoanalizáló rendszerrel TA 2920 DSC cellával és TA 2050 termogravimetriás analizálóval, valamint Mettler-Toledo DSC 821e típusú készülékkel végeztük argon gázöblítés és nitrogén áramban történő hűtés mellett.

Granulátumok, pelletek szilárdság- és deformációs vizsgálatát egy a Chinoi Gyógyszergyár Műszerautomatika Osztályán előállított, és a Gyógyszertechnológiai Intézetben továbbfejlesztett törő-nyomó készülékkel végeztük. A készüléket számítógéppel kötöttük össze és megfelelő szoftver kidolgozásával lehetővé vált a deformációs görbék rögzítése és értékelése is.

A *polimer filmek* szakítószilárdság és deformációs vizsgálata szintén a fenti készülékkel történt a filmvizsgálathoz alkalmas mintatartó alkalmazásával.

A **duzzadási erő** mérésére az intézetben kifejlesztett készüléket használtuk, melyet számítógéppel kapcsoltunk össze. Megfelelő szoftver segítségével a monitoron nemcsak a duzzadási görbe jeleníthető meg, hanem a karakterisztikus duzzadási erő is kiszámolható.

Az **energiadisperziós röntgensugár mikroanalízist** kétféle módon végeztük. Az egyik esetben Si/Li-detektorral és sokcsatornás analizátorral felműszerezett elektronmikroszkópot használtunk (JEOL JEM 100B transzmissziós és pásztázó üzemmódban is működő elektronmikroszkóp, EDAX 707B energiadisperziós röntgenspektrométer, valamint TESLA BS 300 pásztázó elektronmikroszkóp, EDAX 149-10 energiadisperziós röntgenspektrométer).

A másik esetben asztali *energiadisperziós röntgensugár fluorimétert* (MiniPal, Philips Analytical) alkalmaztunk.

A számítógéppel segített **méréstechnikában** alapvetően kétféle alkalmazás lehetséges:

1. A mérőeszköz saját maga végzi a mérést, a PC csak adatot gyűjt és feldolgoz. (Drága hardver és nagy tudású szoftver)
2. A számítógép játsza le a mérési protokolt, végzi az adatgyűjtést és feldolgozást. Ez azt jelenti, hogy mérőeszközünk nem rendelkezik semmiféle jelfeldolgozási és adattárolási képességgel. (Olcsó hardver és a kívánalmaknak megfelelő szoftver.)

Saját mérőeszközeinket lehetőségeinkhez mérten fejlesztettük. Jelenleg mindkét mérési módszert használjuk.

3. Dinamikai vizsgálatok

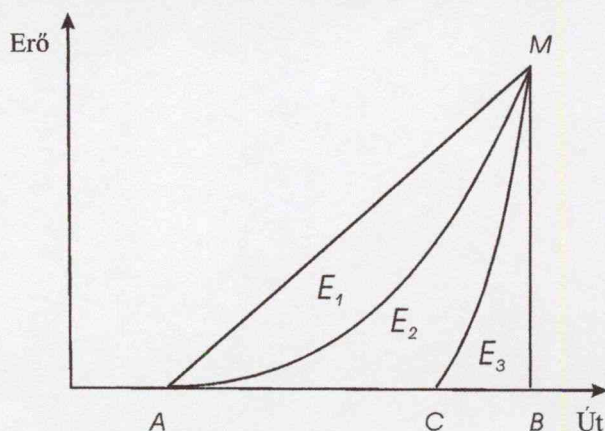
3.1. Préselhetőségi vizsgálatok

A preformulációs vizsgálatok között fontos helyet foglalnak el a **préselhetőségi** vizsgálatok. Ez nyúlásmérő bélyegekkel és elmozdulástávadóval felműszerezett és számítógéppel összekötött tablettázógéppel végezhető. Így mód van a préselés alatt bekövetkező **folyamat** tanulmányozására. Tekintve, hogy ilyen vizsgálatok hazai viszonylatban alap kutatás szintjén csupán a budapesti társintézetben és intézetünkben folynak, szükségesnek tartom egy kicsit részletesebben ismertetni.

A préserő hatására bekövetkező **állapot** tanulmányozása pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM) lehetséges. Mindaddig, amíg nem volt mód a tablettázógép megfelelő felműszerezésére, vizuális megfigyelésekkel, textúra-vizsgálatokkal próbáltak az egyes ható- és segédanyagok préselhetőségi tulajdonságaira következtetni. Sok ilyen jellegű cikk jelent meg az elmúlt 30 évben intézetünkben is. Ezek a vizsgálatok hosszú ideig úttörő munkának számítottak. Tanulmányoztuk az anyagok préserő hatására bekövetkező deformációját: plasztikus és elasztikus viselkedését, törését, rekrisztallizációját és szinterelődését. Foglalkoztunk a kötődési mechanizmusok kialakulásával közvetlen préseléssel és nedves granulálással előállított tabletták esetében [161, 209, **210-229**, 230-231, **232-239**]. Ezeket a vizsgálatokat a mai napig végezzük, ezekkel egészítjük ki a préselési folyamat vizsgálata során kapott eredményeket.

Felműszerezett tablettázógéppel lehetséges az ún. préselési erőgörbék (erő-út, erő-idő) felvétele, és ezek értékelésével képet kapunk az anyag plasztó-elasztikus sajátságáról, sapkásodási tendenciájáról, stb.

Az erő-út (elmozdulás) diagram valamelyik bélyegző – általában a felső – által kifejtett erőt ábrázolja a megtett út függvényében (3.1.-1. ábra)



3.1.-1. ábra: Erő-út diagram sematikus ábrázolása

Az ábrán látható adatok ismeretében kiszámítható a *Stamm-Mathis-féle* *plaszticitás* (Pl_{S-M}) [240]:

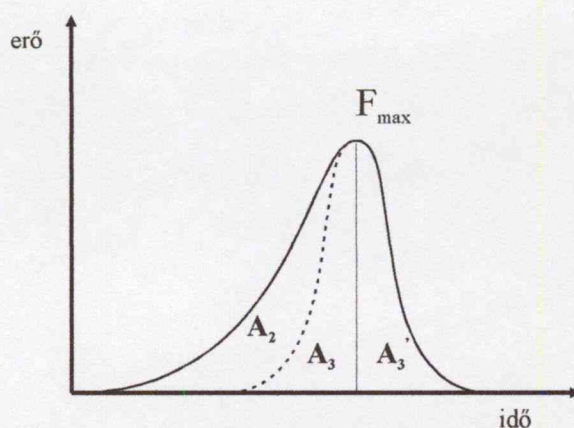
$$Pl_{S-M} = \frac{E_2}{E_2 + E_3} * 100 \quad (\%) \quad (3.1.-1)$$

ahol E_2 = deformálhatóság

E_3 = elasztikus visszarugózás

A nagy *plaszticitás* érték azt jelenti, hogy az anyag *plasztikusan* deformálódik, könnyen *préselhető*.

Az erő-idő diagram a *préselő* növekedését ill. csökkenését ábrázolja az idő függvényében (3.1.-2. ábra).



3.1.-2. ábra: Erő-idő diagram sematikus ábrázolása

Ebben az esetben az anyagok *plasztikus-elasztikus* deformálhatóságára a görbe alatti területek viszonya ad felvilágosítást. Az A_2 terület a *komprimátum* kialakítását és a *súrlódást*, az A_3 pedig az *elasztikus visszarugózást* szemlélteti.

Az A_2 és A_3 területek viszonya alapján kiszámítható az *Emschermann-féle* *plaszticitás* (Pl_E) [241]:

$$Pl_E = \frac{A_3'}{A_2 + A_3} \quad (3.1.-2)$$

ahol $A_2 + A_3$ = *prekompressziós terület*

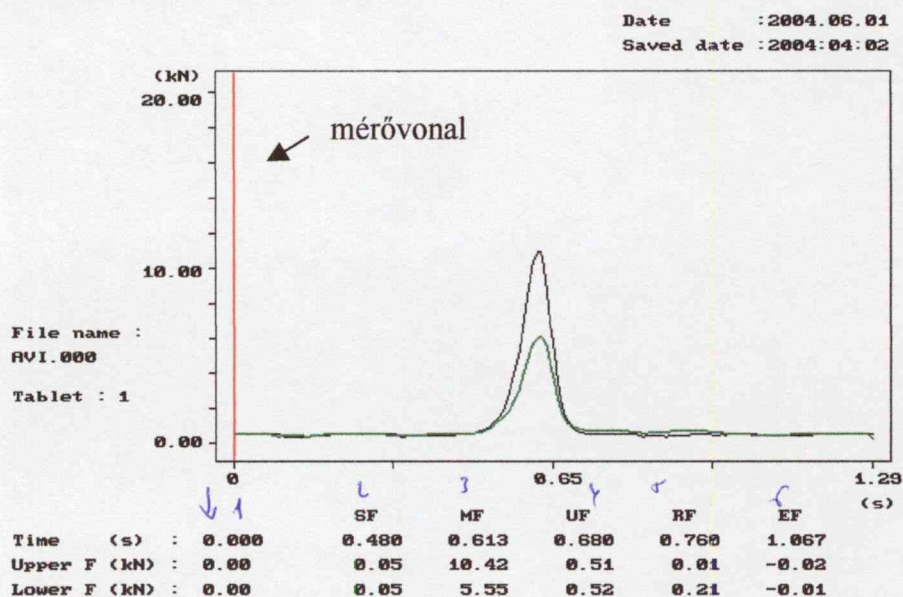
A_3' = *posztkompressziós terület*

Az $A_2 + A_3$ területet *A*-al, az A_3 területet pedig *B*-el is szokás jelölni.

Először a Martin Luther Egyetem (Halle) Gyógyszertechnológiai Intézetével kooperációban nyílt lehetőségünk préselési erőgörbék felvételére, a préselhetőség tanulmányozására [242-243].

A későbbiekben intézetünkben a préselési folyamat nyomonkövetésére felműszereztünk egy Korsch EK0 típusú excenteres tablettázógépet. Mindkét bélyegzőt (10 mm átmérőjű lapos, peremes) nyúlásmérő bélyegekkel láttuk el (típus: 3/350XY31), és a felső bélyegzőt elmozdulástávadóval (típus: Micropulse BTL5-A11-M0050-P-S32) láttuk el. Az préselő kalibrálása C9B 20 kN erőmérő cellával történt. A felső bélyegző által megtett út (elmozdulás) kalibrálását pedig 5 ponton (2,0; 5,0; 7,5; 10,0 és 15,0 mm) Mitutoyo hitelesítő mérőhasábokkal végeztük. A tablettázógépről érkező jelek egy háromcsatornás erőmérő műszerbe (típus: RDH-02), onnan pedig a számítógépbe jutnak. A jelek feldolgozását számítógépes program segítségével végeztük, ill. végezzük [244, 245-247, 248, 249-251, 252].

A program felhasználásával kiválasztható a kívánt préselési görbe, így pl. az erő-idő görbe (3.1-3. ábra):



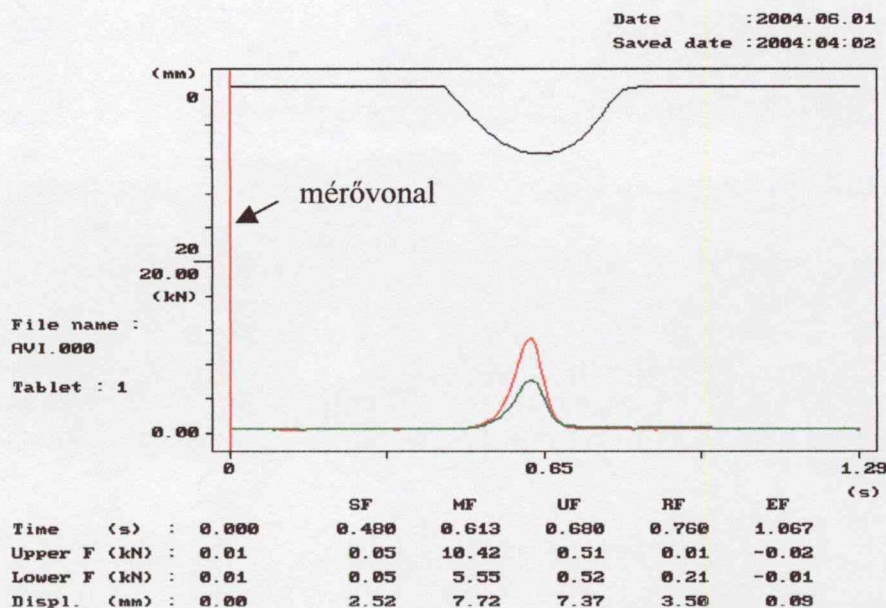
3.1-3. ábra: Erő-idő diagram Avicel PH 101 esetében

fekete: felső bélyegző által kifejtett erő
zöld: alsó bélyegzőn mért erő

Az ábra alatti adatok közül az első oszlop a mérővonalhoz tartozó pillanatnyi értékeket tartalmazza. A második oszlop a tömörödési szakasz végét, az erő ébredéséhez tartozó értékeket jelenti. A harmadik oszlopban láthatók a kompresszió-maximum pillanatában mért értékek. A következő oszlop a posztkompressziós szakaszban fellépő erő-csökkenés közben

mért értékeket, az ezt követő oszlop pedig a felső bélyegző 0 kN-ra történő erő-eséséhez, a tablettának a matricaüregből történő kiemeléséhez tartozó értékeket mutatja be. Az utolsó oszlop pedig a préselési fázis végén a tablettá asztalról történő lelokésekor fellépő értékeket jelenti.

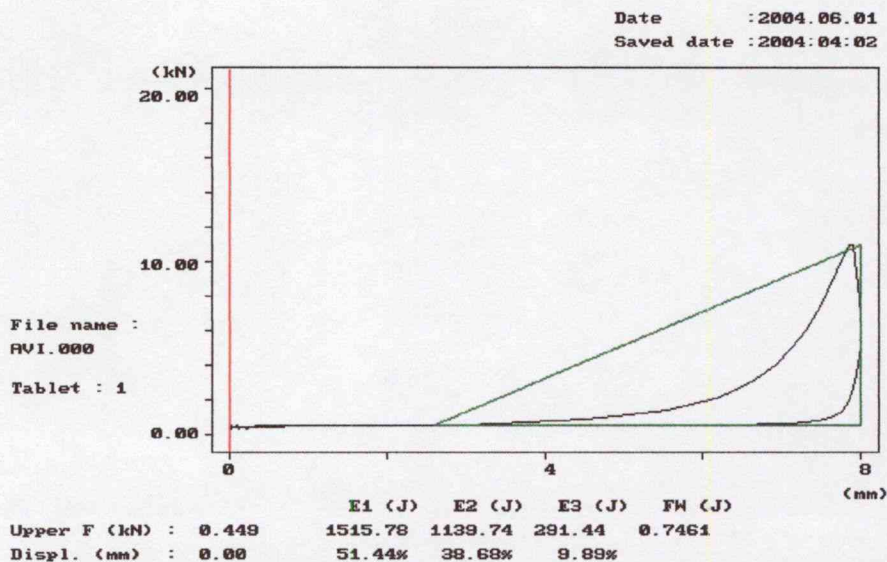
Az erő-idő diagramokat az út-idő diagrammal együttesen is meg lehet jeleníteni (3.1-4. ábra).



3.1-4: ábra: Erő-idő görbék és az út-idő görbe Avicel PH 101 esetében
fekete: felső bélyegző út-idő diagramja
piros: felső bélyegző által kifejtett erő
zöld: alsó bélyegzőn mért erő

Ez esetben a mérővonal segítségével megállapítható a felső bélyegző által a tömörödési szakaszban megtett út és az e pillanatig eltelt idő. Hasonlóképpen közvetlenül leolvasható a görbéről a kompresszió-maximumhoz tartozó út és idő is.

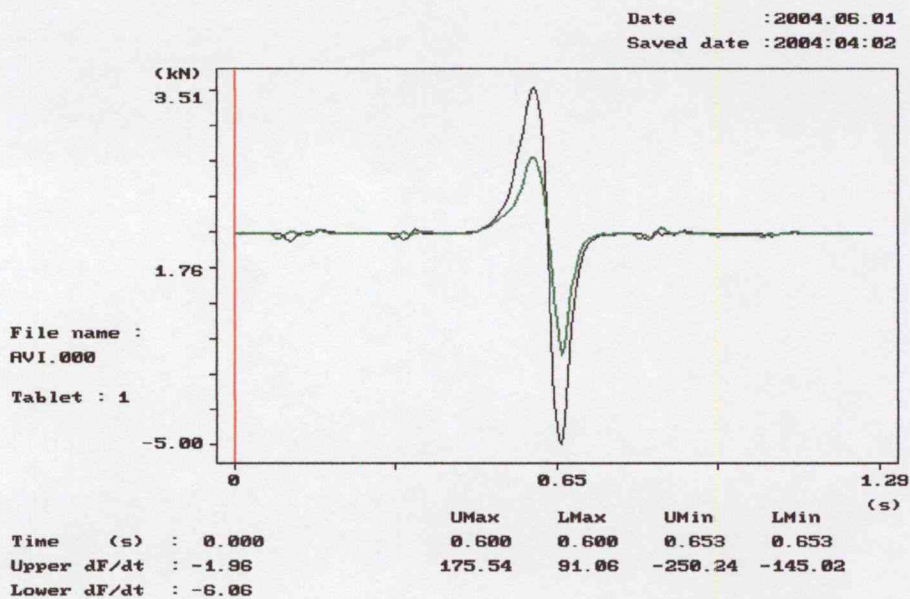
Az erő-út diagram megjelenítésekor a szoftver – amennyiben kérjük – nemcsak kiszámolja a szükséges adatokat, hanem a görbe köré rajzolja az ideálisan plasztikus deformációra jellemző derékszögű háromszöget is, amelynek alapján a számolást végzi (3.1-5. ábra).



3.1-5: ábra Erő-út diagram (fekete) az Avicel PH 101 esetében

Ez esetben is leolvasható a görbéhez tartozó összes fontos adat, vagyis az E_1 (elvesztett energia), E_2 (a deformációra fordított energia) és E_3 (elasztikus visszarugózásból adódó energia) munkában (Nm) és százalékban kifejezve.

Újdonsága ennek a szoftvernek az, hogy az erőváltozást is ábrázolja az idő függvényében (3.1-6. ábra). Ennek a görbének különösen a posztkompressziós szakasz tanulmányozásakor van jelentősége. Ebből ugyanis a matricaüregben lejátszódó súrlódás mértékére lehet következtetni.



3.1-6: ábra Differenciál-erő – idő diagram (Avicel PH 101)
fekete: felső bélyegző, zöld: alsó bélyegző

Lehetséges továbbá a préselési jegyzőkönyv kinyomtatása is, ami a fájlban levő összes tablettá fontosabb préselési paramétereit tartalmazza, átlagot és szórást is számol (Jegyzőkönyv).

MÉRÉSI JEGYZŐKÖNYV

Jegyzőkönyv dátuma:	2004:05:19					
Mérés dátuma:	2004:04:02					
Fájl név:	Avicel.000					
Megjegyzés:	Avicel PH101					
Sor- szám	Felső út (mm)	Felső erő (kN)	Alsó erő (kN)	Lubr (R)	Plaszt1	Plaszt2 %
1.	7.72	10.85	6.67	0.61	0.51	79.64
2.	7.69	11.41	6.92	0.61	0.50	79.48
3.	7.57	10.87	6.73	0.62	0.46	83.97
4.	7.69	10.97	6.74	0.61	0.46	84.52
5.	7.68	11.46	6.92	0.60	0.46	82.09
6.	7.68	11.13	6.81	0.61	0.49	83.95
7.	7.71	11.34	6.84	0.60	0.49	80.84
8.	7.81	11.70	7.12	0.61	0.44	83.73
9.	7.84	11.78	7.13	0.61	0.50	78.43
10.	7.66	11.50	6.93	0.60	0.52	79.49
Atlag	7.67	11.30	6.88	0.61	0.48	81.61
SD :	0.08	0.33	0.15	0.006	0.03	2.30
SDrel:	1.06	2.93	2.25	0.93	5.79	2.83

	E1 (Nm)	E1 (%)	E2 (Nm)	E2 (%)	E3 (Nm)	E3 (%)	FW (Nm)
1.	15.15	51.44	11.40	38.68	2.91	9.89	0.7461
2.	12.02	44.33	11.99	44.24	3.09	11.42	0.7728
3.	8.80	40.78	10.74	49.73	2.05	9.49	0.7170
4.	12.45	46.87	11.93	44.91	2.18	8.23	0.7167
5.	15.37	51.13	12.06	40.12	2.63	8.75	0.8305
6.	13.46	48.16	12.16	43.52	2.32	8.32	0.8408
7.	14.80	50.55	11.70	39.97	2.77	9.47	0.7587
8.	11.34	43.47	12.35	47.33	2.40	9.20	0.7754
9.	15.25	48.53	12.68	40.37	3.48	11.10	0.8537
10.	13.75	47.54	12.06	41.70	3.11	10.76	0.8682
Atl:	13.24	47.28	1191.28	43.06	269.87	9.66	0.79
SD	2.11	3.51	53.77	3.56	46.23	1.12	0.05
SDrel:	1.59	7.42	4.51	8.28	17.13	11.65	7.14

A program - mint ahogy az a jegyzőkönyvből látható - alkalmas a tablettázógép folyamatos működése közben 10 vagy több egymást követő préselési fázis (=10 vagy több db tablettá) adatainak gyűjtésére és feldolgozására. A program rögzíti az egyes tabletták

préselése során a felső bélyegző által kifejtett préserőt (*felső erő*), a felső bélyegző elmozdulásának mértékét (*felső út*) és az alsó bélyegzőn ébredő erőt (*alsó erő*). A jegyzőkönyv többi adatait az erőgörbék alapján számolja ki a program, így a lubrikációs együtthatót (R), az anyagra jellemző plaszticitás mértékét ($Plaszt1 (=Pl_E)$ ill. $Plaszt2 (=Pl_{SM})$), a súrlódási munka nagyságát ($F_W = W_{fw}$) és a préselés energiamegoszlását (ED). A sorszámolás alapján a préselési paramétereken túlmenően az egyes tablettákhoz egyéb fizikai paraméterek (pl. tömeg, átmérő, magasság, törési szilárdság, stb.) is hozzárendelhetők, ami további számolásokat tesz lehetővé. A lubrikációs együttható (R) az alsó bélyegzőn mért erő és a felső bélyegző által kifejtett erő hányadosa. Értéke a préselés közben fellépő súrlódásra utal. Ideális esetben $R=1$. A valóságban azonban bizonyos súrlódással mindig számolni kell. Azt mondhatjuk tehát, hogy az R értékének 1 közelében kell lenni. Amennyiben nem így van, akkor feltétlenül szükség van lubrikációs segédanyagra, az R értékétől függő mennyiségben.

$$R = \frac{\text{alsó erő}}{\text{felső erő}} \quad (3.1.-3)$$

$$F_W = \int_{s_0}^{s_m} \left(F_{\text{felső}} - \left[(F_{\text{felső}} - F_{\text{alsó}}) \ln \frac{F_{\text{felső}}}{F_{\text{alsó}}} \right] \right) \cdot ds \quad (3.1.-4)$$

$$ED = \frac{E_2(\%)}{E_1(\%) \cdot E_3(\%)} \quad (3.1.-5)$$

E_1 jelenti a tömörítés során a részecskék súrlódására fordítódó energiát. E_2 az effektív munka (W_{eff}), ami a deformálhatóságot mutatja, E_3 pedig az elasztikus visszarugózás mértékét tükrözi (jegyzőkönyv ill. 3.1.-1. ábra). Az energiát munkában kifejezve $E_2 + E_3$ együttesen a kompressziós munkát (W_{compr}) adja. A préstest kialakítására fordított hasznos munka (W_{use}) pedig az effektív munka és a súrlódási munka különbségéből adódik.

$$W_{use} = W_{eff} - W_{fw} \quad (3.1.-6)$$

Ezek az értékek az erőgörbék amplitúdóiból kapott abszolút értékek. Ezekből **Paronen** javaslatára [30] kiszámolhatók a relatív értékek, melyek realisabb benyomást adnak a préstest kialakulásának fázisáról.

Relatív értékek: $RW_{eff} = \frac{W_{eff}}{W_{compr}} * 100$ ahol $W_{eff} = E_2 - W_{fw}$

$$W_{compr} = E_2 + E_3 \quad (3.1.-7)$$

$$RW_{fw} = \frac{W_{fw}}{W_{compr}} * 100 \quad (3.1.-8)$$

$$RW_{exp} = \frac{W_{exp}}{W_{compr}} * 100 \quad W_{exp} = E_3 \quad (3.1.-9)$$

Ezekből a relatív értékekből – a szakirodalomban először – kiszámolt plaszticitás értékek megegyeztek a Stamm-Mathis-féle plaszticitás értékekkel (3.1.-1. táblázat) [251, 252]:

$$Pl_A = 100 - RW_{exp} \quad (3.1.-10)$$

$$Pl_B = RW_{eff} + RW_{fw} \quad (3.1.-11)$$

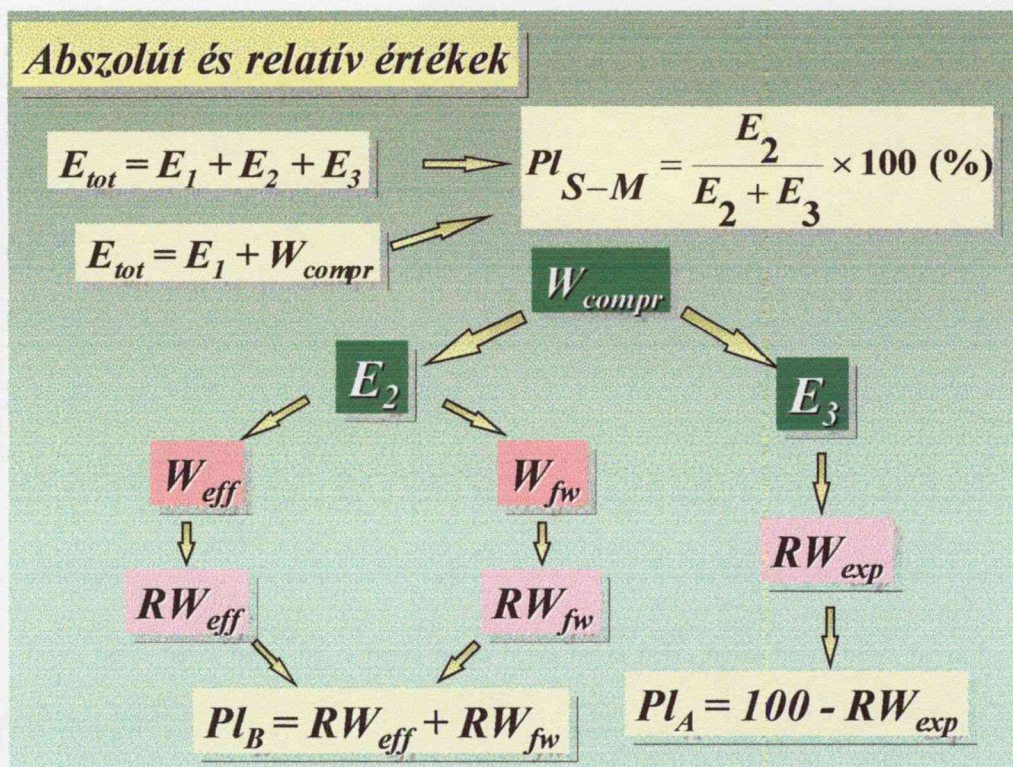
3.1.-1. táblázat: Néhány mikrokristályos cellulóz plaszticitás-értékeinek összehasonlítása

Anyag	Felső erő (kN)	PI2 (=S-M) (%)	PI _A (%)	PI _B (%)
Avicel PH101	5,5 ± 0,1	99,43	99,43	99,43
	7,5 ± 0,4	99,11	99,11	99,11
	10 ± 0,1	98,65	98,65	98,65
	12 ± 0,8	98,37	98,37	98,37
Avicel PH301	5,5 ± 0,1	99,36	99,36	99,36
	7,5 ± 0,2	98,90	98,90	98,90
	10 ± 0,3	98,28	98,28	98,28
	12 ± 0,4	97,23	97,23	97,23
Avicel PH302	5,5 ± 0,1	99,09	99,09	99,09
	7,5 ± 0,1	98,87	98,87	98,87
	10 ± 0,1	97,80	97,80	97,80
	12 ± 0,4	97,65	97,65	97,65

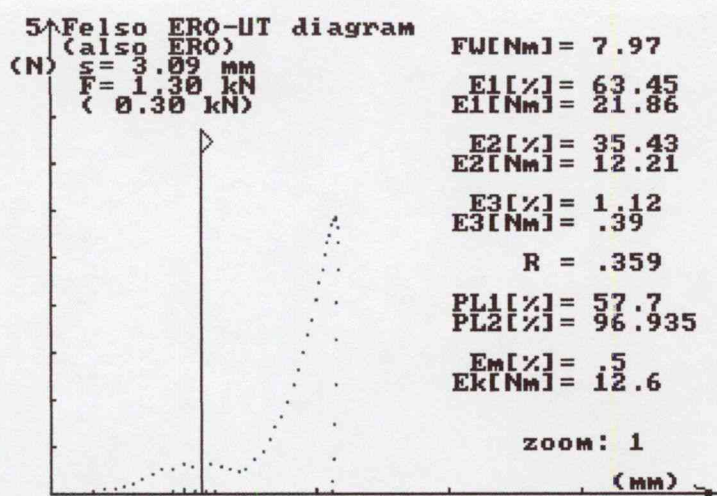
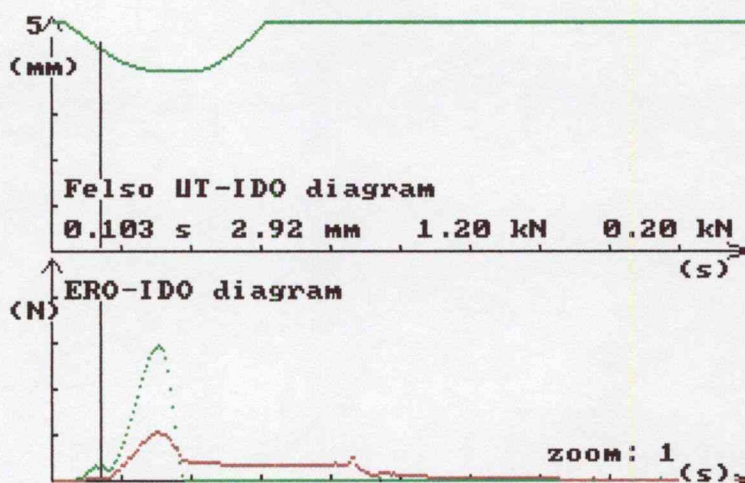
A táblázat adataiból kiderül, hogy amennyiben a préstest kialakulásának realisabb megítélése szempontjából a relatív értékekkel számolunk, ez egyáltalán nem befolyásolja a plaszticitás értékét. Tehát az anyag deformálhatóságára vonatkozóan azonos következtetésre jutunk.

Az erőgörbék alapján tehát az alábbi értékek számolhatók ki:

3.1.-2. táblázat: Abszolút és relatív préselési paraméterek



A préselési paraméterek mellett fontosnak tartjuk az erőgörbék kvalitatív értékelését is. A görbe alakjából már következtetni lehet az anyag matricáuregben lejátszódó viselkedésére is. Így pl. az α -metildopa erőgörbéi felhívják a figyelmet az anyag kedvezőtlen viselkedésére (3.1.-7. ábra).

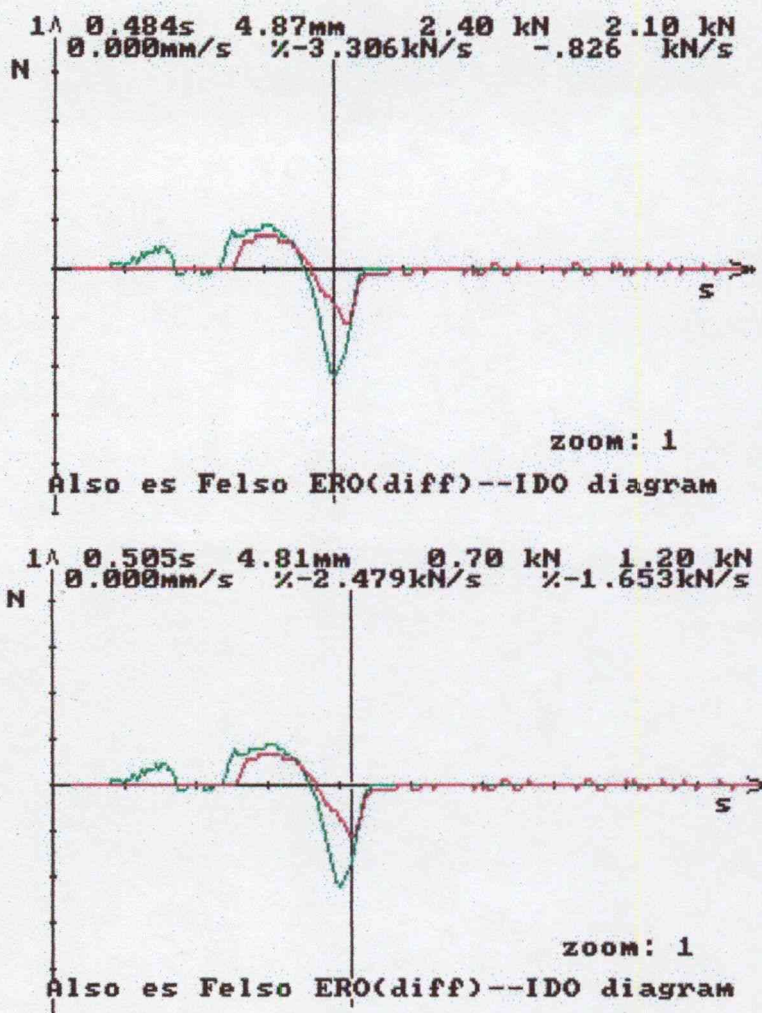


3.1.-7 ábra: α -Metildopa préselési görbéi, préselő: 12 kN
zöld: felső erő, piros: alsó erő

Figyelemre méltó, hogy már a prekompressziós szakaszban, a tömörödés során is jelentős súrlódás, tapadás lép fel (mérővonal). Továbbá a posztkompressziós szakaszban szintén erőteljes a súrlódás. Ez abból látszik, hogy az alsó bélyegzőn jelentős mértékű maradékerő mérhető a felső erő megszűnte után.

A szoftver megadja a lehetőséget az erőváltozás időbeli lefutásának tanulmányozására is. Ebből a görbéből leolvasható, hogy kell-e nagyobb mértékű súrlódással, ragadással számolni a préselés során.

A 3.1.-8. ábrán egy másik rosszul préselhető farmakonból készült granulátum (metoprolol) differenciál-erő - idő görbéje látható.



3.1.-8. ábra: Metoprolol granulátum differenciál erő-idő diagramjai
zöld: a felső bélyegzőn mért erőváltozás sebessége
piros: az alsó bélyegzőn mért erőváltozás sebessége

A görbe szintén arra utal, hogy már a prekompressziós szakaszban jelentős mértékű súrlódás, tapadás lép fel. Ez elsősorban a felső bélyegző és a matricafal között értendő. A kompressziómaximum után fellépő súrlódás pedig abban nyilvánul meg, hogy a két bélyegzőn mért erőcsökkenés sebessége eltérő, időben eltolódik (21 ms) (1. mérővonal). Az ilyen préselési sajátságokkal rendelkező anyag folyamatos üzemelés mellett nem préselhető. Ezen a hátrányos tulajdonságon megfelelő segédanyagokkal ill. a préselés körülményeinek (nedvességtartalom, levegő relatív páratartalma, hőmérséklet) megfelelő beállításával lehet változtatni.

A súrlódás lubrikánsokkal mérsékelhető. Ennek hatása részben a lubrikációs együtthatóval (R), részben a súrlódási munkával (W_{fv}) mérhető le. Fenobarbitál és 20%

Ludipress[®]-t tartalmazó keverék esetén tanulmányoztuk a magnézium-sztearát lubrikációra gyakorolt hatását (3.1-3 táblázat).

3.1-3. táblázat: Fenobarbitál-Ludipress porkeverék préselésekor mért súrlódási munka értékei

Préselő (kN)	Súrlódási munka (Nm)	
	Magnézium sztearát	
	1%	1,5%
5	2,9	2,1
8	5,3	3,5
10	6,2	5,0
12	7,2	6,0
14	7,6	7,5

A táblázatból megállapítható, hogy a préselő növekedésével mindkét esetben nőtt a súrlódási munka értéke, azonban az is látható, hogy 1,5% magnézium-sztearát mérsékelte a matricaüregben fellépő súrlódást. Az adatokat matematikai statisztikai értékelésnek alávétve (Statgraphics, regresszióanalízis), megállapítottuk, hogy 1% magnézium-sztearát esetében multiplikatív, 1,5% esetében pedig a lineáris modell mutat szorosabb összefüggést a súrlódási munka és a préselő között(3.1-4. tábl.).

3.1-4. táblázat: Préselő és súrlódási munka közötti kapcsolat

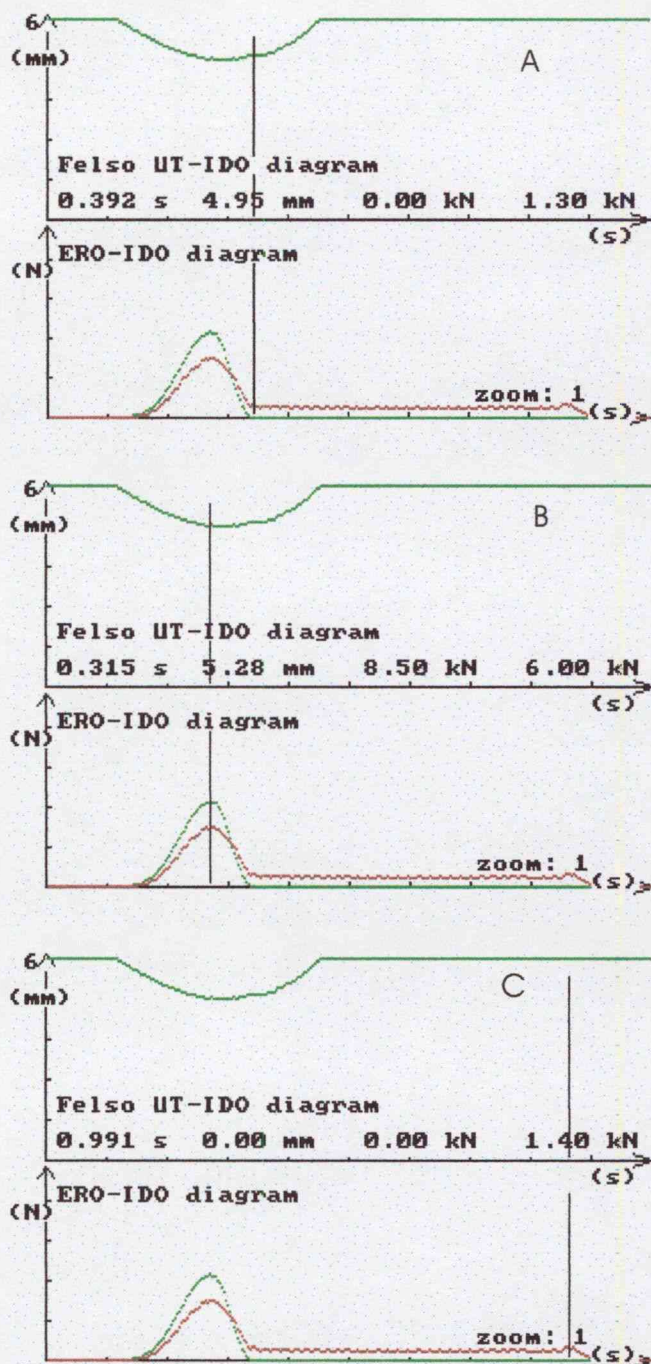
Magnézium- sztearát	Lineáris modell $y=a+bx$		Multiplikatív modell $y=ax^b$	
	r ($p<0,05$)	F-érték	r ($p<0,05$)	F-érték
1%	0,978	1045	0,992	3386
1,5%	0,996	5908	0,987	1752

A preformulálási vizsgálatok során a segédanyagok szerepét és befolyását a préselhetőség szempontjából is tanulmányozni kell. A tablettázás során mindig szükség van lubrikánsokra, melyek a súrlódás csökkentésével megkönnyítik a préstestnek a



matricaüregből történő kiemelését. A hatóanyag, ill. az összetételben szereplő egyéb segédanyagok préselhetősége szabja meg a lubrikáns kiválasztását és annak mennyiségét.

Igen sok tabletta-összetételben szerepel laktóz töltőanyagként. Megállapítottuk, hogy 0,5% magnézium-sztearát nem elegendő a súrlódás megfelelő mértékű csökkentésére (3.1.-9. ábra). Ugyanakkor a töltő-kötőanyagként használatos Vivapur 20 (mikrokristályos cellulóz) esetében 0,5% elegendő (3.1.-10. ábra).



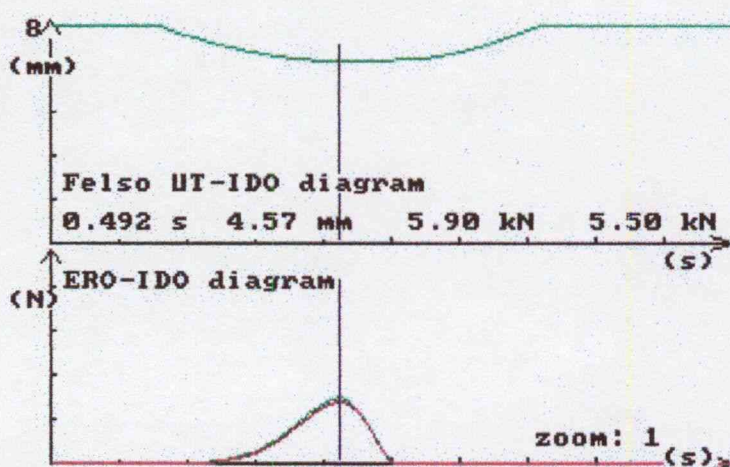
3.1.-9. ábra: Laktóz + 0,5% magnézium-sztearát erő-idő diagramjai

zöld: felső bélyegző, piros: alsó bélyegző

A: maradékerő az alsó bélyegzőn, B: kompressziómaximum mindkét bélyegzőn, C: lelökési erő

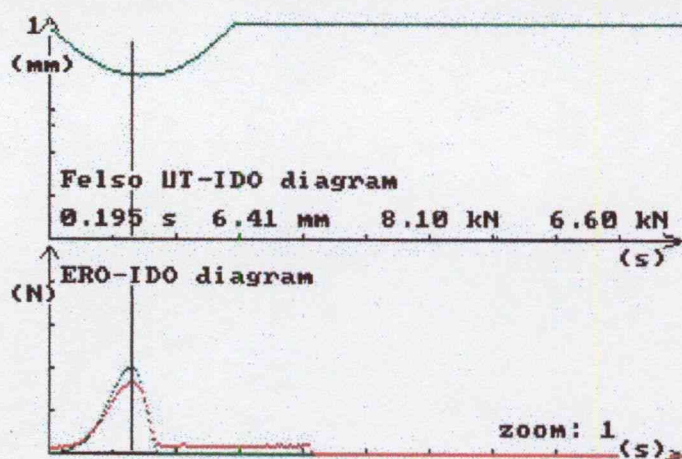
A görbékkel egyértelműen látható, hogy a kompresszió maximumban nagy az eltérés a két bélyegzőn mért erő között. Tehát a lubrikációs koefficiens kicsi. Továbbá a posztkompressziós szakaszban a felső erő megszűnése után az alsó bélyegzőn maradékerő mérhető, ami a préselési periódus végéig tart. Tehát a lubrikáció nem megfelelő, a nagymértékű tapadás miatt a préselés lehetetlen.

A Vivapur 20 hasonló görbéjén (3.1.-10. ábra) viszont megfelelő lubrikáló hatás látható. Míg a lubrikáció nélküli préselés esetén 5,54 kN préselő esetén az alsó bélyegzőn 4,76 kN volt mérhető ($R=0,859$), addig az ábrán látható értékekből kiderül, hogy 0,5% magnézium-sztearát hatására 5,90 kN préselő alkalmazásakor 5,50 kN jelentkezett az alsó bélyegzőn. A lubrikáció tehát jelentősen javult ($R=0,932$).

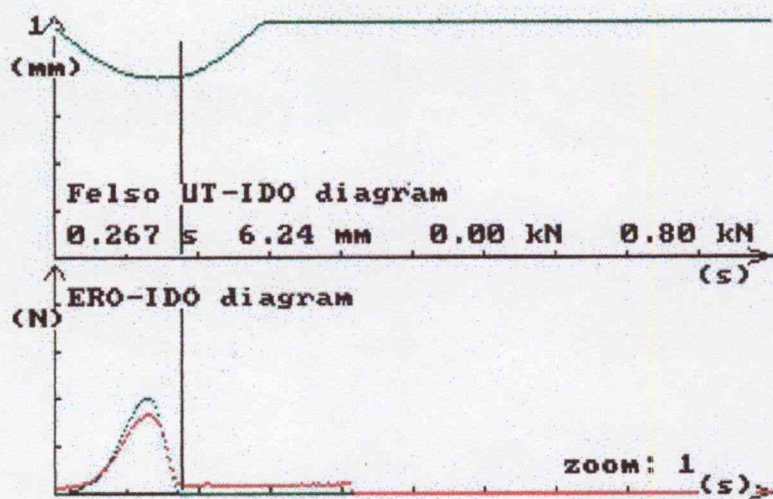


3.1.-10. ábra: Vivapur 20 + 0,5% magnézium-sztearát erő-idő görbéje
zöld: felső bélyegző, piros: alsó bélyegző

Az erőgörbék lefutásán a környezeti paraméterek (pl. a tablettázógép-asztal hőmérséklet) befolyását is jól lehet tanulmányozni (3.1.-11/a és b ábra).

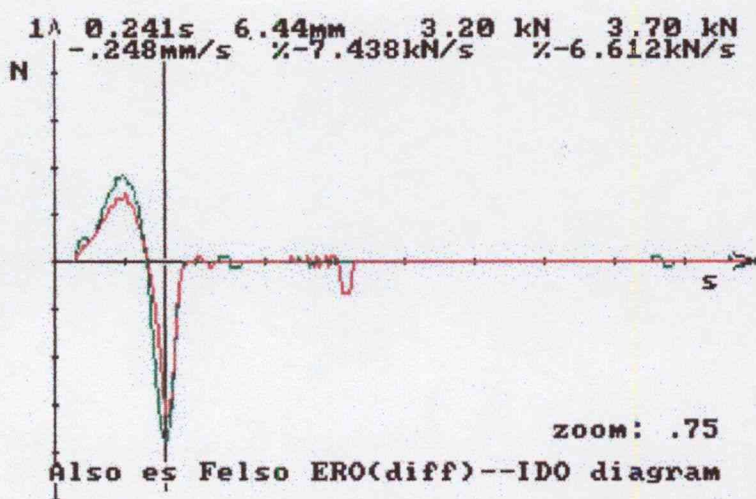


3.1.-11/a ábra: Zeparox (Borculo) préselési görbéje
(asztal hőmérséklete: 21 °C, levegő RH: 45%), zöld: felső bélyegző, piros: alsó bélyegző



3.1.-11/b ábra: Zeparox (Borculo) préselési görbéje
 (asztal hőmérséklete: 21 °C, levegő RH: 45%), zöld: felső bélyegző, piros: alsó bélyegző

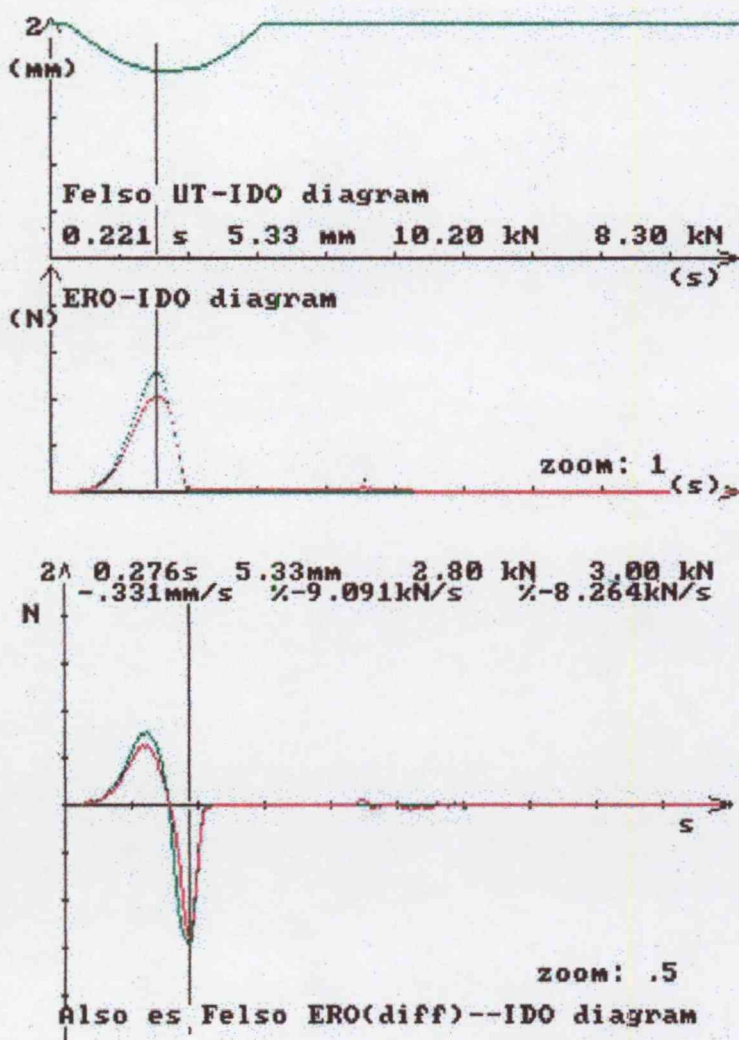
A Zeparox porlasztásos szárítással előállított, közvetlen préselésre alkalmas laktóz. A cukrok préselése során azonban mindig számolni kell kisebb-nagyobb mértékű ragadással. Ez esetben is tapasztalható, ami az alsó bélyegzőn mért maradékerőből következtethető. A differenciál-erő – idő görbéből (3.1.-12. ábra) azonban látható, hogy a két bélyegzőn fellépő erőváltozás sebessége megegyezik.



3.1.-12. ábra: Zeparox differenciál-erő – idő diagramja
 (asztal hőmérséklete: 21 °C, levegő RH: 45%)
 zöld: felső bélyegző, piros: alsó bélyegző

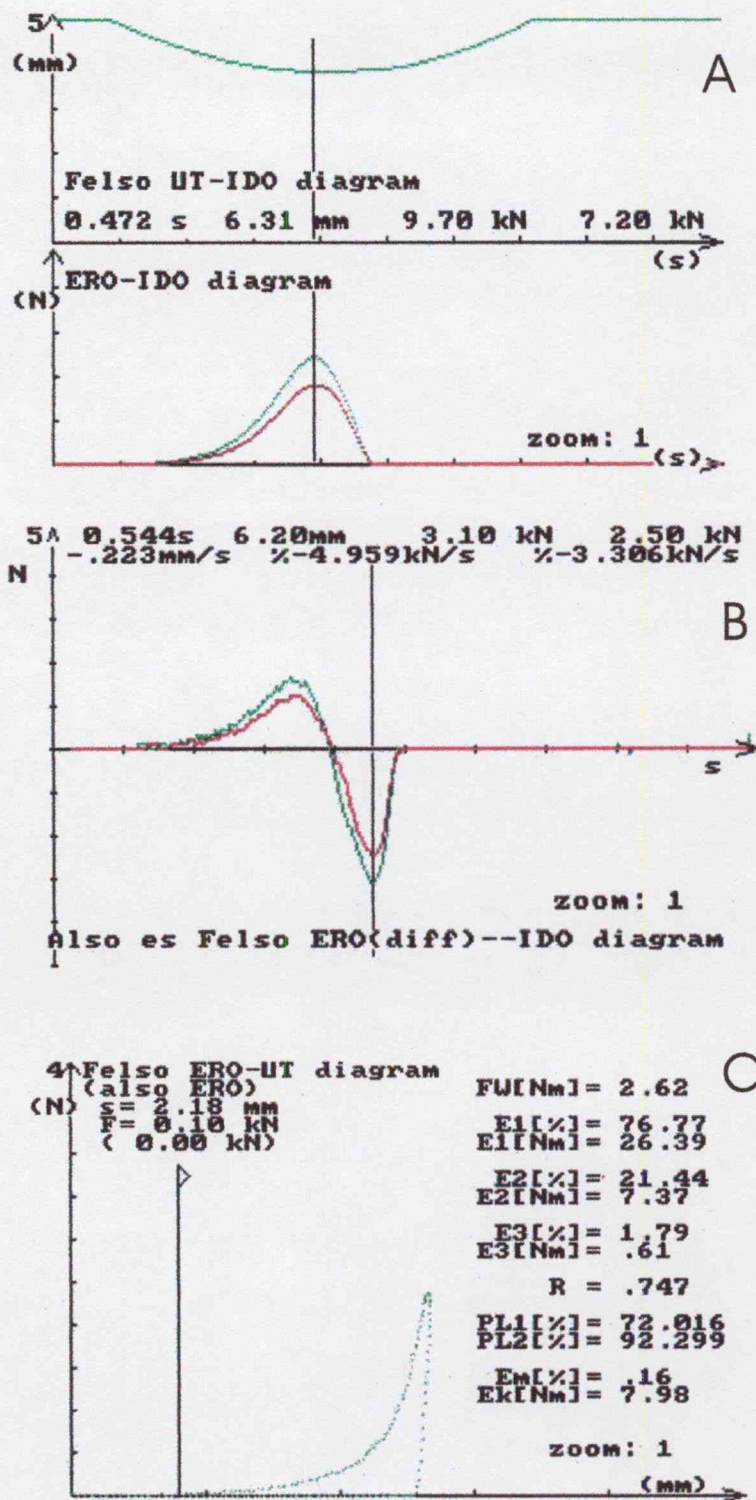
Tehát a ragadás nem a matricaüregben, hanem annak felső szakaszán a préstest kiemelése és az asztról való lelökése során lép fel. Ez esetben az asztal hőmérséklete 21 °C, a levegő relatív páratartalma pedig 45% volt. Amennyiben a préselés előtt a tablettázógép

asztalának hőmérsékletét 35 °C -ra növeltük változatlan páratartalom mellett, úgy a ragadás csaknem teljes megszűnését tapasztaltuk (3.1.-13. ábra):



3.1.-13. ábra: Zeparox erőgörbéi
 (asztal hőmérséklet: 35 °C, levegő RH: 45%), zöld: felső bélyegző, piros: alsó bélyegző

A környezeti paraméterek közül a *levegő relatív páratartalma* is befolyásoló tényező a préselhetőség szempontjából. Ez a hatás is jelentkezik az erőgörbéken. A korábban már bemutatott metoprolol granulátum esetében a levegő relatív páratartalmának a csökkentése jelentette a megoldást (3.1.-14. ábra).



3.1.-14. ábra: Metoprolol granulátum erőgörbéi
 A: erő-idő diagram, B: differenciál-erő – idő diagram, C: erő-út diagram
 zöld: felső erő, piros: alsó erő

Amennyiben a levegő relatív páratartalmát 51%-ról 30%-ra csökkentettük (az asztal hőmérséklet 24 °C volt mindkét esetben), úgy a fenti ábrán látható erőgörbéket kaptuk. Ezek

lefutása arra enged következtetni, hogy a tablettázás ennek megfelelő környezeti paraméterek mellett problémamentesen végezhető.

A tapasztalat azt mutatta, hogy a préselhetőség megítélése céljából, a komprimálás során lejátszódó folyamatok eredményét ötvözni kell a végtermék, azaz a komprimátum állapotát jelző paraméterekkel. A kettő együtt realisabban jelzi az anyag préselhetőségét, mint külön-külön. A szakirodalomban is olvasható hasonló megállapítás [253].

A préselhetőség számszerű kifejezésére a következő összefüggést alkalmaztuk:

$$Pr_{t\acute{o}meg} = \frac{\sigma_x}{W_{spec}} = \frac{\sigma_x}{E_2/m} \quad \left[\frac{Pa}{Jkg^{-1}} \right] \quad (3.1.-12)$$

ahol

$Pr_{(t\acute{o}meg)}$ = préselhetőség (egységnyi tömegre vonatkoztatva)

σ_x = húzószilárdság (1.3.-26)

W_{fajl} = fajlagos munka

A fajlagos munka (W_{fajl}) az egységnyi tömegű anyag (m) préselésére fordított effektív munkát fejezi ki adott préserőn [244].

A préselhetőségi formula bevezetését azért tartottuk szükségesnek, mert több esetben tapasztaltuk, hogy az anyag deformálhatóságát kifejező plaszticitási értékek nem állnak összhangban korábbi eredményeinkkel. A szilárd kötőanyagként használatos Vitacel[®]-ek (őrölt cellulóz) (Rettenmayer & Söhne Co., Ellwangen-Holzmühle, D) vizsgálatánál nem találtunk szignifikáns különbséget a plaszticitás értékek között (3.1.-5. táblázat.)

3.1.-5. táblázat Vitacel termékek préselhetőségi vizsgálata

	Préserő (kN)		E ₂ (Nm)	E ₃ (Nm)	Pl _E	Pl _{SM} (%)	Pr _(tömeg) (Pa/Jkg ⁻¹)
	Felső bélyegző	Alsó					
Vitacel M 80	8,48	8,18	3,792	1,111	0,7917	78,16	97,34
Vitacel F 120	9,40	9,12	3,606	1,501	0,8270	70,31	90,38
Vitacel A 300	8,71	7,99	4,846	1,013	0,7601	82,99	36,77

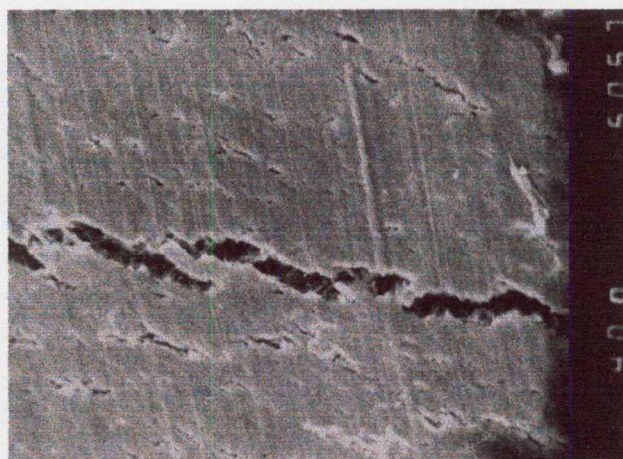
Ugyanakkor a préselmények nyomási szilárdságát és a préserő összefüggését vizsgálva ($Pr_{\text{tömeg}}$) egyértelműen megállapítható volt, hogy a Vitacel A 300-as termék kevésbé jól préselhető. Ez kifejezésre jut a préselhetőségi értékben is.

Önmagában a különböző préserővel előállított tabletták nyomási szilárdság értékei sem alkalmasak mindig a préselhetőség megítélésére. Így pl. az Avicel PH 101 mikrokristályos cellulóz préselése során a préserő növekedésével a nyomási szilárdság nő, a préselhetőségi érték viszont csökken (3.1.-6. táblázat).

3.1.-6. táblázat: Avicel PH 101 préselmények préselhetőségi vizsgálata

Préserő (kN)		E_2 (Nm)	E_3 (Nm)	Nyomási szilárdság (N)	$Pr_{\text{(tömeg)}}$ (Pa/Jkg ⁻¹)
Felső bélyegző	Alsó bélyegző				
3,15	2,31	3,184	0,330	65,33	94,99
5,45	4,10	4,695	0,534	142,00	163,11
10,37	8,50	8,149	1,076	200,00	149,90

Nagyobb préserő alkalmazása esetén az elasztikus visszarugózás a préselményben szakadásokat idéz elő, amely a komprimátum oldalán is megfigyelhető (3.1.-15. ábra) [224].





3.1.-15. ábra: Avicel PH101 préselmény oldala

Préserő: 25 kN, SEM, 400x

Ez a viselkedés sem a nyomási szilárdság értékekből, sem a deformációra utaló effektív munka értékeiből nem tűnik ki. A préselhetőségi adatok azonban jelzik, hogy a komprimátum kialakításához szükséges effektív munka nagysága nincs arányban a préselmény nyomási szilárdságával.






Annak érdekében, hogy az anyagok feldolgozhatóságáról minél több információt nyerjünk, a préselhetőségi vizsgálatokat az egyes anyagoknál külön-külön célszerű elvégezni. Erre vonatkozóan a következő táblázatban mutatok be néhány példát:

3.1.-3. táblázat: Mikrokrisztályos és őrölt cellulózok plaszticitási és préselhetőségi értékei. Préselő: 10 kN

Cellulózok	PI_{SM} (%)	$Pr_{(tömeg)}$ (Pa/Jkg ⁻¹)	
Avicel PH101	95,08	144,30	 Avicel PH101, SEM, 400x
Avicel PH301	98,28	93,76	
Avicel PH302	97,80	93,99	
Vivapur 101	94,64	>>406,30	 Vitacel A300, SEM, 300x
Vivapur 102	93,17	378,32	
Vitacel M80	82,98	84,21	
Vitacel A300	80,09	32,54	

3.1.-4. táblázat: Néhány hatóanyag préselhetőségi értéke

Préselő: 10 kN

	 Fenobarbitál SEM, 400x	 Piridinol karbamát SEM, 1000x	 ASA SEM, 60x	 α -Metildopa SEM, 200x	 Dimenhidrinát SEM, 200x
$Pr_{(tömeg)}$ (Pa/Jkg ⁻¹)	47,71	129,13	76,94	n.m.	n.m.

n. m. = nem mérhető

A préselhetőségi értékek ismeretében mód van arra, hogy a préselendő hatóanyaghoz a megfelelő segédanyagot vagy segédanyagokat válasszuk ki. Így pl. a préselhetőség szempontjából jónak ítéltető Avicel PH 301 a nem komprimálható α -metildopa préselhetőségi értékét lényegesen javította, és a kevésbé préselhető fenobarbitál komprimálhatóságán is javított (3.1.-5.táblázat.). A plaszticitási értékek gyakorlatilag megegyeztek.

3.1.-5. táblázat: Kötőanyag befolyása a préselhetőségre

Minta	Pl_{SM} (%)	$Pr_{(tömeg)}$ (Pa/Jkg ⁻¹)
Fenobarbitál+Avicel PH301	97,24	59,48
α -Metildopa+Avicel PH301	97,53	53,13

A szilárd gyógyszerformák előállítása során – a nem megfelelő folyási sajátságok javítása, jobb stabilitás biztosítása, ill. a hatóanyagkioldódás sebességének befolyása érdekében – mind gyakrabban kerül sor a kristályok felületkezelésére. Az alkalmazott segédanyag és maga a művelet is befolyással lehet a préselhetőségre (3.1.-6. táblázat) [252].

3.1.-6. táblázat.: Felületkezelés befolyása a préselhetőségre [254]

Minta	Pl_{SM} (%)	$Pr_{(tömeg)}$ (Pa/Jkg ⁻¹)
ASA1 (Wurster) (1% Macrogol 6000)	98,64	122,36
ASA2 (Wurster) (1% sztearin)	98,39	113,69
ASA3 (Turbula) (1% Macrogol 6000)	98,48	115,64
ASA4 (Turbula) (1% sztearin)	98,41	124,53



ASA3
SEM, 400x

Mint a táblázatból kitűnik, a minták plasztikus tulajdonsága egyformának tekinthető, a préselhetőségi értékek pedig a kezeletlen kristályokhoz képest lényegesen javultak. A művelet alatt megváltozott a kristályok felülete, a kristályok töredezése és aggregálódása

következett be (ASA3, ASA4), ami szerepet játszott a préselési paraméterek javulásában is. Igen érdekes, hogy a négy minta közül a sztearinos fizikai keverék és a Makrogol 6000-el Wurster kolonnában kezelt termék préselhetőségi értéke valamivel jobb, mint a másik két mintáé.

A hatóanyagkristályok felületén kialakított filmbevonat szintén befolyásolja a deformálhatóságot és a préselhetőséget.

3.1.-7. táblázat.: A filmbevonás hatása a dimenhidrinát kristályok préselhetőségére [255]

Minta	Pl _{SM} (%)	Pr _(tömeg) (Pa/Jkg ⁻¹)
Dimenhidrinát (Sepifilm LP 010; 4 g/100 g)	59,61	211,10
Dimenhidrinát (Sepifilm LP 010; 5,5 g/100 g)	53,77	207,64
Dimenhidrinát (Sepifilm LP 010; 7 g/100 g)	52,93	203,67



Dimenhidrinát
Sepifilm 5,5 g
SEM, 400x

A bevonófilmekről megkívánt, hogy kellő rugalmassággal rendelkezzenek. A rugalmasság mértéke a polimer természetétől, mennyiségétől, és a bevonófolyadékban levő adalékanyagoktól függ. Természetesen a film vastagsága is befolyásolja a rugalmasságot. Az elaszticitás mértékének növekedése – préselés esetén – a filmvastagság (= a felvitt anyag mennyiségének) növekedésével a plaszticitás-érték, valamint a préselhetőségi érték csökkenésében is megnyilvánul. Ez a csökkenés nem nagy mértékű, a tendencia azonban egyértelműen látható.

Tehát a *préselhetőségi* vizsgálatokat a preformulációs vizsgálatokhoz soroljuk. A *tablettázhatóság* kifejezést pedig célszerűbbnek tartjuk nagyobb számú, folyamatos üzemmódban előállított tabletták minősítésére fenntartani. Ugyanis az egyes anyagok vagy anyag-keverékek préselhetősége mellett döntő azok folyási sajátsága, a préselés sebessége stb.

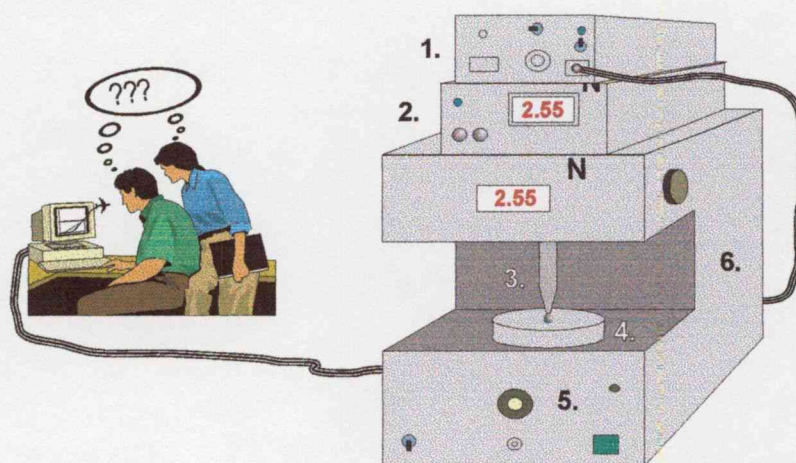
A préselhetőségi adatok ismeretében történhet a megfelelő összetétel kidolgozása és a tablettázhatósági vizsgálatok megkezdése. Ennek alapján lehet a tablettázási körülményeket

pontosítani, a validáláshoz szükséges *kritikus pontokat* megadni, ezzel a *termék megfelelő minőségét biztosítani*.

3. 2. Mechanikai szilárdság vizsgálata

A kutatómunka során szükségessé vált az egyedi granulátum-, ill. pellet-szemcsék szilárdságának és deformációjának kérdése. Érdekesnek tűnt továbbá az is, hogyan lehetne a tabletták posztkompressziós vizsgálata során a komprimátum deformációját, deformációs készségét nyomon követni.

A kérdés megoldásához beszereztünk a Chinoín Gyógyszergyár Műszerautomatika Osztálya által készített törő-nyomó készüléket, melyet továbbfejlesztettünk. A készüléket egy interface-en keresztül számítógéppel kötöttük össze (3.2.-1. ábra).

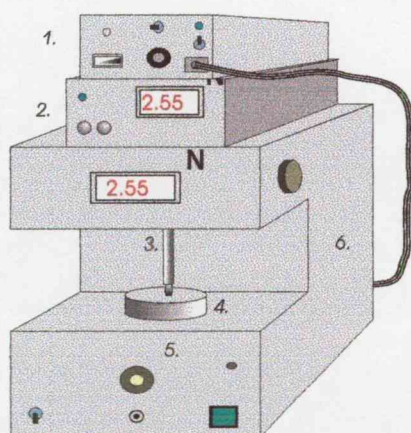


1. Erősítő és interface
2. Maximum erőmérő
3. Nyomó idom
4. Mintatartó
5. Erőmérő cella
6. Szervo motor és sebességszabályzó

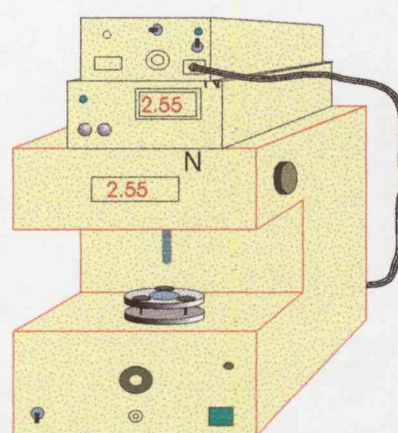
3.2.-1. ábra: Törő-nyomó készülék sémája

Az ábrán bemutatott készülék granulátumok/pelletek szilárdságának és deformációjának vizsgálatára is alkalmas. A szemcsét a mintatartó asztalra helyezve és a motort bekapcsolva a kúpos formájú, végén 3 mm átmérőjű sík felületű nyomóidom állandó sebességgel halad lefelé, miközben nyomást gyakorol a szemcsére és deformálja azt. A monitoron megjelenik a deformációs görbe, és leolvasható a törési szilárdság értéke (3.2.-1. ábra).

A nyomóidom cseréjével tabletták posztkompressziós vizsgálata (3.2.-2. ábra), ill a mintatartó és a nyomóidom ismételt cseréjével polimer filmek vizsgálata is elvégezhető (3.2.-3. ábra).



3.2.-2: ábra Tabletták deformációs vizsgálatának sémája



3.2.-3: ábra Filmek deformációs vizsgálatának sémája

A *tabletták* vizsgálatakor elegendő a 10 mm átmérőjű, lapos végű hengeres nyomóidom cseréje, ami az asztalra élére állított tablettára radiálisan gyakorol fokozatos nyomást. A *polimer filmek* esetében a mintatartó és a nyomóidom is teljesen más. A legömbölyített végű nyomóidom (félgömb sugara: 5 mm, magassága: 4 mm, felülete: 201 mm²) a gyűrűbe (20 mm átmérő) rögzített film kezdeti megnyúlását, majd egy határérték elérése után elszakadását eredményezi [255-256, 257-258, 259-260, 261-272].

A mérési adatok jegyzőkönyvben kinyomtathatók.

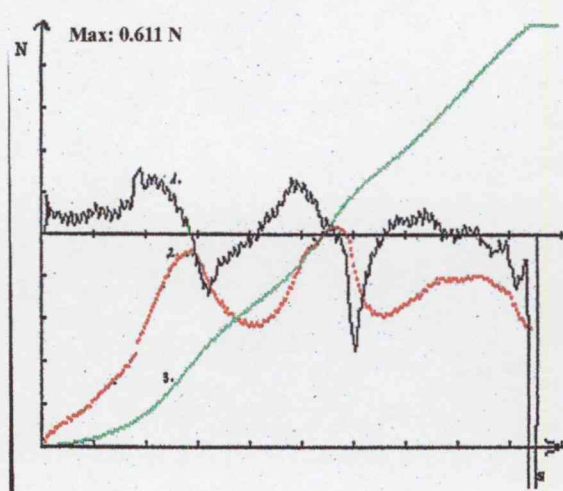
Granulátumok, pelletek

A *granulátum szemcsék* kisebb méretű porszemcsék vagy kristályok aszimmetrikus aggregátumai. A szilárd részek a teret nem töltik ki egyenletesen, szerkezetük többé-kevésbé porózus. A szemcsék alakja ideális esetben közelítőleg gömb, azonban többnyire szabálytalan, felületük egyenetlen, érdes (3.2.-7. ábra).



3.2.-7. ábra: Granulátum szemcsék (SEM, 20x)

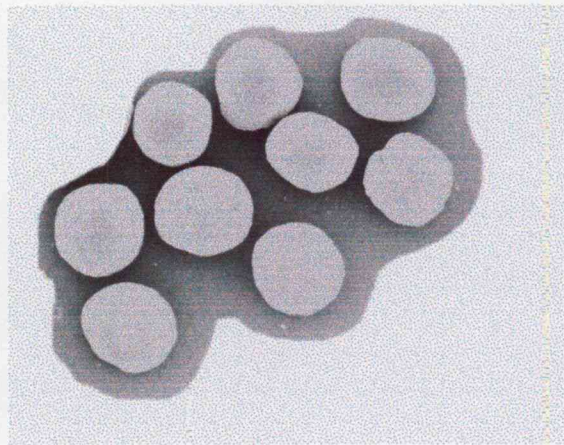
A szemcsék porózus jellegéből adódik, hogy a kötőanyag eloszlása és a kialakult szilárdtest-hidak eloszlása nem egyenletes [273]. Ezt igazolja a deformációs görbe is (3.2.-8. ábra).



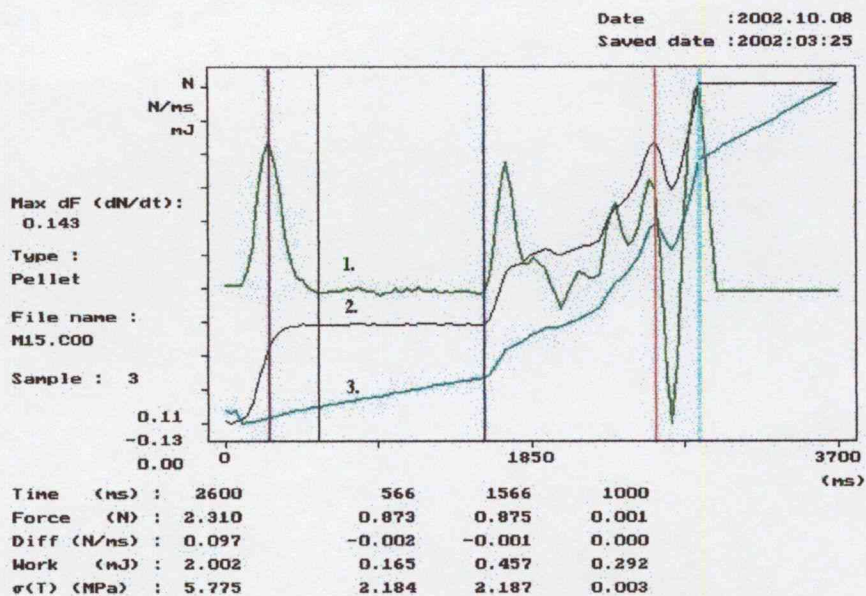
3.2.-8. ábra: Teofillin granulátum deformációs folyamata
1. differenciál görbe, 2. törési görbe, 3. integrál görbe

A granulátum szemcse törési szilárdság értékének az első törési csúcsot lehet tekinteni, hiszen az eredeti szemcse ebben a pontban roppan szét kisebb aggregátumokra. A differenciál görbe segít a töréspontoz tartozó erőérték megadásában. Az integrál görbe segítségével pedig megadható a töréspontokhoz tartozó törési munka értéke.

A *pelletek* alakja szférikus, felületük csaknem síma, textúrájuk tömöttebb (3.2.-9. ábra) [273]. Ennek megfelelően a deformációjuk eltér a hagyományos granulátumétól (3.2.-10. ábra).



3.2.-9: ábra Pellet szemcsék (SEM, 20x)

3.2.-10. ábra: Lítium-karbonát pellet deformációs folyamata
1. differenciál görbe, 2. deformációs görbe, 3. integrál görbe

Az ábrán nyomon követhetők a pellet deformációjának egyes szakaszai. Az átmenetek határai a mérővonal segítségével meghatározhatók. Az első lineáris szakasz elasztikus deformációra utal. Ezt követi egy rövid plasztikus deformációs szakasz, ami plasztó-, vagy viszkoelasztikusba megy át. Ezt jelzi a második mérővonal, s az ehhez tartozó deformációs erő az ábra alatt a második oszlopban leolvasható. Jelen esetben inkább viszkoelasztikus szakasról beszélhetünk, hiszen ezen a szakaszon – mint az a harmadik oszlopban látható – erőváltozás nem tapasztalható. Egy határérték elérése után további törési csúcsok figyelhetők meg. Ennek a szakasznak az időbeli hossza is meghatározható (negyedik oszlop). A deformációs folyamat végén jelentkező utolsó csúcs jelenti a teljes deformációt (értéke a

mérővonallal leolvasható). Ezt követően a nyomóidom már a mérőasztalt nyomja. Az eredmények jegyzőkönyvben is kinyomtathatók.

A jegyzőkönyv (report) felső részében a plasztó/viszkoelasztikus átmenet kezdetéhez tartozó adatokat, az alsó oszlopsorok pedig a teljes deformáció végpontjához tartozó értékeket tartalmazza.

REPORT

Name of experiment :
 Location of experiment :
 Date : 2001:12:14
 Experiment filename : P78_45.C00
 Experiment type : Pellet
 Power : 50.0
 Comment :

Count	Force (N)	Work (mJ)	Time (ms)	$\sigma(T)$
1	0.885	0.157	533	2.212
2	0.830	0.147	533	2.075
3	0.896	0.149	500	2.240
4	0.849	0.198	700	2.122
5	0.722	0.112	466	1.806
6	0.869	0.193	666	2.172
7	0.846	0.141	500	2.115
8	0.859	0.153	533	2.147
9	0.875	0.155	533	2.186
10	0.886	0.138	466	2.215

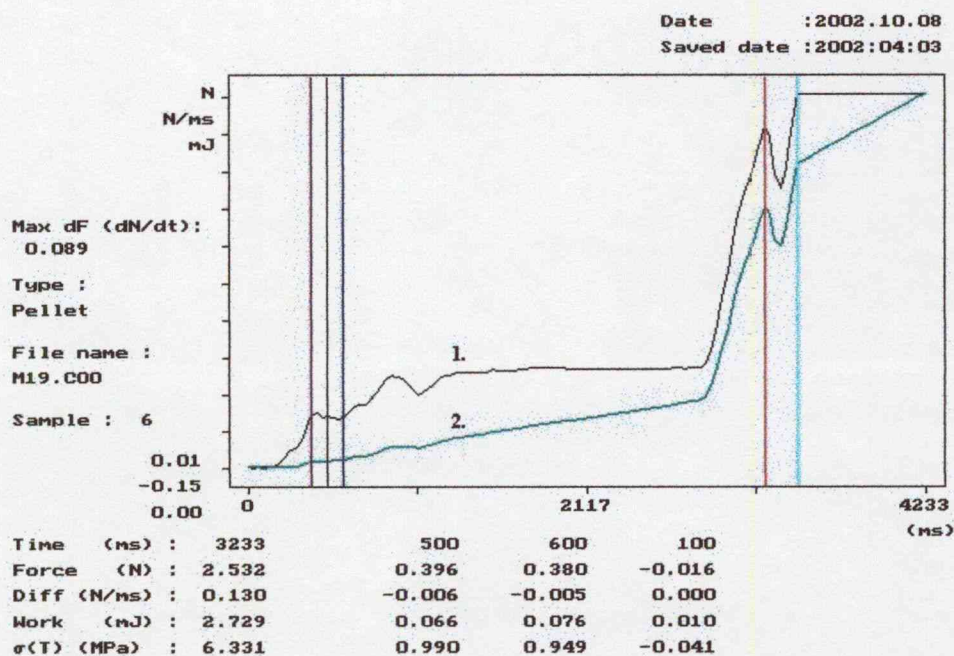
AV: 0.852 0.154 543 2.129
 SD: 0.050 0.025 543 0.125
 SD (%): 5.87 16.35 14.49 5.85

1	1.176	0.745	1900	2.940
2	1.023	0.636	1866	2.556
3	1.837	1.142	1866	4.592
4	1.331	0.843	1900	3.328
5	1.189	0.727	1833	2.973
6	1.593	1.062	2000	3.982
7	1.130	0.716	1900	2.826
8	1.752	1.402	2400	4.380
9	1.501	1.184	2366	3.752
10	1.716	1.506	2633	4.290

AV: 1.435 0.996 2066 3.562
 SD: 0.306 0.308 287 0.731
 SD (%): 21.35 30.90 13.92 20.53

A deformációs görbékéből következtetni lehet a pellet belső szerkezetére is. Amennyiben ugyanis a felépítés során a pellet szemcse belső szerkezetében a szilárdtest-hidak eloszlása egyenetlen, és a tömör szerkezetet pórusok „lazítják” fel, úgy az a deformációs görbe

lefutásából következtethető (3.2.-11. ábra). Mint az ábrából látható, a deformációs görbén a granulátum szemcséhez hasonlóan több kisebb-nagyobb töréspont detektálható.



3.2.-11. ábra: Lítium-karbonát pellet deformációs folyamata
1. deformációs görbe, 2. integrál görbe

Az adatok alapján a szoftver kiszámolja a pellet felületi húzószilárdságát is [72], ami szintén szerepel a görbe alatti adatok között, valamint a jegyzőkönyvben is:

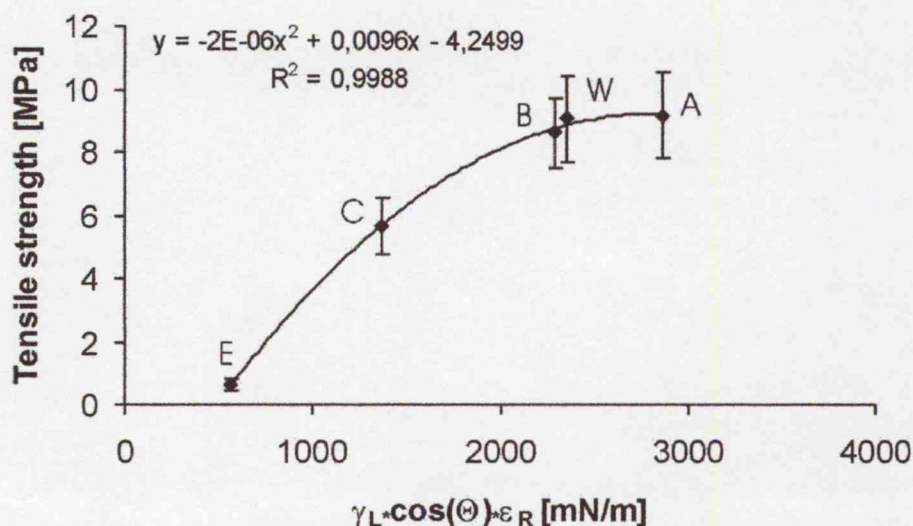
$$\sigma_s = \frac{0,4F}{\pi R^2} \quad (3.2.-1)$$

ahol σ_s = felületi húzószilárdság

F = törési erő

R = a pellet sugara

A felületi húzószilárdság nemcsak jellemzője lehet egy pelletnek, hanem matematikai statisztikai analízissel egyéb paraméterekkel összevetve összefüggés is kimutatható. Így pl. parabolikus összefüggés állapítható meg a mikrokristályos cellulózból (Avicel PH 101) előállított pellet felületi húzószilárdsága és a granulálófolyadék között [274-275].



3.2.-12. ábra: Összefüggés a pelleték húzószilárdsága és a $\gamma_L \cdot \cos(\theta) \cdot \epsilon_R$ faktor között. Granulálófolyadékok: e = etanol, w = víz, a = 11,7% etanol/víz; b = 18,7% etanol/víz; c = 40,6% etanol/víz

A $\gamma_L \cdot \cos(\theta) \cdot \epsilon_R$ faktor a pellet száradásakor annak belsejében fellépő összehúzó erők mozgását és kiegyenlítését fejezi ki ($\gamma_L \cdot \cos(\theta)$ = felületi szabad energia, ϵ_R = dielektromos állandó). Az eredmény azt sugallja, hogy a vizsgált pellet esetében száradás után a húzószilárdság alapvetően az Avicel szemcsék között fellépő van der Waals erőkötől függ. Ezek a vizsgálatok tehát – a konkrét szilárdság értékeken túlmenően – elősegíthetik a pelleten belül uralkodó kötődés típusának pontosabb megismerését is.

Polimer filmek

Nedves granulálás során a granuláló folyadékából a granulátum/pellet száradása során keletkezett *polimer film* (3.2.-13. ábra) deformációs tulajdonsága kihatással van a préselhetőségre.

A kompresszió-maximum elérése utáni elasztikus visszarugózás fázisában ugyanis a nem kellő rugalmasságú film szétszakadozhat. Ez kihatással van a szilárdtest-hidak kialakulására, eloszlására, ami a tablettá fizikai paramétereit befolyásolja.



3.2.-13. ábra: Hidroxi-etilcellulóz (Cellosize) film a granulátum-szemcse felületén (SEM, 400x)

A bevonás során kialakuló *polimer film* esetében megkívánt, hogy a korpusz felületén egyenletes, síma bevonatot képezzen. Kellő rugalmassággal kell tehát rendelkeznie ahhoz, hogy az éleken, széleken ne szakadjon el, ne keletkezzenek repedések.

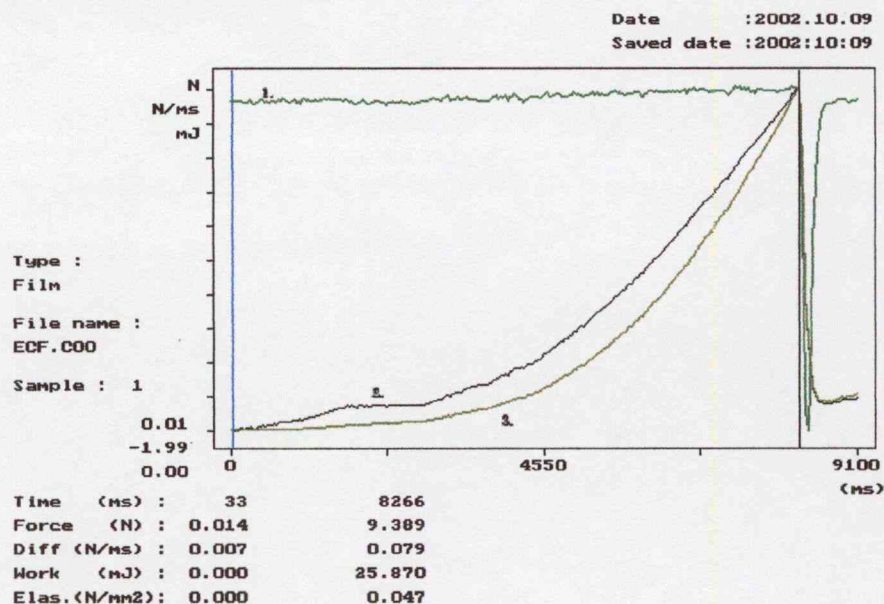
A bevezetőben már említést tettem a polimer filmek deformációs görbéiről. Arra is utaltam, hogy melyik az ideális viselkedés a polimer filmek szempontjából. Készülékünkkel végzett vizsgálataink azt bizonyítják, hogy a „benyomódásos” módszer (=nyomóerő alkalmazása) is kiválóan alkalmas a polimer filmek deformációs tulajdonságainak vizsgálatára. A jegyzőkönyv tartalmazza a fontosabb deformációs paramétereket, így a film elszakításához szükséges erőt, időtartamát, valamint a közben kifejtett munkát (Jegyzőkönyv = Report).

REPORT

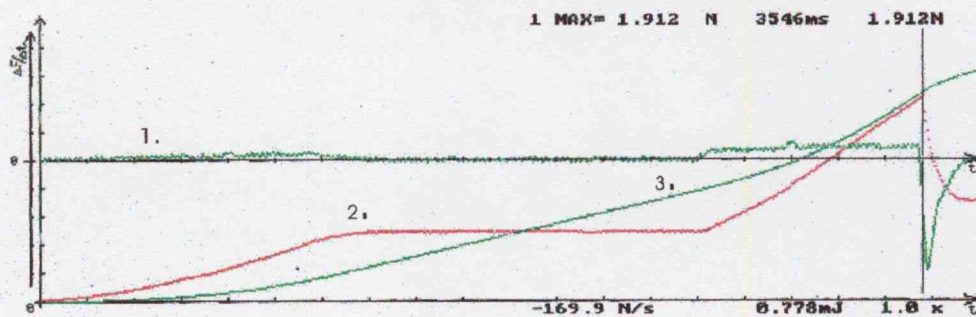
Name of experiment :
 Location of experiment :
 Date : 2003:12:17
 Experiment filename : HPMC1.C00
 Experiment type : Film
 Power : 10.0
 Comment :

Count	Force (N)	Work (mJ)	Time (ms)
1	6.682	19.008	8533
2	6.396	16.631	7800
3	6.117	16.585	8133
4	5.699	13.741	7233
5	6.041	16.646	8266
6	5.776	13.284	6900
AV:	6.118	15.98	7810
SD:	0.373	2.	631.8
SD (%):	6.09	13.	8.09

A filmek deformációja (3.2.-14.- 3.2.-15. ábra) a lágy viszkózus anyagokra jellemző görbét mutatja (1.3.-6. ábra) [88]. Jól követhető a polimer filmek belsejében lejátszódó szerkezeti változás. A kezdeti elasztikus viselkedést egy viszkoelasztikus szakasz követi, majd a makromolekulák ismételt átrendeződése újból elasztikus deformációt eredményez. Végül egy határérték elérése után a film elszakad. Az egyes szakaszokra jellemző erő- és időértékek az illető filmre jellemzőek.

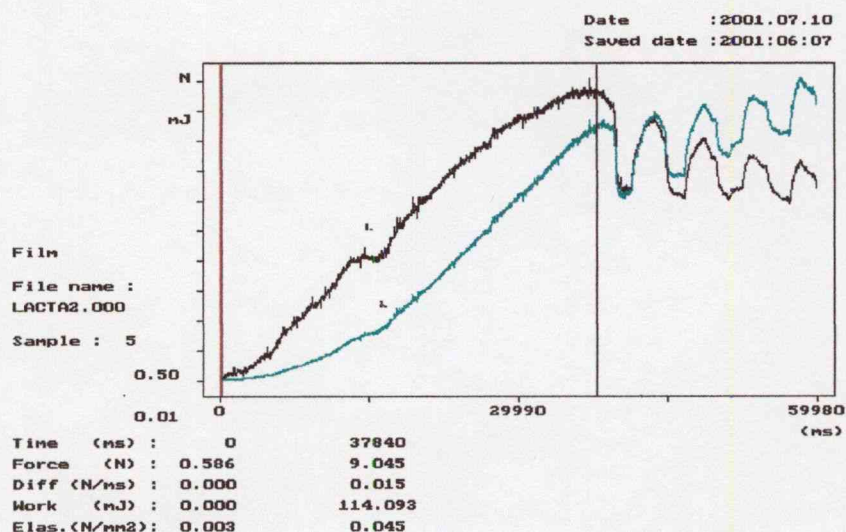


3.2.-14. ábra: Etil-cellulóz film deformációs folyamata
1. differenciál görbe, 2. deformációs görbe, 3. integrál görbe

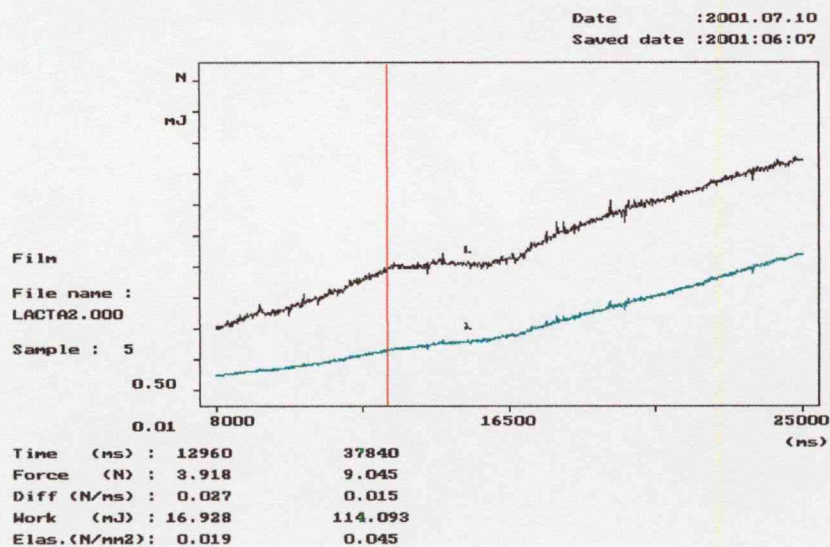


3.2.-15. ábra: Hidroxi-propil-metilcellulóz film deformációs folyamata
1. differenciál görbe, 2. deformációs görbe, 3. integrál görbe

Amennyiben a film elaszticitása túl nagy, úgy a második elasztikus szakasz végén a film nem szakad el. A film rugózása következtében a nyomóidom képtelen további erő kifejtésére (3.2.-16/a ábra). A görbe középső szakaszának kinagyítása jól mutatja a viszkoelasztikus szakasz hosszát (3.2.-16/b ábra).



3.2.-16/a ábra: Poliakrilát film deformációs folyamata
fekete: deformációs görbe, zöld: integrál görbe



3.2.-16/ b ábra: Poliakrilát film deformációs folyamatának viszkoelasztikus szakasza
fekete: deformációs görbe, zöld: integrál görbe

A film elszakításához szükséges erő értéke, valamint a deformációs görbe lefutása, vagyis a folyamat jellege egyaránt hasznos és nélkülözhetetlen információt nyújt a gyógyszerforma kialakításához, a kellő rugalmasságú granuláló- és bevonófilm összetételének kidolgozásához.

Komprimátumok, tabletták

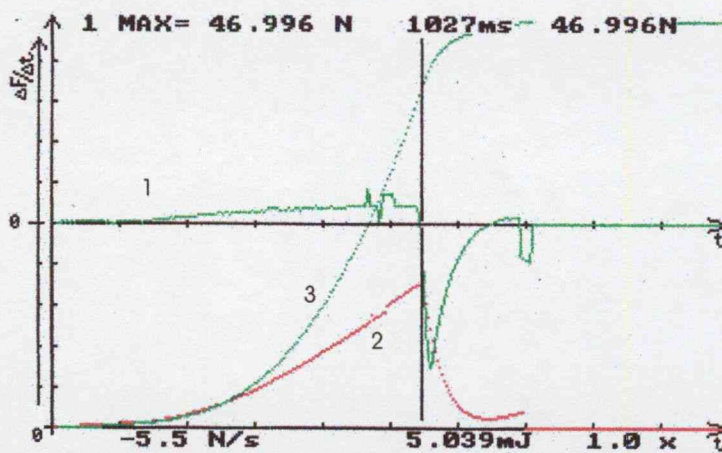
A tabletták előállítását különböző posztkompressziós vizsgálatok követik. Ezek között kell megemlíteni a nyomási szilárdság vizsgálatát. A nyomási szilárdság értéke – a kopási

veszteség értékével együtt - tükrözi a tabletta mechanikai behatással szemben tanúsított ellenállását. Tehát ez egy kötelezően előírt minőségi paraméter [55-56, 276].

Felvetődött a kérdés, vajon milyen deformációs viselkedést mutat a komprimátum újabb terhelés hatására? Megmarad-e a komprimálás során tanúsított deformációs tulajdonság? Milyen hatása van a kialakult kötőerőnek? Hogyan befolyásolják a kötődési pontok, a szilárdtest-hidak a préselmény/tabletta posztkompresziós deformálhatóságát?

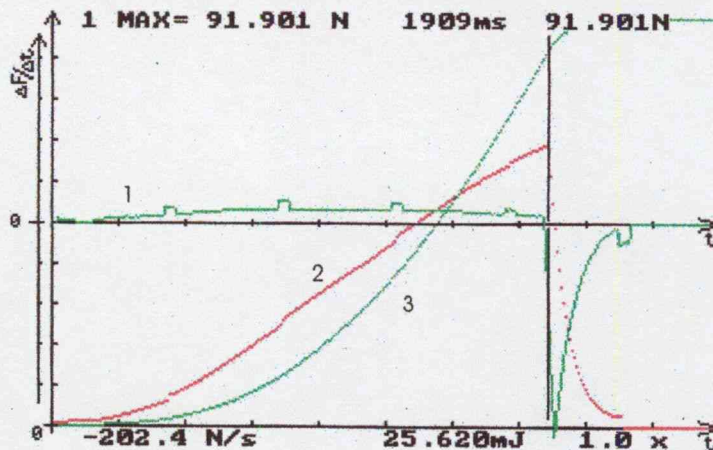
Korábban már említésre került, hogy a terhelés hatására fellépő húzó- és nyírófeszültség eredőjeként bekövetkezik a tabletta törése. Kérdés, hogy közben milyen deformáció következik be, a két feszültség vetélkedéséből melyik kerül ki győztesen.

A kérdés megválaszolására a már említett készüléket használtuk megfelelő nyomóidom alkalmazásával.



3.2.-17. ábra: Fenobarbitál préselmény, préserő: 10 kN

1. differenciál görbe, 2. deformációs görbe, 3. integrál görbe



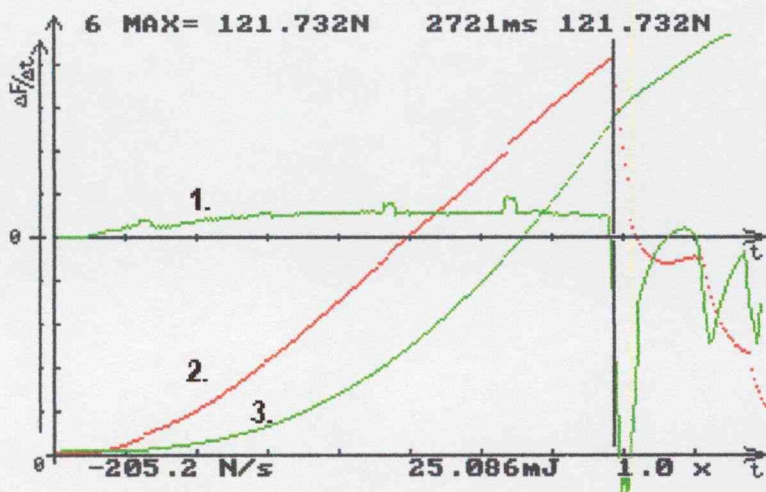
3.2.-18. ábra: Piridinolkarbamát préselmény, préserő: 10 kN

1. differenciál görbe, 2. deformációs görbe, 3. integrál görbe

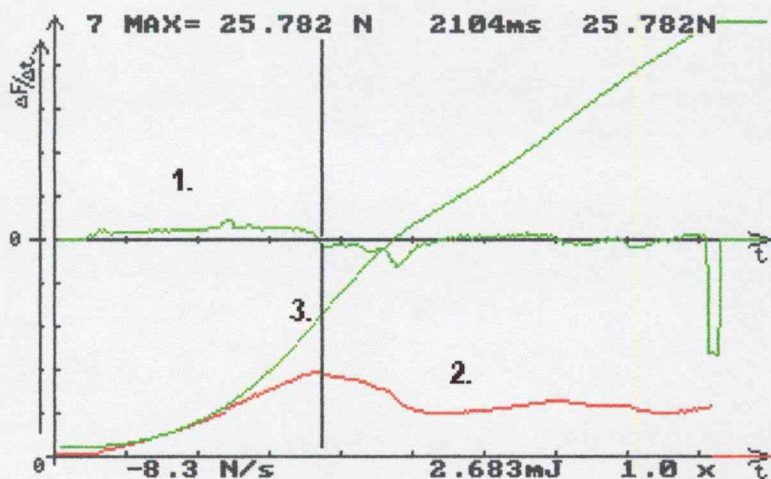
A fenobarbitál deformálhatóság szempontjából az elasztikus anyagok csoportjába tartozik. Az erő megszűnte után erőteljes visszarugózást mutat. Préselő hatására csupán gyenge kötőerők alakulnak ki, melyek könnyen felszakadnak, a préselmény sok esetben széttöredezik, sapkásodásra hajlamos. Kis szilárdság és elasztikus viselkedés jellemzi a komprimátumot is (3.2.-17.- 3.2.-18 ábra). A deformációs görbe a kezdeti elhajlás után követi a Hook törvényt, és a viszonylag rövid lineáris szakasz végén a préselmény eltörik.

A piridinolkarbamát préselhetősége igen jó (3.2.-4. táblázat), plaszticitás-értéke is megközelíti a 100%-ot. Ez részben megmarad préselés után is. A komprimátum deformációs görbéje elasztikus viselkedésre utal. A préseléskor kialakult plasztikus folyásból eredő szilárdtest-hidak kellő szilárdságot biztosítanak a préselménynek, annak posztkompresziós viselkedése elasztikus, a töréspont éles (3.2.-18. ábra). A törés pillanatában a húzószilárdság dominál.

A tabletták posztkompresziós deformációs viselkedésének ismerete fontos lehet akkor, ha a felhasználás során szükséges a tabletták felezése. Ebben az esetben az elasztikus, vagy plasztó-elasztikus viselkedés az előnyös (3.2.-19-3.2-20. ábra).



3.2.-19. ábra: Metronidazol tablettá törési folyamata
Kötőanyag: Klucel LF, Préselő: 10 kN
1. differenciál görbe, 2. deformációs görbe, 3. integrál görbe

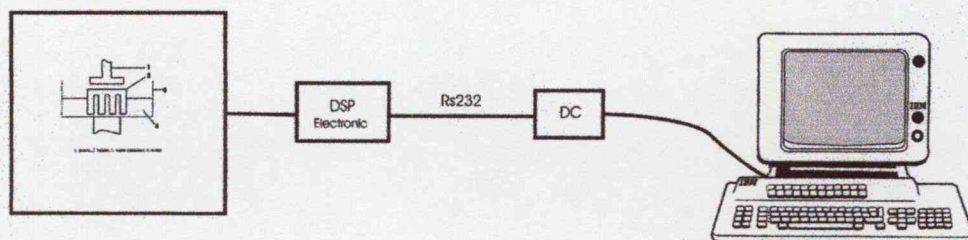


3.2.-20. ábra: Metronidazol tabletta törési folyamata
 Kötőanyag: Cellosize, Préserő: 10 kN
 1. differenciál görbe, 2. deformációs görbe, 3. integrál görbe

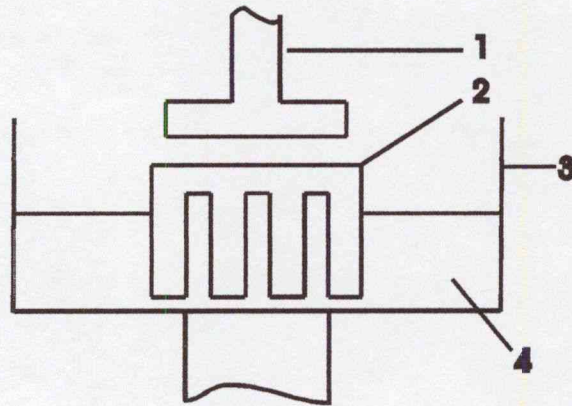
Az ábrából látható, hogy a Klucellel (hidroxipropil-cellulóz) készült tabletta nagy szilárdságú, töréskor a húzószilárdság dominál. A töréspont éles, a tabletta jól felezhető. Ezzel szemben a Cellosize-al (hidroxietilcellulóz) készült tabletta kis szilárdságú, terhelés hatására plasztikusan deformálódik. Töréskor a nyírófeszültség dominál, aminek következtében a tabletta kisebb darabokra törik, ezért nem jól felezhető. Ez a vizsgálat magyarázatot ad a tabletta várható viselkedésére. Éppen ezért a konkrét szilárdság-értékek megadása mellett, - melyek a korábbiakhoz hasonlóan szintén kinyomtathatók - nagyon fontosnak tartjuk a görbék kvalitatív értékelését is.

3.3. Duzzadási erő mérése

A bevezetőben már említést tettem a duzzadási erőnek a dezintegrációban betöltött szerepéről [89, 273, 277]. Az irodalomban ismertett mérési módszerek alapján kifejlesztettünk egy készüléket, mely számítógéppel összekötve, megfelelő szoftver kidolgozásával alkalmassá vált a duzzadási erőgörbék felvételére és értékelésére (3.3-1.- 3.3-2. ábra) [278, 279, 280-281].



3.3-1. ábra: Duzzadási erőmérés sémája



3.3-2. ábra: Duzzadási erőmérő készülék mérő része
1. nyomóidom, 2. mintatartó, 3. víztartály, 4. víz

A mérést egy elektronikus kompenzálású mérleg végzi. A tablettatartó egy 10 mm átmérőjű, oldalán résekkel ellátott réz henger (2). Ebbe illeszkedik egy hasonló átmérőjű réz dugattyú (nyomóidom) (1). A tablettatartó egy szintén rézből készült tartályba (3) merül, melybe a vizsgálat megkezdésekor 5 ml desztillált vizet (4) fecskendezünk. A víz a réseken keresztül penetrálódik a tablettába. Ennek hatására a komprimátumban duzzadási erő keletkezik, ami a dugattyú miatt vertikális irányban lefelé fejt ki erőt, amit a mérleg detektál.

A műszer soros porton számítógéphez csatlakozik, veszi a műszerből érkező jeleket. A szoftver feladata pedig a tablettában a vízfelvétel hatására fellépő duzzadási erő mérése, ill. a méréskor kapott jelek tárolása és feldolgozása.

A karakterisztikus duzzadási idő kiszámolása az alábbi képlet alapján történik:

$$M(t) = M_{max} \left\{ 1 - \exp \left(- \left[\frac{t - t_0}{\tau} \right]^\beta \right) \right\} \quad (3.3-1)$$

ahol τ = időparaméter

β = alakparaméter

M_{max} = maximális duzzadási erő

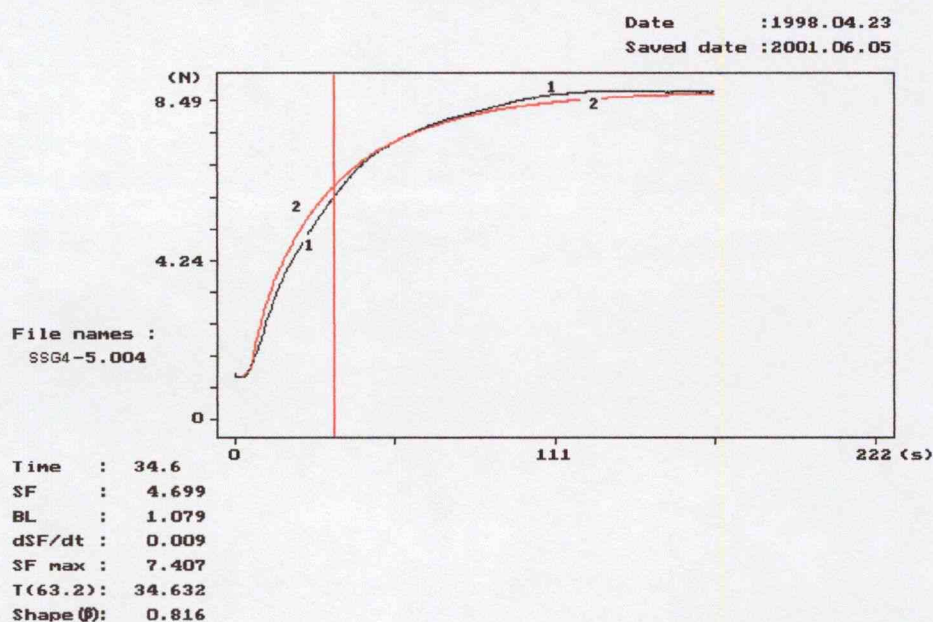
M = duzzadási erő t időpontban

t_0 = kezdő időpont

Tehát kiszámítható a karakterisztikus duzzadási idő ($t_{63,2\%}$) és az alakparaméter, ami a duzzadási folyamat lefolyására, kinetikájára ad felvilágosítást. $\beta=1$ esetén a duzzadási folyamat elsőrendű kinetika szerint zajlik. $\beta<1$ kezdeti gyors, majd lassú duzzadási

folyamatra utal. $\beta > 1$ esetén szigmoid görbe jelentkezik, vagyis egy kezdeti lassú duzzadást egy gyors folyamat követ.

Az irodalomban ezt a paramétert általában a Weibull egyenlet linearizált formája (RRSBW) alapján adják meg. Másik megoldás a *nem linearizált* illesztés. Jelen esetben a szoftver ez utóbbi értékelést végzi egy másik szoftver (GLOBAL) felhasználásával (3.3-7. ábra), és mint az ábrából is látható, a görbe jól illeszthető [281].



3.3.-7. ábra: Duzzadási profil (1) és a nem lineáris illesztés (2)

SF = duzzadási erő, BL = alapvonal, SF_{max} = maximális duzzadási erő, T(63,2) = karakterisztikus duzzadási erő, dsF/dt = erőváltozás sebessége.

Vizsgált anyag: karboximetil-nátrium-keményítő. Préselő: 5 kN

Ez a vizsgálat alkalmas az egyes szétesést elősegítő anyagok duzzadási erejének, dezintegráló hatásának megállapítására, ennek alapján a dezintegránsok összehasonlítására. Az összehasonlítás azonban csak azonos összetételű komprimátumok esetében lehetséges. Fontos az is, hogy a komprimátum a dezintegránson kívül ne tartalmazzon duzzadóképes segédanyagot, továbbá a dezintegráns mennyisége azonos legyen. Ezért a vizsgálathoz szükséges préselmények összetétele minden esetben az alábbi volt:

Parmcompress® (Dikalciumfoszfát-dihidrát)	286,5 mg
Dezintegráns (4%)	12,0 mg
Magnézium-sztearát (0,5%)	1,5 mg
	<hr/>
	300,0 mg

(A Parmcompress közvetlen préselésre alkalmas szilárd kötőanyag.)

A porkeverék homogenizálását is mindig azonos körülmények között végeztük (Turbula keverő/50 rpm/5 min). Továbbá a komprimátumok geometriai paraméterei is megegyeztek: 10 mm átmérőjű, lapos bélyegzővel készültek. Az egyes dezintegránsok összehasonlításánál mindig azonos préserőt alkalmaztunk (3.3.-8. ábra). A préserő befolyásának a tanulmányozásakor pedig a préserő nagyságát változtattuk (3.3.-9. ábra).

A duzzadási vizsgálat paraméterei jegyzőkönyben is kinyomtathatók (3.3.-1. táblázat.):

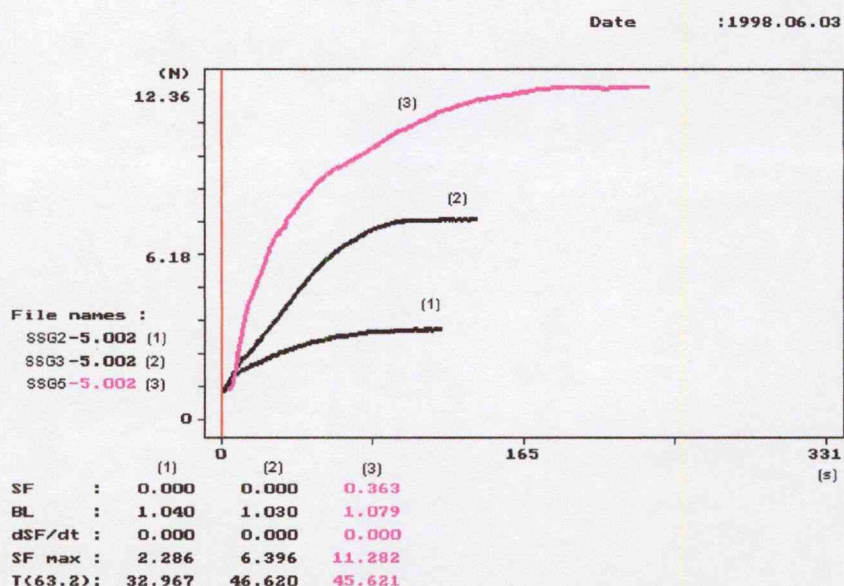
3.3-1. táblázat: Néhány dezintegráns minta (karboximetil-nátrium-keményítő = sodium starch glycolate minta) duzzadási paramétere

Minta	Préserő (kN)	Duzzadási erő (N)	β	$t_{63,2\%}$ (s)
SSG1	5	8,56	0,830	119,13
	10	RSD=5,57 10,09	0,836	108,82
	15	RSD=9,95 12,49 RSD=5,46	0,858	125,87
SSG2	5	5,45	0,858	66,35
	10	RSD=11,56 7,16	0,832	61,67
	15	RSD=7,16 14,23 RSD=11,09	0,830	78,99
SSG3	5	6,96	0,816	48,55
	10	RSD=6,44 8,18	0,814	47,48
	15	RSD=7,62 18,33 RSD=3,80	0,830	95,36
SSG4	5	6,92	0,864	53,36
	10	RSD=6,21 8,14	0,808	30,10
	15	RSD=9,74 9,59 RSD=11,09	0,832	33,10
SSG5	5	9,94	0,832	89,24
	10	RSD=7,36 13,81	0,819	82,33
	15	RSD=8,58 13,49 RSD=3,11	0,831	40,71
SSG6	5	8,59	0,825	40,38
	10	RSD=0,37 11,25	0,813	48,88
	15	RSD=4,22 11,87 RSD=2,85	0,816	38,74

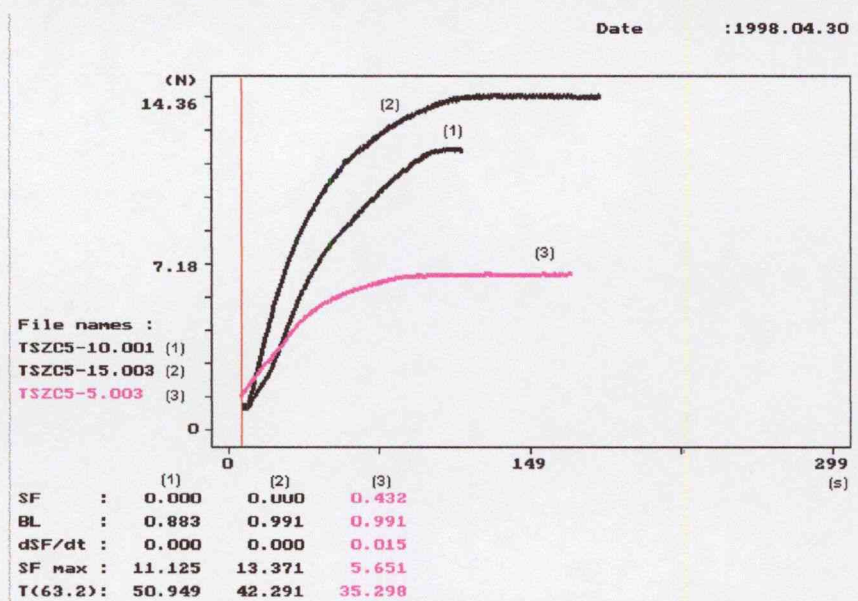
A karboximetil-nátrium-keményítő (SSG) a burgonyakeményítő karboximetil-éterrel részlegesen szubsztituált nátrium sója. Hatékonyságát befolyásolja a NaCl-tartalom, a

szubsztitúció foka, ill. a keresztkötések száma. A táblázatban bemutatott eredmények azonos szubsztitúciós fokú, de eltérő sarzsból származó minták vizsgálatából származnak.

A táblázat adatai azt sugallják, hogy az egyes sarzsok duzzadási erejében és a karakterisztikus duzzadási időben eltérés mutatkozhat azonos préserő esetén is. Továbbá a préserő ezen paraméterekre gyakorolt befolyása is eltérő lehet. Az alakparaméter azonban egyformának tekinthető, vagyis minden esetben egy kezdeti gyors duzzadást egy lassú folyamat követ.



3.3-8. ábra: A dezintegráns minőségének befolyása a duzzadási erőre azonos préserő esetén
 Vizsgált minta: eltérő sarzs számú karboximetil-nátrium-keményítő, préserő: 5 kN



1 = 10 kN, 2 = 15 kN, 3 = 5 kN

3.3-9. ábra: A préserő befolyása a duzzadási erőre azonos sarzs számú karboximetil-nátrium-keményítő esetében. Préserő: 5 kN (3), 10 kN (1), 15 kN (2)

A 3.3-8. ábra igen szemléletesen mutatja az egyes dezintegrálószerkezetek duzzadási erejében mutatkozó különbséget. Mint látható, a három különböző sarzsából származó nagy hatékonyságú dezintegráns (karboxi-metil-keményítő/sodium starch glycolate = SSG) eltérő duzzadási sebességgel és erővel rendelkezik.

A 3.3-9. ábrán pedig az látható (TSZC=SSG), hogy a préselő növekedésével a deformáció fokozódása és a textúra kompaktabbá válása következtében a duzzadási erő jelentős mértékben nő. Ez pedig elősegíti a dezintegráció során az eredeti partikulumokra való szétesést, ami előnyös a gyors és tökéletes disszolúció szempontjából.

A maximális duzzadási erő és a karakterisztikus duzzadási idő értékei alapján tehát össze lehet hasonlítani az egyes szétesést elősegítő anyagok dezintegráló képességét. Ennek alapján lehet a megfelelő dezintegránst kiválasztani. Másrészt ezekkel a vizsgálatokkal lehet a préselő hatását is tanulmányozni. A préselő ugyanis befolyással van a préselvény/tabletta porozitására, a tabletták porozitása pedig a szemcsék deformálhatóságától függ. A porozitásnak viszont fontos szerepe van abban, hogy a víz bejusson a tablettá belsejébe, és a duzzadási folyamat meginduljon.

Mindezek alapján tehát nemcsak a megfelelő dezintegránst lehet kiválasztani, hanem a duzzadás szempontjából megfelelő préselőt is. Amennyiben a préselő növelése csak kis mértékben okoz változást a duzzadási erőben, úgy szükségtelen a tablettázás során nagy préselőt alkalmazni, ill. az eredmények ismeretében lehetséges az optimális préselő kiválasztása.

A duzzadási erő meghatározása tehát fontos az alapkutatások szempontjából. Ugyanakkor a gyakorlat számára is hasznos információkkal szolgál, hiszen a dezintegránsok minősítése és a tabletták minősítése szempontjából egyaránt fontos adatokat szolgáltat. 1990 és 2000 között rendszeresen végeztünk duzzadási erő méréseket a Sellyei Agrokémia Rt. számára az általuk előállított módosított keményítő sarzsok dezintegráló hatásának minősítése céljából.

Továbbá a duzzadási erő ismerete fontos lehet a duzzadással szabályozott hatóanyagfelszabadulást biztosító modern gyógyszerformák (köpenyes tabletták, ozmotikus tabletták, kapszulák, stb.) formulálásában.

4. Egyéb műszeres vizsgálatok

4. 1. Szemcseméret és szemcseméret-eloszlás

A terápiában leggyakrabban alkalmazott gyógyszerformák a tabletták és kapszulák. Ezen gyógyszerformák formulálása és vizsgálata igen fontos a gyógyszeripar számára.

Az anyagok feldolgozását döntően befolyásolják a porreológiai sajátságok. A kapszulatöltésnek éppen úgy, mint a tablettázásnak alapvető feltétele a jó folyási tulajdonság. Tekintve, hogy a gördülékenység a **morfológiai sajátságok** (alak, felület, szemcseméret-eloszlás) függvénye, így a preformulációs vizsgálatok során az első teendő ezek vizsgálata.

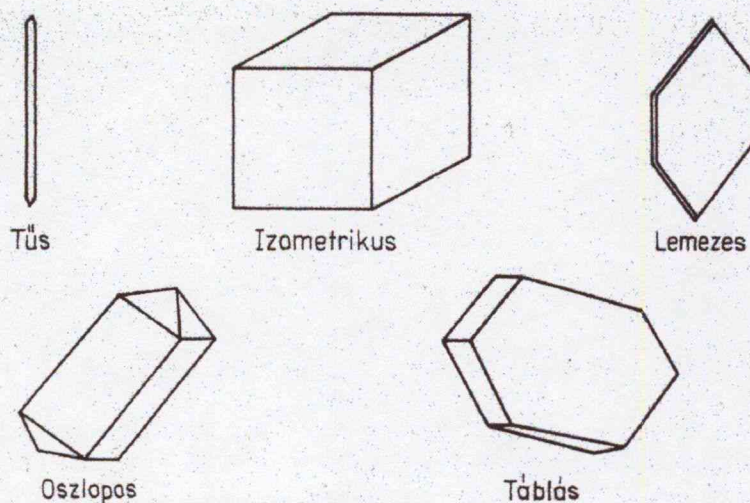
A szilárd gyógyszerformák előállítása során tehát – mint ahogy az az előzőekből is kiderült - elkerülhetetlen bizonyos preformulációs vizsgálatok elvégzése. Ezek közé tartoznak a **gördülékenységi vizsgálatok** is. A folyási sajátságok ismerete fontos az *alap- és segédanyagok* esetében, de a köztiterméknek számító *granulátumok, pelletek* esetében is. Ennek alapján lehet dönteni a további feldolgozás tekintetében.

A nem megfelelő folyási sajátságok eleve kizárják a közvetlen préselés lehetőségét. Jó folyási paraméterekkel rendelkező porkeverék azonban már alkalmas lehet közvetlen préselésre (természetesen ennek egyéb feltételei is vannak). A kedvezőtlen folyás segédanyagokkal javítható, s a *segédanyagok befolyása* ezekben a paraméterekben megnyilvánul.

Hasonlóképpen ezen értékekkel minősíthető a granulátumok és pelletek folyási sajátsága is. Tehát a *technológiai művelet* is befolyásolja ezeket a paramétereket, melyek a tablettázás során a matricaüreg megtöltésében, vagy kapszulázáskor a kapszula megtöltésében játszanak szerepet. Az egyenetlen töltés az átlagtömeg megengedettnél nagyobb ingadozásában nyilvánul meg, ami maga után vonja a hatóanyagtartalom nagymértékű ingadozását is.

A gördülékenységet nemcsak az **alak**, hanem a **méret** is befolyásolja. Az összetételben szükséges a szemcseméretet megadni, a technológiai folyamat validálása során pedig a szemcseméret kritikus pontként szerepelhet.

Gyógyszertechnológiai szempontból az alak/habitus alapján az alapanyagokat az alábbi csoportokba oszthatjuk [282]:



4.1.-1. ábra: Kristályok osztályozása habitus alapján

A habitus egyszerű fénymikroszkóppal is vizsgálható, azonban a felület egyenetlenségeire ezek a vizsgálatok nem adnak választ. Az alak és a felület tanulmányozására a pásztázó elektronmikroszkópia nyújt jó lehetőséget.

Előnyei:

- közvetlen megfigyelés,
- egyszerű preparálási mód
- viszonylag nagy mélységélesség

A pásztázó elektronmikroszkóp gyógyszertechnológiában való alkalmazásának előnyeire először **Hess** hívta fel a figyelmet 1970-ben [283]. Ezt követően lassan kezdett tért hódítani, és ma már széleskörűen elterjedt a gyógyszertechnológiai kutatásokban.

Intézetünk is régóta foglalkozik ilyen vizsgálatokkal. Ezeket a leíró jellegű vizuális megfigyeléseket igen jól össze lehet kapcsolni más vizsgálatok eredményeivel [234, 236, 238, 284-297]. Így a preformulációs vizsgálatok kibővítésével körültekintően végezhető el egy gyógyszerforma megtervezése.

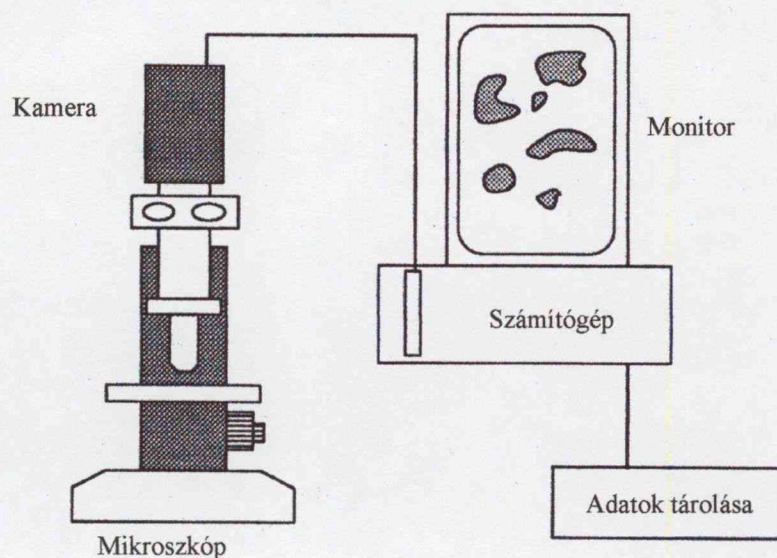
A gyakorlatban előforduló ható- és segédanyagok habitusa és felülete igen változatos lehet. Ezek a vizsgálatok azonban önmagukban nem elegendők. Amennyiben ezeket a vizuális megfigyeléseket szemcseméret-meghatározással egészítjük ki, úgy az alakhoz egy konkrét méretet is hozzárendelhetünk. A kettő együtt pedig előre vetíti a folyási tulajdonságokat.

Tisztában kell lenni azzal, hogy a szemcseméret- és alak mérése nem könnyű feladat, mivel nehéz a leíró állapotjelzők korrekt meghatározása. Gyakran szükséges a

mérőmódszerek kombinálása, hogy ezen paramétereket mind pontosabban tudjuk meghatározni [298].

A mikroszkópos technikákat az egyik legpontosabb direkt módszernek tartják. A részecskék aktuális méretei közvetlenül meghatározhatók, ellentétben a közvetett módszerekkel, amelyek a szemcseméretből adódó tulajdonságok meghatározásán alapulnak. A mikroszkópos vizsgálatok általában időigényesek, s a kezelőszemélyzet részéről nagyobb gyakorlatot igényelnek, mint más módszerek.

A számos mérési módszer közül az esetek zömében a képanalizáló rendszert választottam. A mikroszkópos mérést ugyanis megkönnyíti a kivetített látómező. A képanalizáló rendszer esetében pedig a mikroszkópos kép egy videokamera segítségével megjelenik egy monitoron, és megfelelő szoftver segítségével elvégezhető a szemcsék analízise (4.1.-2. ábra).

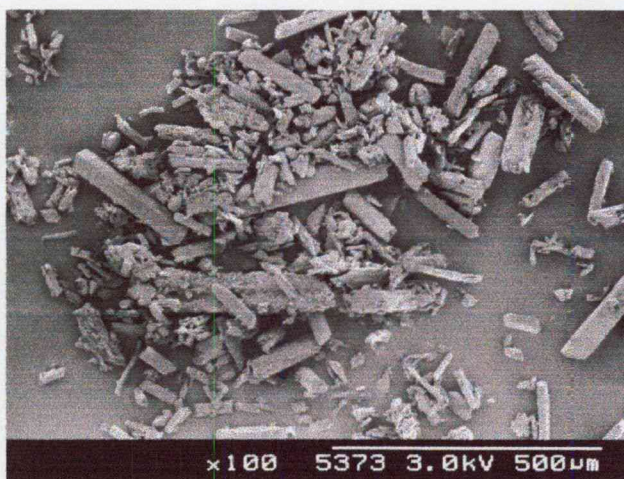


4.1.-2. ábra: Képanalizáló rendszer sémája [299]

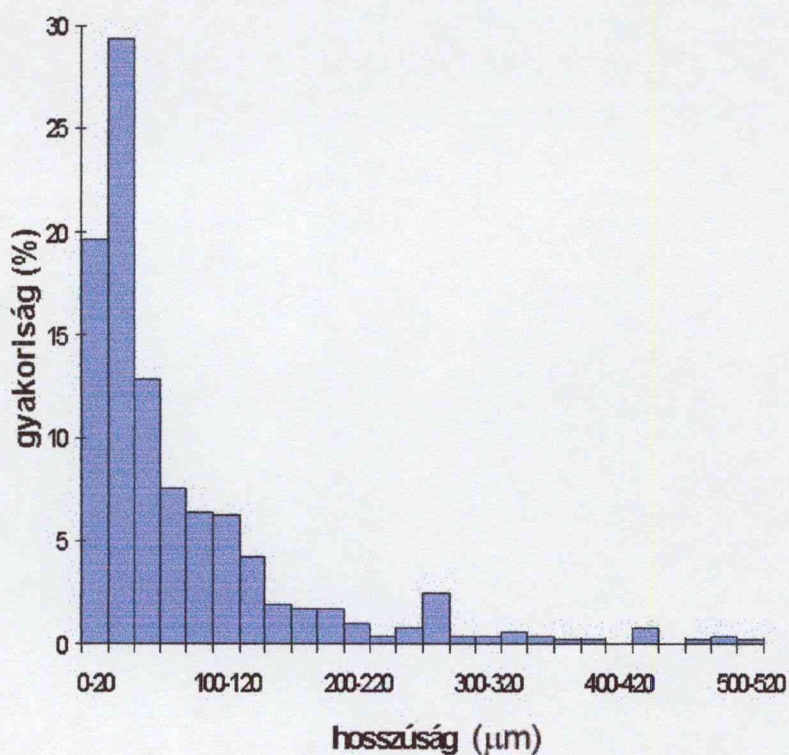
Ezáltal meghatározhatók a kristályok, szemcsék különböző alaki paraméterei: a különböző *átmérők* (lineáris, Martin-féle, Feret-féle), *projekciós terület, kerület, kerekdedség, felületi egyenetlenség*. Az alaki paraméterek más módszerekkel nem határozhatók meg, pedig a kristályok kerekdedsége, felületi egyenetlensége is szerepet játszik a folyási tulajdonságokban.

Az anizodimenziós tús kristályok nem megfelelő folyási sajátságai kedvezőtlenek úgy a tablettázás mint a kapszulátöltés szempontjából. Ezek egyik képviselője a teofillin (4.1.-3.

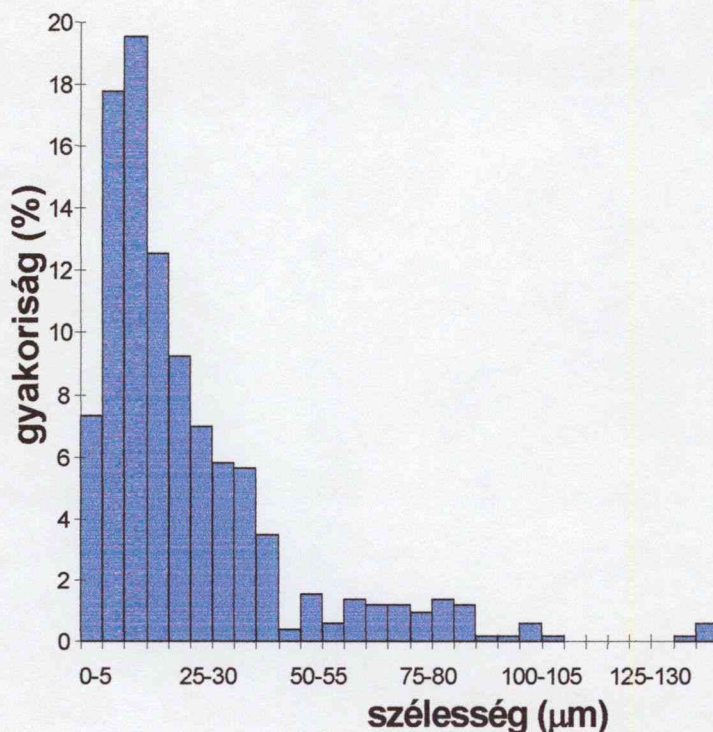
ábra), mely heterodiszperz rendszert képez (4.1.-1. tábl.). A kerekdedség-érték jól jellemzi a kristályok anizodimenziós alakját. (Szférikus szemcse esetében = 1). A hisztogramból is látható, hogy a kristályok mérete igen széles határok között változik (4.1.-4.a és 4.1.-4.b ábra). A kristályok zöme hosszúság alapján a 20-40 μm , szélesség szerint pedig a 10-20 μm -es tartományba tartoznak.



4.1.-3. ábra: Teofillin kristályok (SEM, 100x)



4.1.-4/a ábra: A kristályok szemcseméret-eloszlása hosszúság szerint

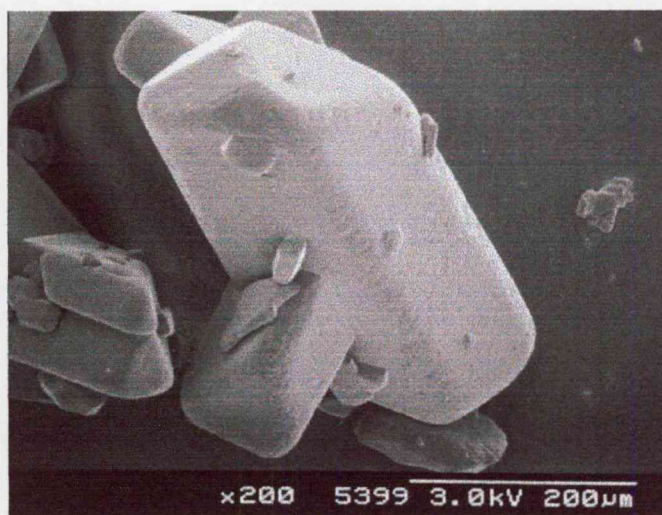


4.1.-4/b ábra A kristályok szemcseméret-eloszlása

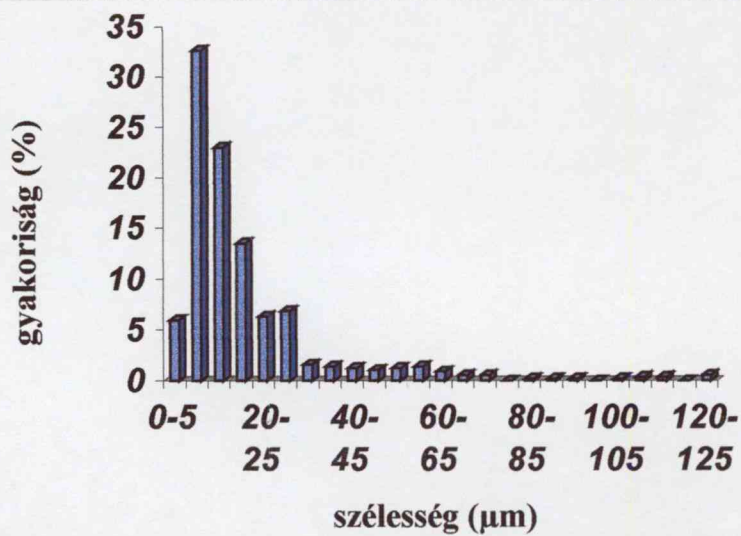
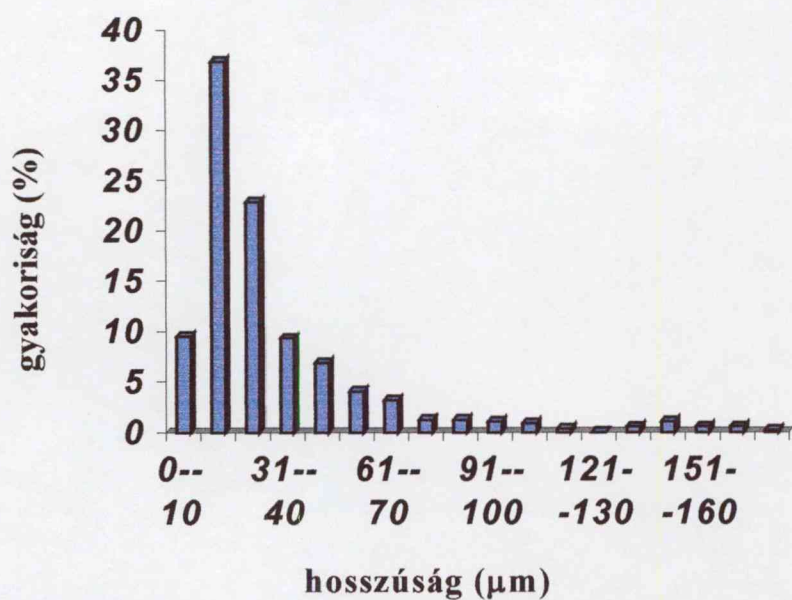
4.1.-1. tábl.: Teofillin kristályok szemcsemérete

	Terület (μm^2)	Hosszúság (μm)	Szélesség (μm)	Kerekdedség
Átlag	2194,5	75,08	24,88	2,034
SD	5047,4	85,60	23,90	0,744
Max.	48703,1	516,47	188,23	6,273
Min.	13,84	4,706	1,176	1,128

A metronidazol zömök oszlopos kristályai – mint a kereskedelmi termékek általában – szintén heterodiszperz halmazt képeznek. (4.1.-5. ábra, 4.1.-2. tábl). A kristályok sima felületén elszórtan fordulnak elő kisebb kristály-kinövések. A kristályok zöme hosszúság szerint a 10-30 μm -es, szélesség szerint az 5-20 μm -es tartományba esik (4.1.-6. ábra). A kerekdedség-érték is tükrözi az ideálistól való eltérést [300-301].



4.1.-5. ábra: Metronidazol kristályok (SEM, 200x)



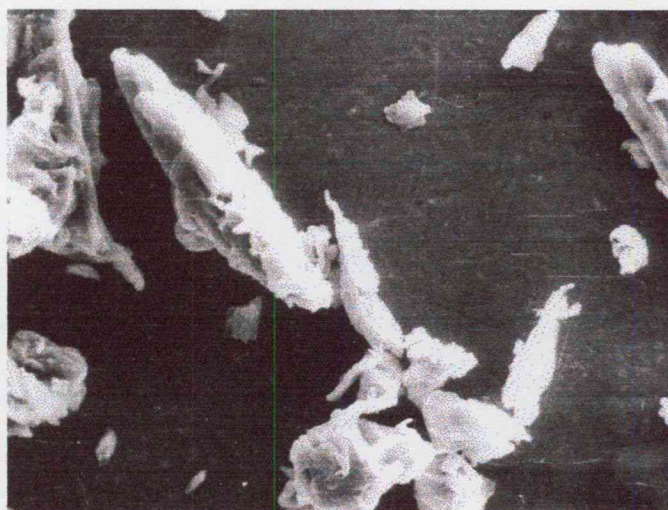
4.1.-6. ábra: A metronidazol kristályok hosszúság (fent) és szélesség (lent) szerinti hisztogramja

4.1.-2. tábl.: A metronidazol kristályok méretei

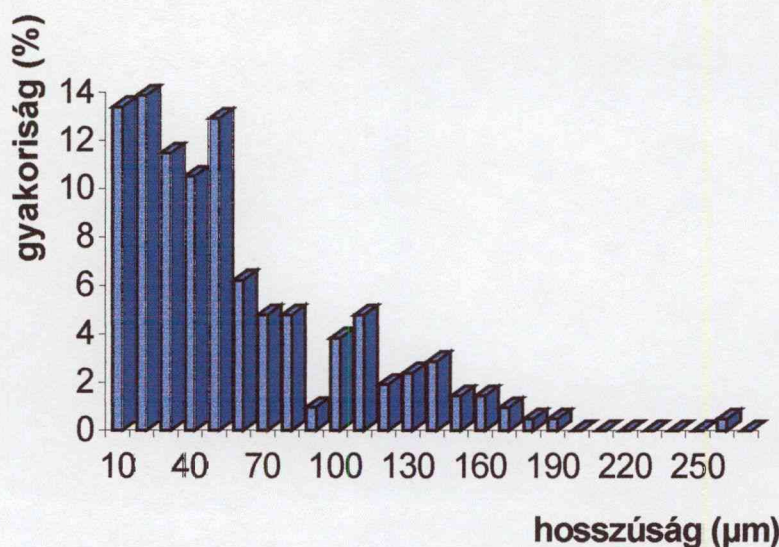
	Hosszúság (μm)	Szélesség (μm)	Kerekdedség
Átlag	31,279	18,416	1,427
SD	30,624	19,211	0,333
Minimum	4,154	1,780	1,049
Maximum	280,000	168,235	3,688

Ezek a vizsgálatok természetesen nemcsak a hatóanyagok, hanem a segédanyagok vonatkozásában is informatívak és szükségesek.

A közvetlen préselés során a megfelelő szilárdság biztosítása céljából szükséges szilárd kötőanyagok alkalmazása is. Ezek közül különösen kedveltek az Avicel védjegyzett nevű mikrokristályos cellulózok, első sorban az Avicel PH 101. Igen jó szilárdságot biztosítanak a tablettáknak. E tulajdonságuknál fogva nedves granulálás esetében is alkalmazzák töltőanyagként, amennyiben a szilárdság növelése is szükséges. A gyári szakemberek jól ismerik az Avicel PH 101 előnyös tulajdonságait, de kedvezőtlen folyási sajátságait is. Ez utóbbi a szemcsék habitusára, alakjára vezethető vissza (4.1.-7. ábra). A szemcsék anizodimenziósak, hegyes, rojtos végűek. Átlagos szemcseméretük $50 \mu\text{m}$ körül van (4.1.-3. tábl.), de a szemcseméret-eloszlási ábrán látható, hogy hosszúság alapján zömében $10\text{-}60 \mu\text{m}$ -es mérettartományba tartoznak (4.1.-8. ábra). A kerekdedség-érték is lényegesen meghaladja az ideális értéket.



4.1.-7. ábra: Avicel PH 101 szemcséi (SEM, 400x)

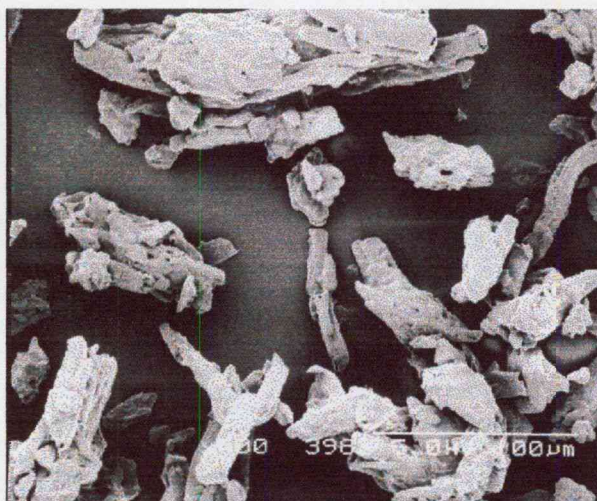


4.1.-8. ábra: Avicel PH 101 szemcsék hisztogramja hosszúság szerint

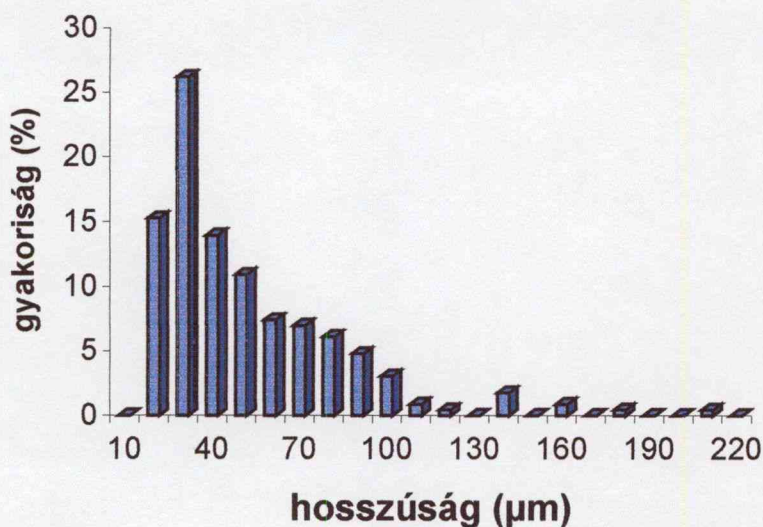
4.1.-3. tábl.: Avicel PH 101 átlagos szemcsemérete

	Hosszúság (μm)	Szélesség (μm)	Kerekdedség
Átlag	52,61	16,29	3,05
SD	44,78	9,40	2,44
Minimum	4,27	2,56	1,13
Maximum	254,98	49,33	8,02

Az ebbe a termékcsaládba tartozó nagyobb sűrűségű Avicel PH 301 és 302 szintén gyűrött felületű, de egyenes végű szemcsékből áll (4.1.-9. ábra), melyek heterodiszperz halmazt képeznek (4.1.-10. ábra). Kerekdedségük, s ebből adódóan folyási tulajdonságaik valamivel jobb, mint az Avicel PH 101-é (4.1.-5. tábl.) [252].



4.1.-9. ábra: Avicel PH 301 szemcsék (SEM, 400x)



4.1.-10. ábra: Avicel PH 301 szemcsék hisztogramja hosszúság szerint

4.1.-5. tábl. Avicel PH 301 átlagos szemcsemérete

	Hosszúság (µm)	Szélesség (µm)	Kerekdedség
Átlag	45,66	15,76	2,27
SD	31,82	7,29	0,93
Minimum	9,89	7,73	1,19
Maximum	219,32	49,33	6,99

Általános megállapításunk mind a hatóanyagok, mind a segédanyagok vonatkozásában, hogy a kereskedelmi termékek heterodiszperzek, és alaki paramétereikben is messze elmaradnak az ideálistól. A hosszúság-szélesség arányok jól tükröződnek a kerekdedség értékében. Ennek alapján az anyagok könnyen összehasonlíthatók, és gördülékenységük megjósolható (4.1.-6. tábl.)

4.1.-6. táblázat: Néhány minta kerekdedség értékeinek összehasonlítása

Anyag	Kerekdedség
Teofillin	2,03
Metronidazol	1,43
Avicel PH 101	3,05
Avicel PH 301	2,27

Képanalizáló módszer segítségével ellenőrizhetők a granulálás vagy pelletkészítés során kapott szemcsék szfericitása is. Így pl. a teofillin kristályok kerekdedség-értékei pelletkészítéssel javíthatók (4.1.-11. ábra).



4.1.-11. ábra: Teofillin pellet (SEM, 50x)

Az ábra közel szférikus formát mutat. A szemcsék kerekdedség-értékei jól közelítik az ideális értéket (4.1.-7. tábl.).

4.1.-7. tábl.: Teofillin pelletek méretei

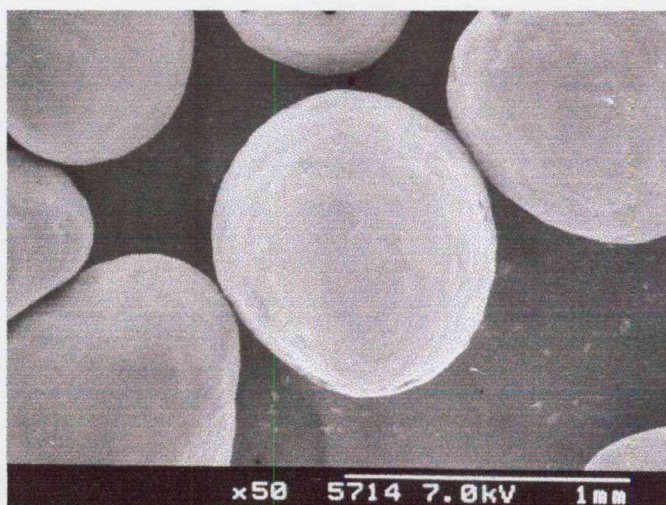
	Hosszabb átmérő (μm)	Rövidebb átmérő (μm)	Kerekdedség
Átlag	905,33	731,79	1,14
SD	92,46	59,76	0,06
Minimum	744,62	618,46	1,05
Maximum	1178,46	876,92	1,28

Ezekkel a vizsgálatokkal előre lehet jelezni és alá lehet támasztani a gördülékenységi értékeket.

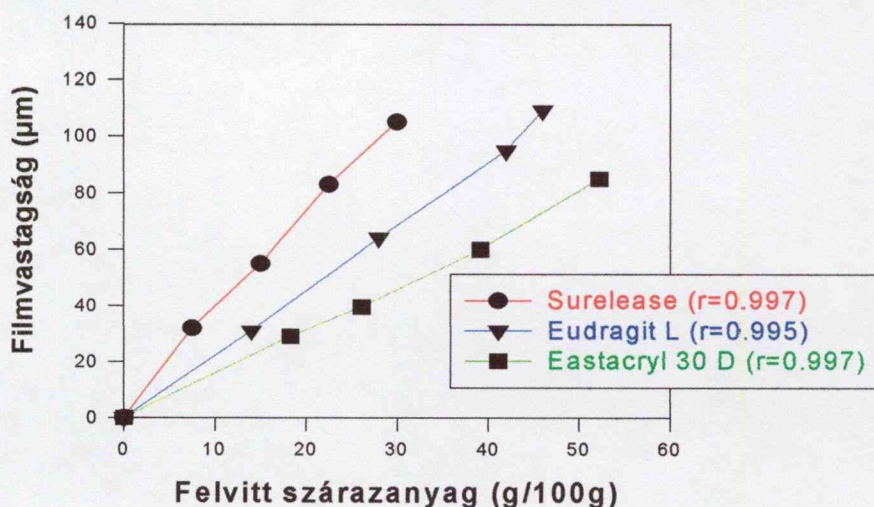
A filmbevonatú készítmények minőségét befolyásolja a korpusz felületén kialakított film vastagsága. Tabletták esetében a filmvastagság könnyen mérhető a korpusz és a bevont tablettá geometriai paramétereinek meghatározásával. Kisebb partikulumok, így a pelletek esetében viszont ez nem lehetséges. A képanalizáló rendszer azonban megfelelőnek tűnt a

filvastagság meghatározására. A szakirodalomban nem találtunk hasonló filmvastagság-meghatározást.

A vizsgálat előtt a pellet-szrzsot szitálással frakcionáltuk, és kiválasztottuk a legnagyobb tömegű frakciót, ami a 0,63-0,75 mm mérettartományba esett. Ezt követően megmértük a pelletek átmérőjét a bevonás előtt (4.1.-11. ábra) és után (4.1.-12. ábra). A két mérés különbsége adta a filmvastagságot. Bevonáskor 100-100 g maganyagra eltérő tömegű – s ez által eltérő szárazanyagtartalmú – bevonó folyadékot (vizes diszperzió) vittünk fel. A kísérletet különböző bevonó folyadékkal megismételtük. A mérés potosságát igazolja a felvitt anyagmennyiség és a mért vastagság közötti szoros korreláció (4.1.-13. ábra) [302].



4.1.-12. ábra: Teofillin pellet bevonás után (SEM, 50x)

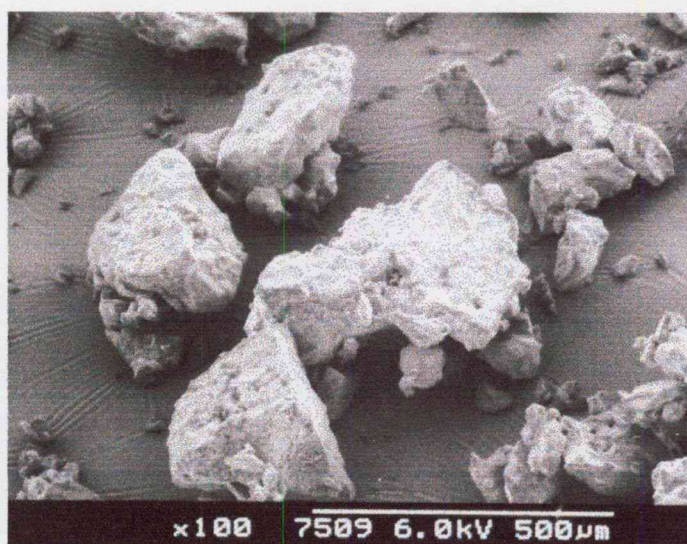


4.1.-13. ábra: Összefüggés a felvitt diszperzió szárazanyag-tartalma és a filmvastagság között

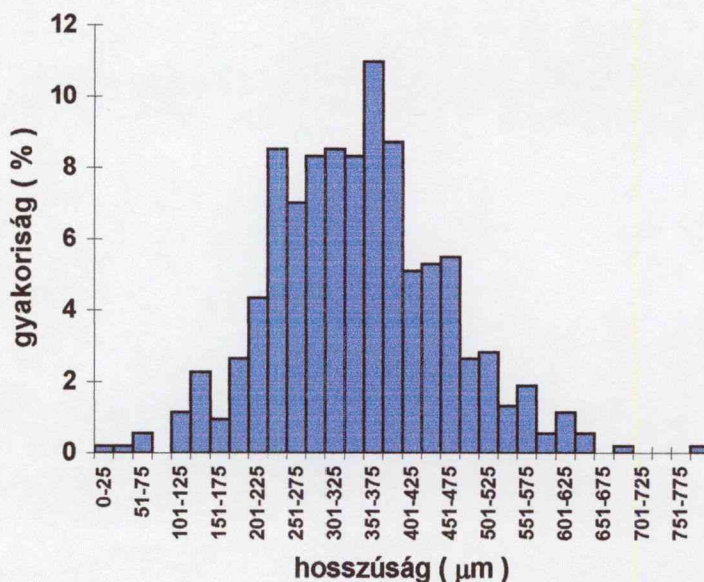
A későbbiekben a *közeli infravörös spektroszkópia* (NIR) előnyeit megismerve felvetődött a kérdés, hogy felhasználható-e ez a módszer szemcseméret-meghatározásra, továbbá lehet-e összefüggést találni a szemcseméret és az alaki paraméterek között.

A vizsgálatokra cukoralkoholokat, ezek közül is a szorbitot választottuk model anyagnak. Jó kompresszibilitása miatt előnyösen alkalmazható közvetlen préselésnél - első sorban rágótablettákban - mint töltő- és kötőanyag. Jó préselhetősége megfelelő szilárdságot eredményez, és e mellett gyors hatóanyagfelszabadulást biztosít. Hátránya azonban, hogy higroszkópos. Nagyobb relatív páratartalom esetén elveszti kedvező folyási tulajdonságát, és préseléskor ragadás is felléphet. Ezért a szorbit tartalmú készítmények esetében különösen ügyelni kell a megfelelő csomagolásra. A kereskedelemben a gyógyszerkönyvi szorbit mellett azonnal oldódó, un. instant szorbit is kapható Karion védjegyzett néven.

Az anyag szemcseméretének és szemcseméret-eloszlásának képanalízissel történő meghatározása alapján megállapítottuk, hogy változó méretű szemcsékből álló heterodiszperz szemcsehalmazt képeznek (4.1.-14.- 4.1.-15. ábra). A hisztogram alapján méretosztályokat állítottunk fel, és vibrációs szítással analitikai szitabetétek segítségével 5 frakciót különítettünk el: 0-250 μm , 251-315 μm , 316-400 μm , 401-630 μm and 631-1000 μm . (A szítási idő minden esetben 5 perc volt.) [303-304].



4.-14. ábra: Szorbit kristályok (SEM, 100x)



4.1-15. ábra: A szorbit kristályok hisztogramja a hosszabb átmérő alapján

Diffúz reflektancia vizsgálatot végezve a közeli infravörös tartományban megállapítható volt, hogy az egyes frakciók spektrumai párhuzamosan futnak, ami az anyag kémiai azonosságából adódik. Tekintve, hogy a szorbit egyéb segédanyagokat nem tartalmaz, így ez a spektrum a szorbit azonosítására is felhasználható. (A mérést 5 mm-es küvettában végeztük 200-2500 nm tartományban.)

Minden minta esetében kiszámoltuk a reflektanciát (**R%**),

$$R\% = \left(\frac{I_R}{I_0} \right) * 100 \quad (4.-1)$$

ahol I_R = az integráló gömb által összegyűjtött diffúzan reflektálódott fény intenzitása,
 I_0 = a kezdeti fény intenzitása

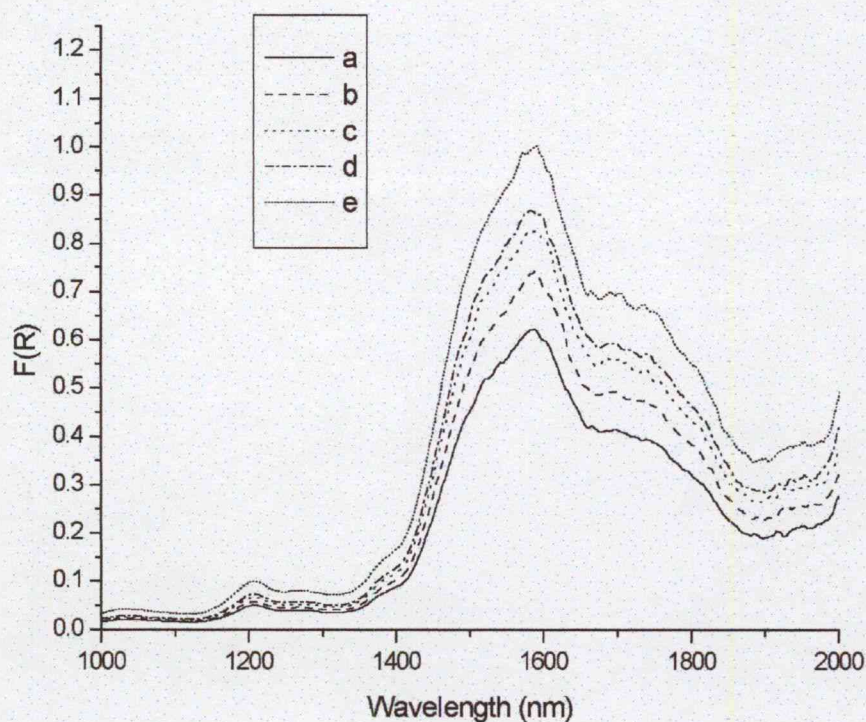
Az eredményt a Kubelka-Munk szerint transzformáltuk és ábráztuk (15. ábra):

$$F(R) = \frac{(1 - R)^2}{2R} = \frac{K}{S} \quad (4.-2)$$

ahol R = a reflektálódott fény intenzitása,
 K = abszorpciós koefficiens,
 S = szóródási koefficiens [305].

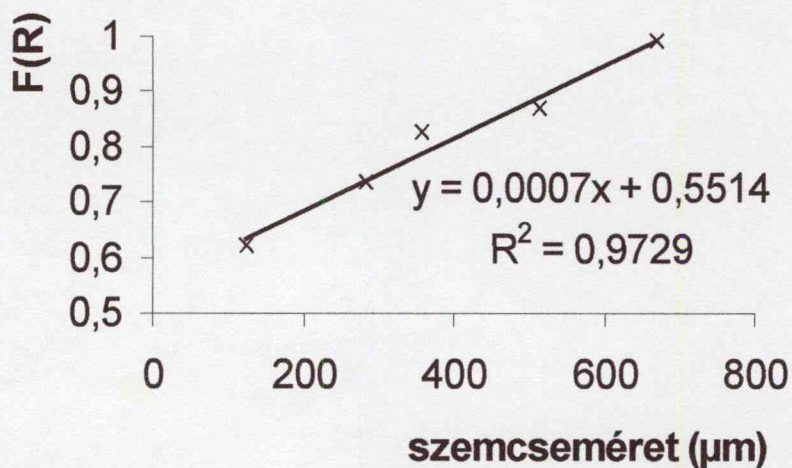
Megfigyelhető (4.1.-16. ábra), hogy a reflektálódott fény intenzitása (R) változott a szemcse nagyságával, míg az anyag kémiai tulajdonságától függő abszorpciós koefficiens (K) nem. Továbbá a kisebb szemcsék esetében az R nagyobbak bizonyult. Az $F(R)$ értékek szempontjából a karakterisztikus hullámhossz 1584 nm.

Megvizsgáltuk a szemcseméret és a transzformált NIR spektrumok közti kapcsolatot is (4.1.-17. ábra).



4.1.-16. ábra: A szorít közeli infravörös (NIR) spektruma Kubelka-Munk transzformálás után

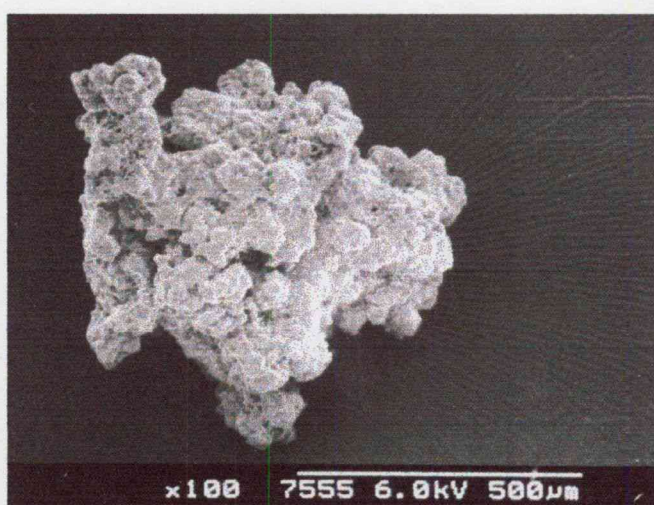
a: 631-1000 μm , b: 401-630 μm , c: 316-400 μm , d: 251-315 μm , e: 0-250 μm



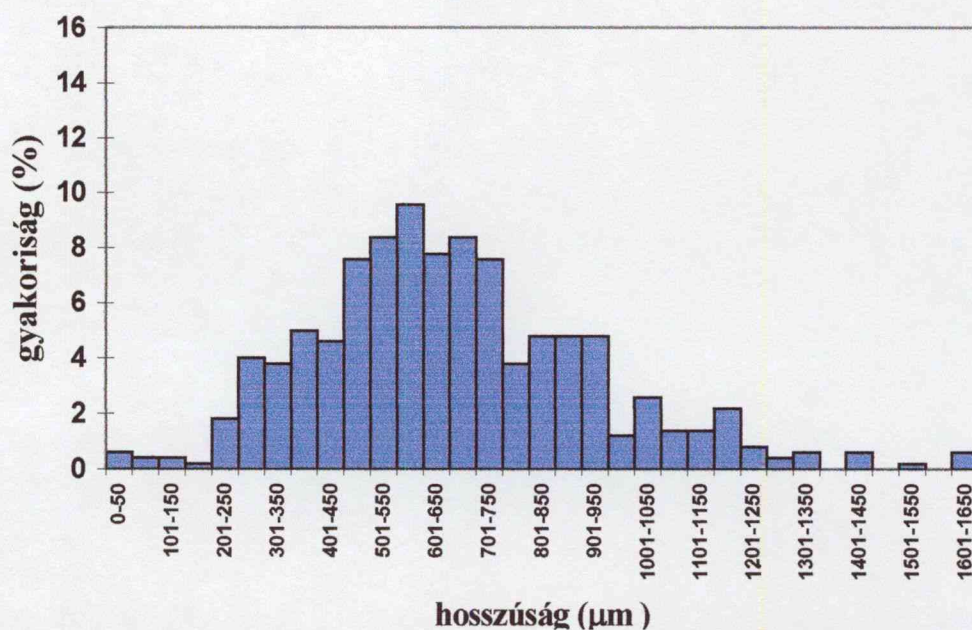
4.1.-17. ábra: A szemcseméret és a Kubelka-Munk transzformáció közötti kapcsolat

A 4.1.-17. ábrából látható, hogy szoros lineáris kapcsolat állapítható meg a NIR spektrum és a szemcseméret között. A szórt fény eloszlása egyenletes, a szemcsék véletlenszerű eloszlása kisebb, mint a minta rétegvastagsága. A szemcsék nagyobbak, mint az alkalmazott fény hullámhossza.

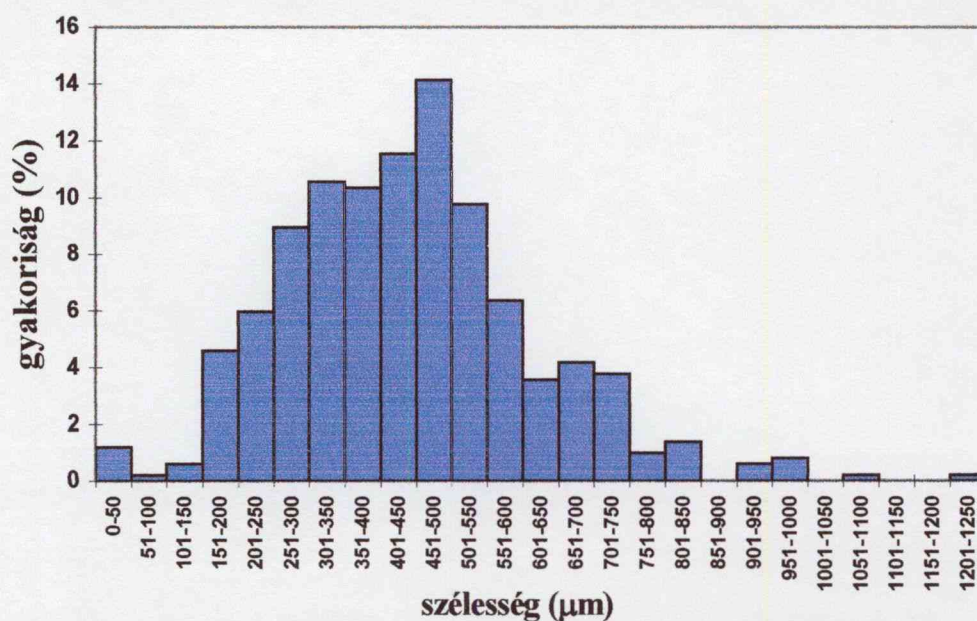
Hasonló megállapításokat tettünk különböző védjegyzett néven forgalomban levő szorbit esetében, így a Neosorb és a Karion esetében is. A Karion (instant szorbit) szabálytalan alakú, meglehetősen porózus, kisebb szemcsék laza aggregátumaiból áll (4.1.-18. ábra). A képanalízis eredményeképpen kapott alaki paramétereket a 4.1.-8. táblázat tartalmazza. A hisztogramból pedig látható az egyes szemcsék méret szerinti eloszlása (4.1.-18., 4.1.-19. ábra).



4.1.-18. ábra: Karion szemcse (SEM, 100x)



4.1.-19. ábra: Karion hisztogramja hosszúság szerint (képanalízáló módszerrel)

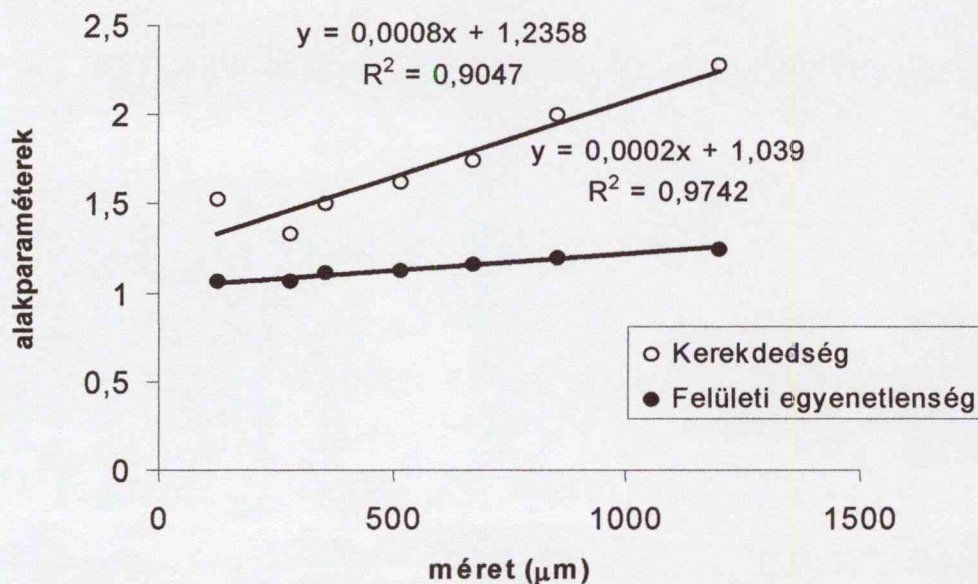


4.1.-19. ábra: Karion hisztogramja szélesség szerint (képanalizáló módszerrel)

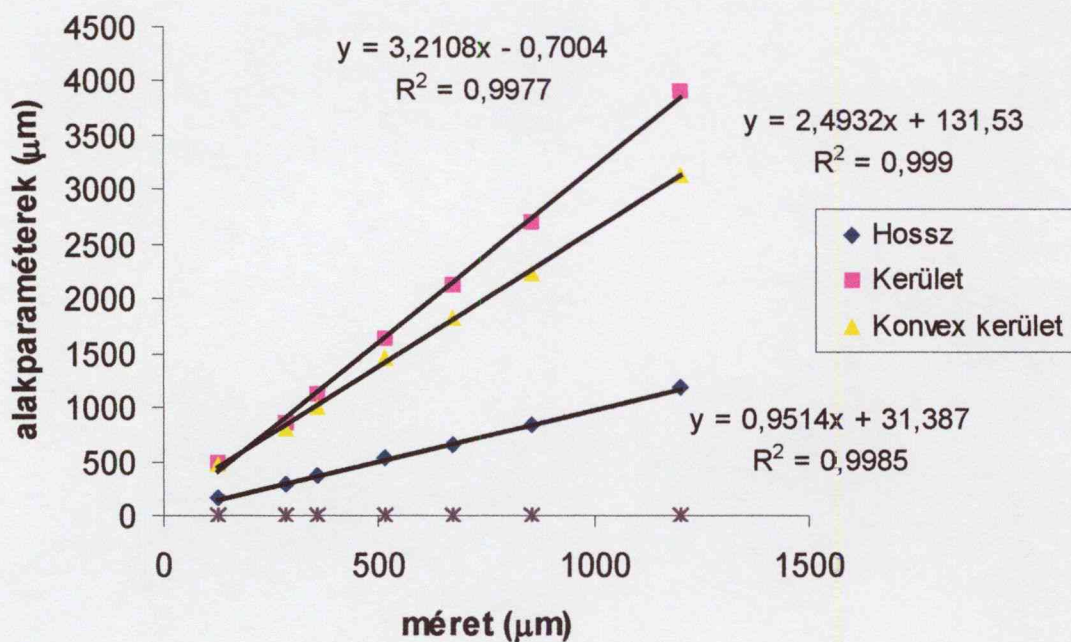
4.1.-8. tábl. A Karion alaki paramétereinek összefoglalása

	Hosszabb átmérő (µm)	Rövidebb átmérő (µm)	Kerület (µm)	Konvex kerület (µm)	Kerekdedség	Egyenetlenség
Átlag	657,28	441,5	2101,07	1778,24	1,78	1,18
SD	205,95	134,54	719,81	542,43	0,34	
Minimum	24,62	9,23	61,54	52,31	1,16	
Maximum	1643,08	1212,31	6492,3	4505,61	4,34	

Arra a kérdésre is kerestük a választ, hogy van-e összefüggés a szemcseméret és az alaki paraméterek között. Ennek érdekében különböző szitafrakciókat választottunk szét. A kérdésre a 4.1.-19. és 4.1.-20. ábra adja meg a választ, miszerint a szemcseméret és a kerekdedség, valamint a felületi egyenetlenség között szintén szoros lineáris összefüggést állapítottunk meg.



4.1.-19. ábra: Összefüggés a szemcseméret és a kerekdedség(roundness), valamint a felületi egyenetlenség (roughness) között



4.1.-20. ábra: Összefüggés a szemcseméret és az alaki paraméterek között (hossz, kerület, konvex kerület)

Meg kell jegyezni, hogy a felületi egyenetlenség vonatkozásában is – a kis eltérés ellenére – szoros lineáris összefüggést találtunk azonos sarzson belül. Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy az ilyen habitusú agglomerátumoknál, s az ehhez hasonló hagyományos granulátumoknál nagy szemcseméretbeli különbség esetén számolni kell a felületi egyenetlenségben mutatkozó eltéréssel is. Ez fontos a további feldolgozás szempontjából,

hiszen a felületi egyenetlenségnek szerepe van a préselés hatására kialakuló szilárdtest-hidak létrejöttében.

Végezetül megállapítható, hogy a képanalizáló módszerrel kapható *kerekdedség* és *felületi egyenetlenség* együttesen jó támpontot nyújtanak az egyes minták porreológiai értékelésénél. Összefüggést állapítottunk meg azonos sarzson belül a szemcseméret és az alak paraméterek között. A módszert – a szakirodalomban elsőként – alkalmasnak találtuk pelleték filmvastagságának meghatározására is. Szoros összefüggést állapítottunk meg a pelletre felvitt bevonófolyadék szárazanyag tartalma és a filmvastagság között különböző sarzsok esetében is.

Megállapítottuk továbbá, hogy a NIR-spektroszkópia mint hatékony és gyors módszer nemcsak az anyagok azonosításában, hanem szilárd szemcsék méretének meghatározásában is alkalmazható, aminek előnyeit a gyógyszeriparban jól lehet kamatoztatni

4.2. Termoanalitikai vizsgálatok

Egy gyógyszerforma előállítása során fontos a kiindulási anyagok alapos vizsgálata, kémiai, fizikai és fizikai-kémiai tulajdonságainak ismerete. Termoanalitikai vizsgálatok segítségével tanulmányozni lehet a minta exoterm és endoterm változásait.

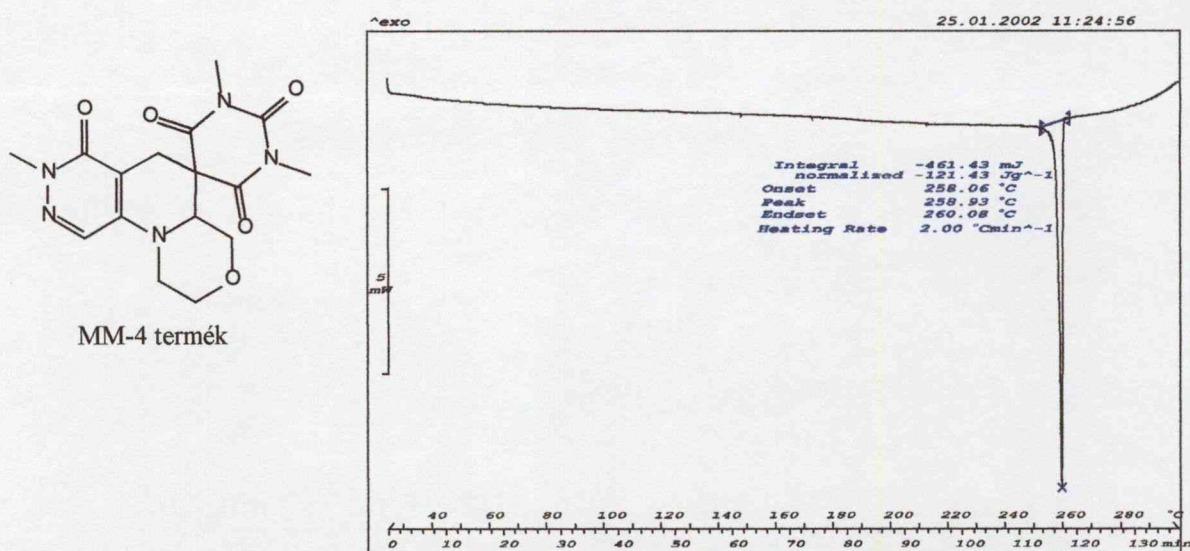
Mivel a *hatóanyagkristályok* között gyakran előfordulnak polimorf módosulatok, ezek vizsgálatában a termoanalitika – különösen a differenciál szkennig kalorimetria (DSC) – nélkülözhetetlen. A polimorf módosulatok tulajdonságai eltérőek lehetnek, és ezek befolyásolhatják a szilárd gyógyszerforma fizikai-kémiai paramétereit, ill. a hatóanyag kioldódási sebességét. Magunk is több esetben végeztünk ilyen irányú kísérleteket [219, 221-222, 242, 291, 306-312].

Vizsgálatainkat kiterjesztettük *új, potenciális gyógyszermolekulákra* is. Több esetben került sor a SE Szerves Vegytani Intézetében előállított gyógyszermolekulák termoanalitikai jellemzésére.

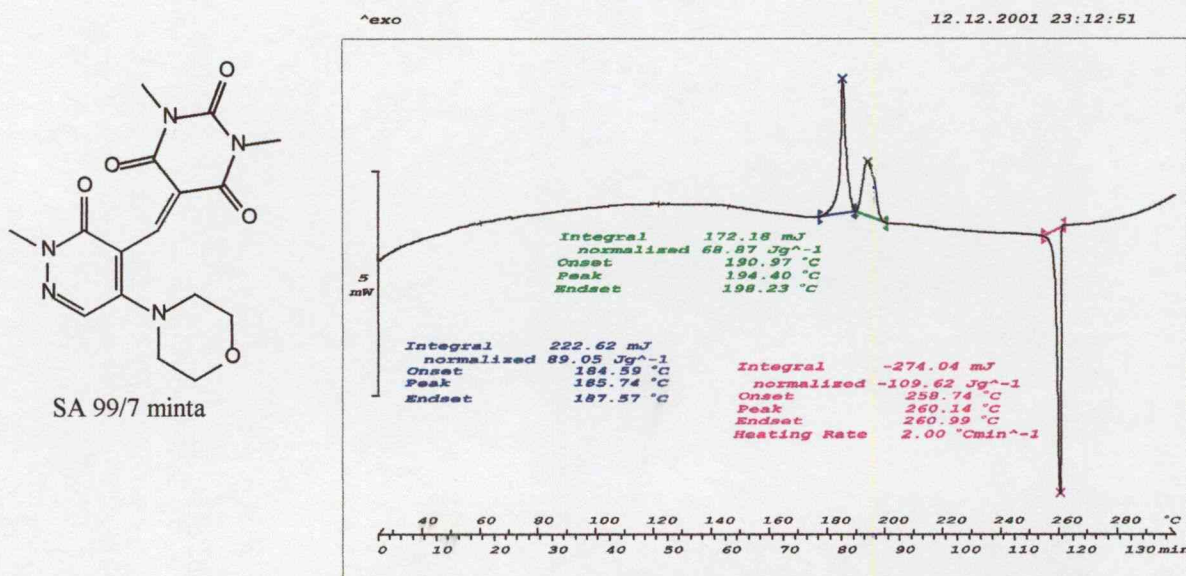
A spirociklizáció, és az azt követő polimorf átalakulás energetikai jellemzése a nemzetközi szakirodalom számára rendkívül érdekes. Korábban ugyanis e folyamat energetikai jellemzését még nem írták le.

Különösen érdekes azon anyagok termikus vizsgálata, melyeket preparatív úton nem lehetett ciklizálni. DSC mérésekkel azonban igazolni lehetett a gyűrűzáródás tényét. Megállapítottuk a gyűrűzáródás hőmérsékletét, az entalpiaváltozás értékét, bizonyítottuk a ciklizációt [313].

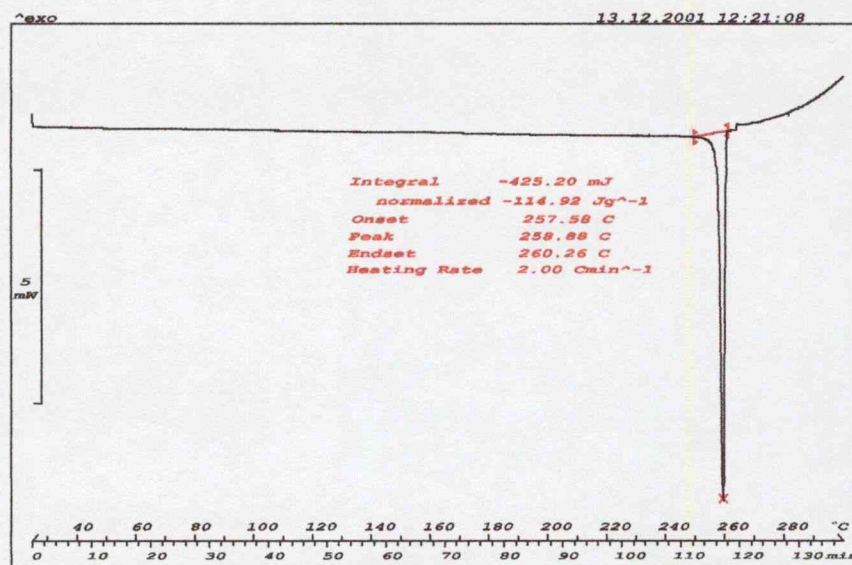
Az egyik vizsgált spiro-vegyület (MM-4 jelzésű) termikus viselkedése a 4.2.-1. ábrán látható. A megfelelő vinil-vegyület (SA-99/7) görbéjén a megolvadást jelentő éles endoterm csúcs mellett 180 és 200 °C között kettős exoterm csúcs látható (4.2.-2. ábra). A fűtési folyamatot ezen kettős csúcs után abbahagyva, majd hűtés után ismét 300 °C-ig melegítve a mintát látható, hogy az MM4 jelzésű anyaggal teljesen azonosan viselkedő, már gyűrűzárt termék keletkezett (4.2.-3. ábra). (Ezt a megállapítást alátámasztották NMR vizsgálatok is.)



4.2.-1. ábra: MM-4 jelzésű spiro-vegyület (kiindulási termék) DSC görbéje



4.2.-2. ábra: Gyűrűzárt termék (SA 99/7 jelzésű vinil-vegyület) termogramja (DSC)

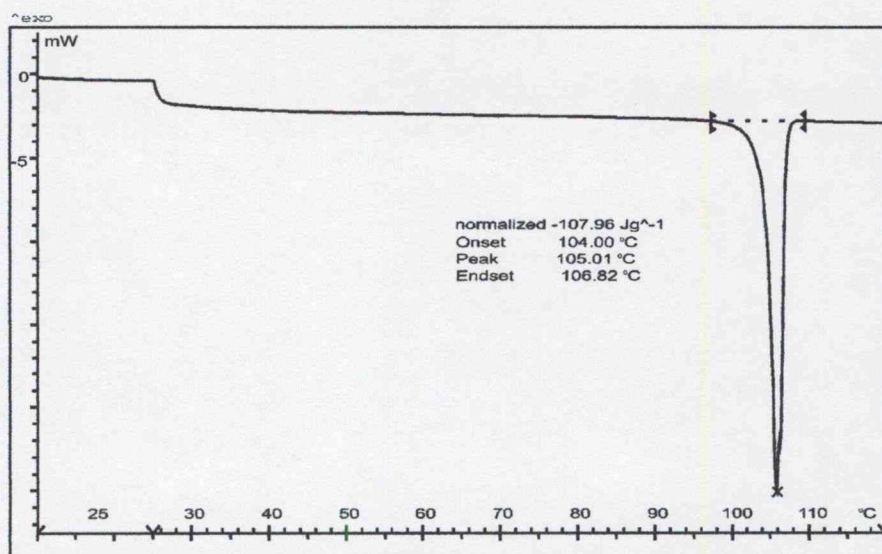


4.2.-3. ábra: Gyűrűzárt termék (SA 99/7 jelzésű vinil-vegyület) termogramja (DSC) újrafűtés után

Nedves granulálás, ill. pelletkészítés során az anyag magasabb hőmérsékletnek van kitéve, ami bomlási folyamatot (esetleges interakciót) indíthat el, ill. polimorf átalakulást eredményezhet. A *polimorfia*ra hajlamos hatóanyagok feldolgozása során számolni kell ezzel a lehetőséggel.

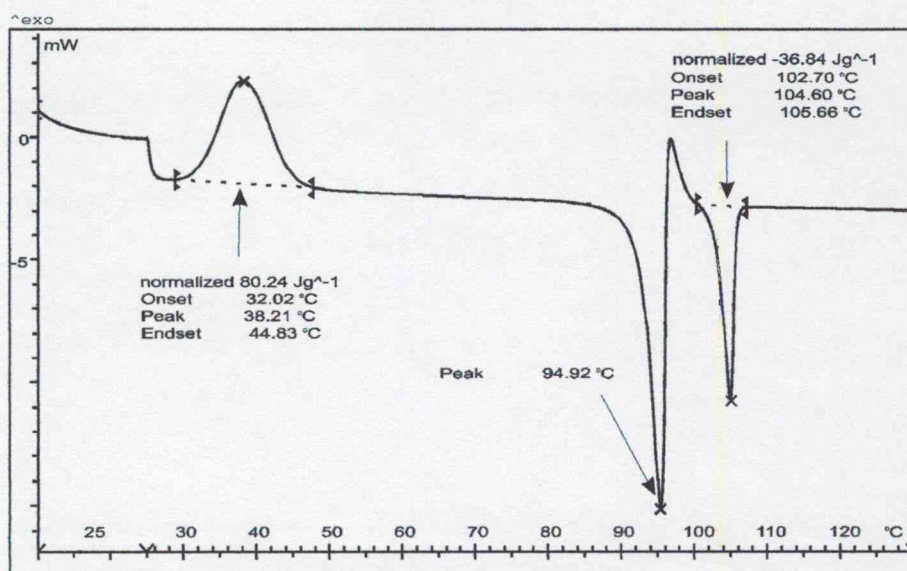
A fenilbutazon, mint nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyag, tablettá és kenőcs formájában használatos a terápiában. Az apró tűs kristályok alakja viszont kedvezőtlen a tablettázás szempontjából. Indokolt tehát granulátum vagy pellet készítése. Mivel a szakirodalomból ismert a fenilbutazon polimorfiaira való hajlama, így megvizsgáltuk a kristályok hőstabilitását [314].

A kereskedelmi termék DSC görbéjén 105 °C-nál mutatkozó endoterm csúcs alapján megállapítottuk, hogy a kiindulási anyag a IV. stabil módosulattal azonos (4.2.-4. ábra).



4.2.-4. ábra: Kezeletlen kereskedelmi fenilbutazon kristályok termogramja (DSC)

Felvetődött a kérdés, hogy a pelletkészítési művelet során nem történik-e módosulatváltozás, hiszen az anyag nedves környezetben hosszasan 40 °C hőmérsékletnek van kitéve. A kristályok DSC görbéjén ezen a hőmérsékleten nem tapasztalható változás. Ezt követően az első fűtés során megolvadt mintát ismételt fűtésnek vetettük alá. A kapott termogramon (4.2.-5. ábra) 35 °C -nál egy exoterm csúcs (onset: $32,02 \text{ °C}$, endset: $44,83 \text{ °C}$), és két endoterm csúcs jelentkezett. Az első $94,92 \text{ °C}$ -nál (onset: $92,29 \text{ °C}$, endset: $96,24 \text{ °C}$) látható, amely a III. módosulat olvadáspontja. A második endoterm csúcs $104,98 \text{ °C}$ -nál detektálható, amely az eredeti kristályokra jellemző (IV. módosulat). Ez a termogram világosan mutatja, hogy az olvadék fűtése során $30\text{-}40 \text{ °C}$ között változás következett be a kristályszerkezetben, ami a III. módosulathoz vezetett. Ugyanakkor az is látható, hogy ez a módosulat megolvadás után azonnal rekrisztallizációt szenved, ami a stabil IV. módosulat keletkezésével jár együtt.

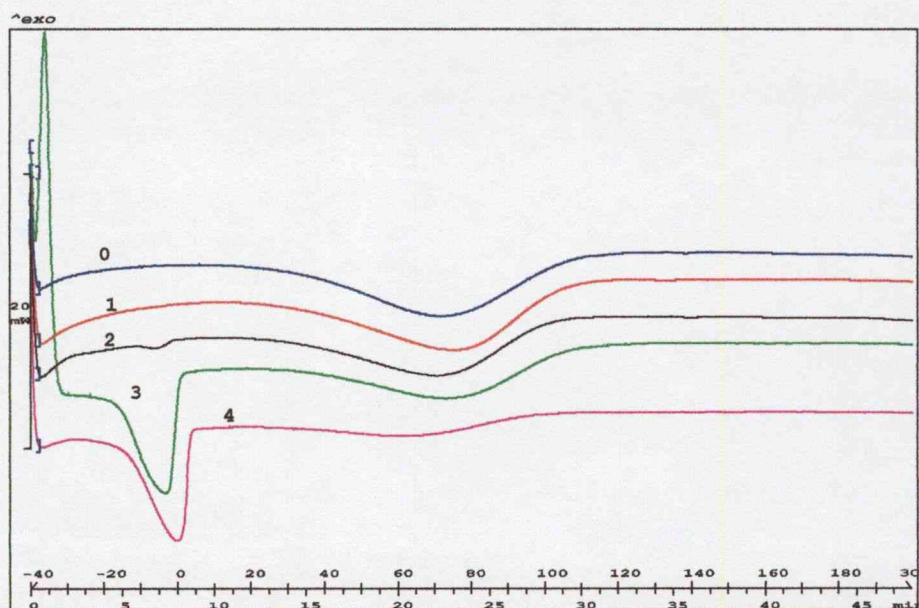


4.2.-5. ábra: Az első fűtés után megdermedt fenilbutazon-olvadék DSC görbéje újrafűtés után

Abból a megfontolásból kiindulva, hogy a pelletkészítés során az uralkodó hőmérséklet 40 °C körül van, izoterm körülmények között is elvégeztük ezt a vizsgálatot. 60 percig 40 °C-on tartottuk a kiindulási anyagot, de a DSC görbén változást nem tapasztaltunk. Gyakorlatilag a 4.2.-4. ábrának megfelelő termogramot kaptuk. Ez azt bizonyítja, hogy a pelletelési folyamat nem jár együtt módosulátváltozással.

A granuláló- ill. bevonóanyag megfelelő összetételét és a műveleti paramétereit a *filmképző polimer* tulajdonságai befolyásolják. Fontos ismerni a polimer minimális filmképződési hőmérsékletét, valamint az üvegesedési átmenet hőmérsékletét. A granulálás, ill. bevonás során alkalmazott hőmérsékletnek e felett kell lennie. Az adalékanyagok – elsősorban a lágyítók – befolyásolják, általában csökkentik ezt a hőmérsékletet [315-322].

A lágyítók befolyásának tanulmányozása céljából metil-cellulóz 2%-os vizes oldatából (Metolose SM4) öntéses technológiával készítettünk szabad filmeket lágyító nélkül, és különböző mennyiségű makrogol 400-al, ami a lágyító szerepét töltötte be. A filmeket DSC vizsgálatnak vetettük alá. A görbék a 4.2.-6. ábrán, a termoanalitikai paraméterek pedig a 4.2.-1. táblázatban láthatók.



4.2.-6. ábra: Metil-cellulóz filmek termogramja (DSC)

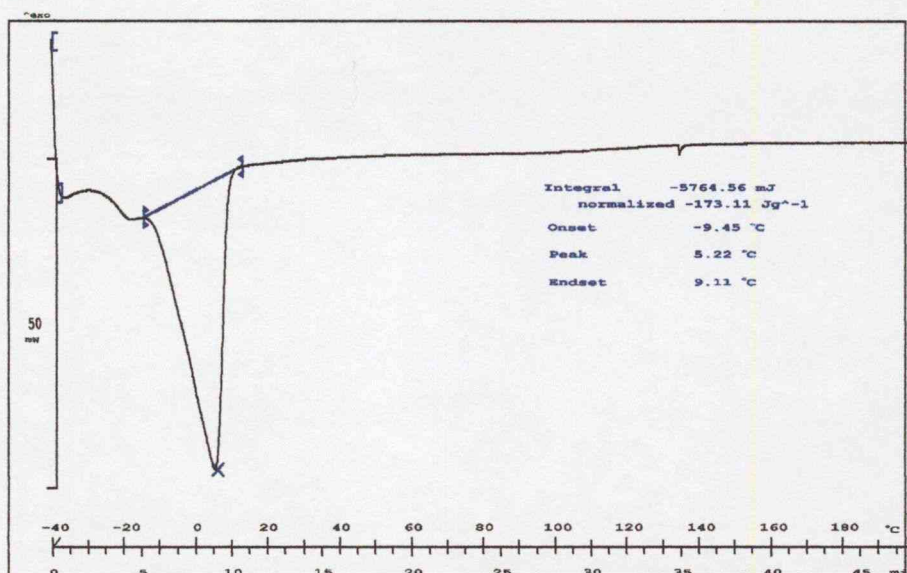
- 0: metil-cellulóz (Metolose SM4) film lágyító nélkül
 1: metil-cellulóz (Metolose SM4) film, lágyító: 1% Makrogol 400
 2: metil-cellulóz (Metolose SM4) film, lágyító: 2% Makrogol 400
 3: metil-cellulóz (Metolose SM4) film, lágyító: 3% Makrogol 400
 4: metil-cellulóz (Metolose SM4) film, lágyító: 4% Makrogol 400

4.2.-1/a táblázat: Metil-cellulóz filmek termoanalitikai paramétereit

Paraméterek	Makrogol 400 (%)				
	0	1	2	3	4
ΔH (J/g)	171,11	173,00	148,68	107,20	53,00
Onset (°C)	31,52	30,24	35,58	34,37	28,37
Csúcs hőm. (°C)	72,26	76,05	70,43	74,84	65,33
Endset (°C)	105,93	103,88	98,89	104,69	105,08

4.2.-1/b táblázat: Metil-cellulóz filmek termoanalitikai paramétereit

Paraméterek	Makrogol 400 (%)		
	2	3	4
ΔH (J/g)	1,74	72,35	100,97
Onset (°C)	-10,54	-15,84	-14,39
Csúcs hőm. (°C)	-5,63	-3,23	0,04
Endset (°C)	-1,82	0,47	3,39



4.2.-7. ábra: Makrogol 400 DSC görbéje

Az ábrából és az adatokból látható, hogy a lágyító nélküli film esetében a DSC görbén kb. 30-105 °C tartományban egy széles, kissé ellaposodó endoterm csúcs figyelhető meg, ami a film nedvességtartalmából adódó vízvesztéssel hozható összefüggésbe. Ez az endoterm csúcs a lágyítót tartalmazó filmek esetében is megmarad, bár a csúcshőmérséklet kissé eltolódik. Míg az 1, 2 és 3% lágyítót tartalmazó filmeknél csupán pár fokos eltolódás figyelhető meg, addig 4% makrogol 400 hatására 72 °C -ról 65 °C-ra tolódott a csúcshőmérséklet, az endoterm csúcs még jobban ellaposodott, és ezzel együtt az entalpiaváltozás is lecsökkent. Ezért mindenképpen a lágyító a felelős. 2% makrogol 400 hatására ugyanis a negatív hőmérsékleti tartományban megjelenik egy kis endoterm csúcs, ami a lágyító mennyiségének további növelésével nő, és fokozatosan pozitív irányba tolódik. Az is szembeűnő, hogy míg 2% esetében csupán 1,7 J/g az entalpiaváltozás értéke, addig 3% lágyító tartalomnál már 72,35 J/g. Úgy tűnik, hogy a lágyítónak csak kis mennyisége tud szorosan beépülni a filmbe, 2%-tól gyakorlatilag külön fázist képez. Tehát a filmen belül kötött és szabad lágyítóról beszélhetünk. A makrogol 400 DSC görbéjén egyértelműen látszik (4.2.-7. ábra), hogy 0 °C körül (pontosan 5,22 °C) jelentkezik az anyag megolvadását jelentő éles endoterm csúcs.

Ezek az eredmények összhangban vannak a filmek szilárdságvizsgálata során kapott eredményekkel (4.2.-2. táblázat).

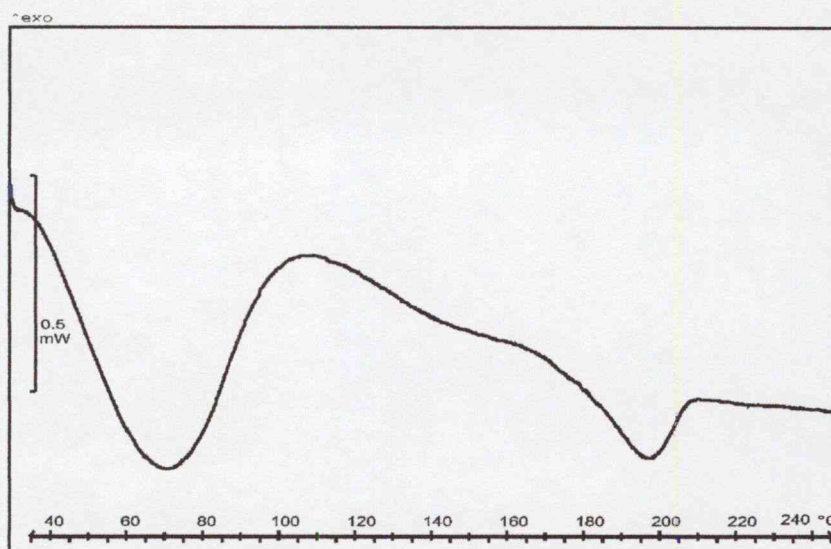
4.2.-2. táblázat: A metil-cellulóz szabad filmek szakítási paramétereit

Minta	Erő (N)	Munka (mJ)	Idő (s)
Met 0	43,84	169,07	11,28
Met 1	6,49	14,25	4,97
Met 2	4,77	12,51	7,71
Met 3	3,46	5,86	5,02
Met 4	2,47	6,99	8,29

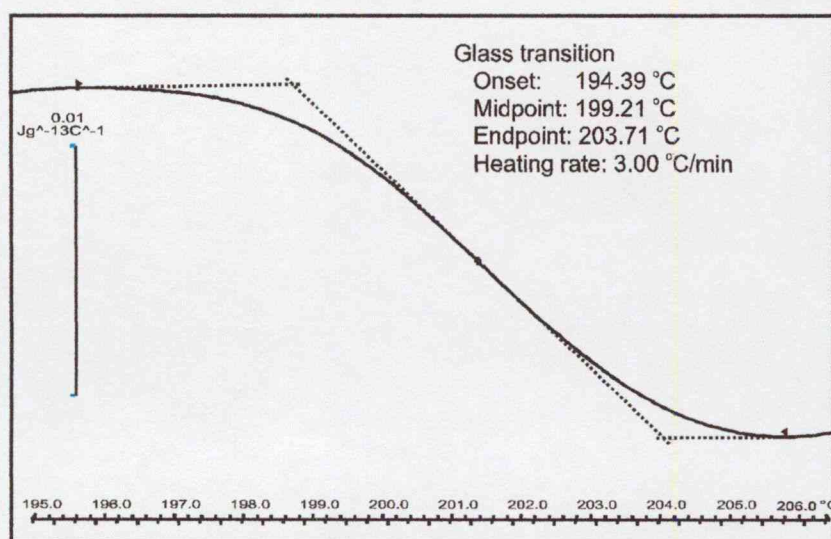
Összevetve a DSC görbék adatait és a filmek szakítási paramétereit megállapítható, hogy már a kötött formában levő lágyító is jelentősen csökkenti a film szilárdságát, a szabad formában levő pedig a koncentráció növekedésének függvényében további csökkenést eredményez. Ez a koncentráció-határ természetesen a lágyítók anyagi tulajdonságaitól függ. Ez ad magyarázatot arra a tapasztalati tényre, hogy a lágyítók egy bizonyos koncentráció alatt miért nem fejtenek ki lágyító hatást. A DSC vizsgálatok és a szilárdság vizsgálatok eredményei alapján megállapítható a bevonófolyadékban alkalmazandó optimális lágyítómennyiség [323-325].

Korábban már említés történt arról, hogy a bevonási művelet hőmérsékletének az üvegesedési hőmérséklet felett kell lenni. További kérdés tehát, amire szintén DSC vizsgálatokkal lehet választ kapni az, hogy mennyi a filmképző polimer üvegesedési hőmérséklete?

A DSC görbén az üvegesedési átmenet lépcsőszerűen, alapvonal-eltolódással jelentkezik, aminek az inflexiós pontja az üvegesedési hőmérséklet. A DSC görbén ez az átmenet gyakran igen kis amplitudóval jelentkezik, ezért nehezen detektálható. Sokszor az összetételben levő egyéb adalékanyagok endoterm csúcsai elfedik a polimer üvegesedési átmeneti hőmérsékletét. Ilyen esetben – amennyiben a műszer erre alkalmas - modulált DSC vizsgálattal (DDSC vagy ADSC) lehetséges az üvegesedési hőmérséklet pontos meghatározása (4.2.-8., 4.2.-9. ábra).



4.2.-8. ábra: Hidroxi-propil-cellulóz film (Klucel LF) DSC görbéje



4.2.-9. ábra: Hidroxi-propil-cellulóz film (Klucel LF) ADSC görbéje

A normál DSC görbe alapján (4.2.-8. ábra) kissé bizonytalan az üvegesedési átmenet felismerése. A 4.2.-9. ábrán látható ADSC görbén viszont egyértelműen detektálható a hidroxi-propil-cellulóz film üvegesedési hőmérséklete.

A fent említett példák alapján látható, hogy a modern termoanalitikai vizsgálatok – különösen a DSC vizsgálatok – fontos helyet kell kapjanak egy gyógyszerforma előállítását megelőző preformulációs vizsgálatok során. Ezek a vizsgálatok kiterjednek a kiindulási ható- és segédanyagokra, azok esetleges interakcióira, a köztitermékekre, a technológiai paraméterek befolyására, a technológia pontosítására.

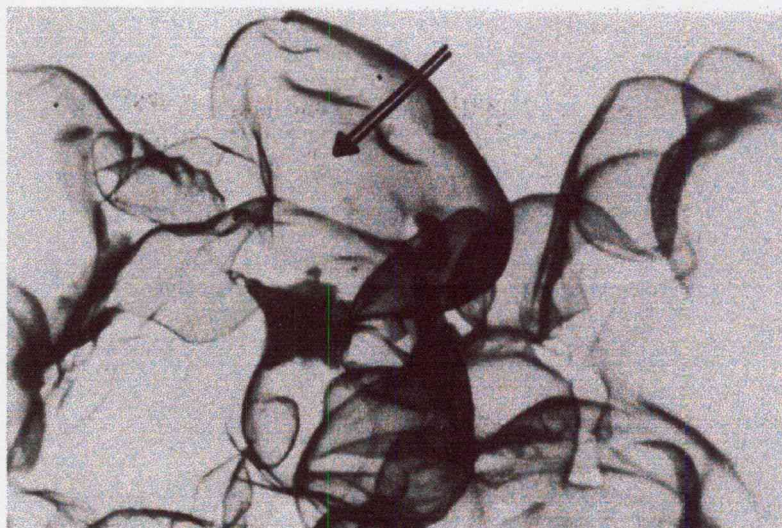
4.3. Energia diszperziós röntgen spektroszkópos mérések

Mint az a bevezetőben már említésre került, az elektronsugár vagy röntgensugár hatására keletkező karakterisztikus röntgen sugárzás felhasználható kvalitatív és kvantitatív elemanalízisre.

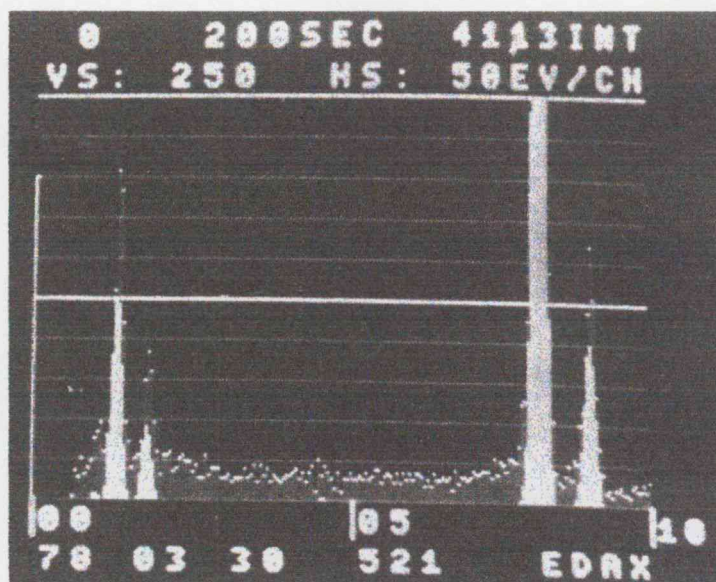
A tablettázás során a leggyakrabban alkalmazott lubrikáns a magnézium-sztearát. Az irodalomból jól ismert, hogy a magnézium-sztearát mint hidrofób sajátságú anyag, befolyásolja a tabletták fizikai paramétereit, nevezetesen a dezintegrációs időt és a nyomási szilárdságot. A magnézium-sztearát hatására ugyanis nem kívánatos mértékben megnövekedhet a dezintegrációs idő és csökkenhet a szilárdság.

Sok szerző foglalkozott és foglalkozik még ma is a magnézium-sztearát problémájával, számos cikk jelent meg ezzel kapcsolatban. Az is jól ismert ma már, hogy a keverési idő függvényében változó lehet a magnézium-sztearát hatása [326-337]. Ezek közül meg kell említeni Lerk és Bolhuis nevét, akik tabletták törési felületének elektronmikroszkópos vizsgálatával igazolták hidrofób magnézium-sztearát-film kialakulását a tablettában levő szemcsék felületén [338].

E cikk nyomdokain haladva hasonló kísérleteket végeztünk azzal a különbséggel, hogy miután az elektronmikroszkóp félvezető detektorral és sokcsatornás analizálóval volt összekötve, mértük a Mg elemeloszlását is energia diszperziós röntgensugár mikroanalízissel. Megállapítottuk, hogy a porkeverékben olyan helyeken is volt Mg, ahol vizuálisan nem lehetett magnézium-sztearát kristályokat vagy kristály-törmelékét megfigyelni (4.3.-1.-4.3.-2. ábra). (Az 4.3.-1. ábrán levő nyíl mutatja az elemanalízis helyét.) [339].



4.3.-1. ábra: Trimetozin és magnézium-sztearát porkeverék transzmissziós- pásztázó elektron mikroszkópos felvétele (TSEM, 12500x)



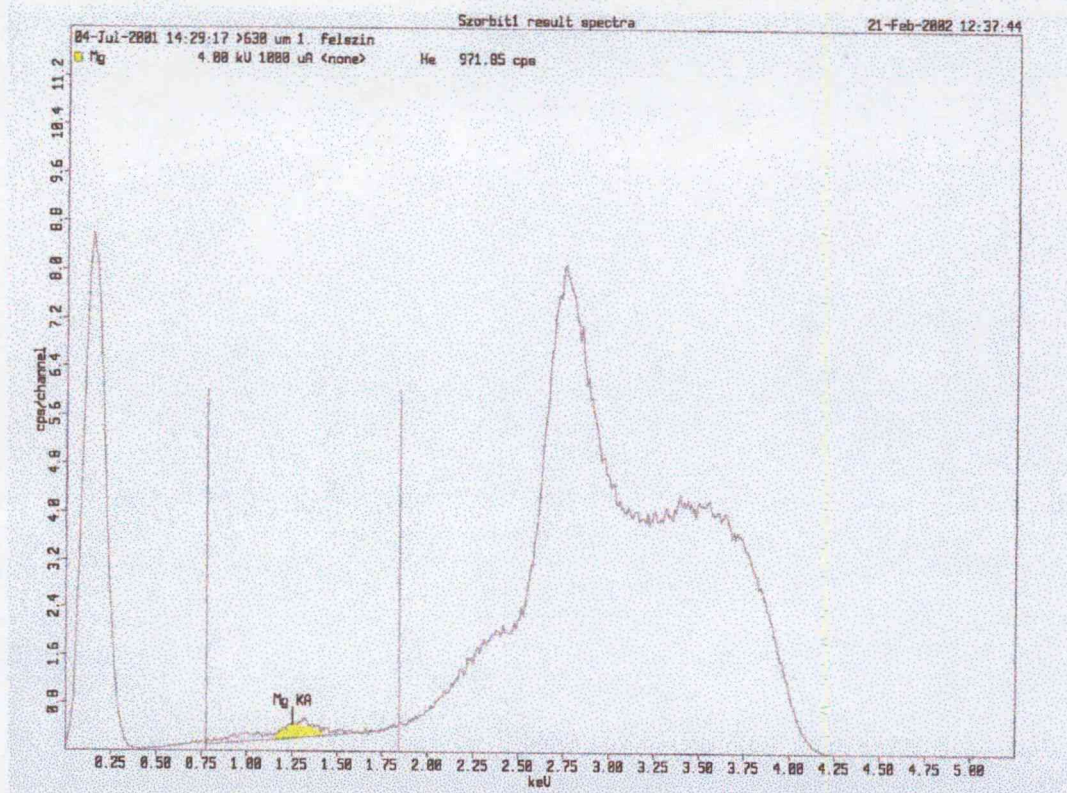
4.3.-2. ábra: Energiadiszerziós röntgen-spektrum az előző minta felületéről
 x-tengely: energia (keV), y-tengely: intenzitás (beütésszám)
 (Mg K_{α} = 1,250 keV)

Felvetődött a kérdés, hogy a szemcseméret mennyiben befolyásolja magnézium-sztearát tablettán belüli eloszlását. E célra különböző szemcseméretű szorbitból készítettünk préselvényeket (0-250 μm , 251-315 μm , 316-400 μm , 401-630 μm és 631-1000 μm). A komprimátumok a szorbiton kívül csupán 1% magnézium-sztearátot (fajlagos felület: 0,69 m^2/g) tartalmaztak. A préselés 12 mm átmérőjű, enyhén homorú bélyegzőkkel történt.

Préselési paraméterek:

- Préselő (felső bélyegző): 15 ± 1 kN
- Levegő relatív páratartalma: 48-50%
- Levegő hőmérséklete: 26 °C
- Préselési sebesség: 35 tabl/perc

A röntgensugár analízist energia diszperziós röntgensugár fluoreszcens analizáló készülékkel végeztük (MiniPal, Philips Analytical). A spektrum alapján azonosítottuk a Mg-t (4.3.-3. ábra). A spektrum értékelését a szoftver végezte nem-lineáris illesztéssel AXIL algoritmus alapján. A detektor nagy felbontóképességű Si-PIN dióda, az anód pedig Rh. A könnyű elemek analízise, így a Mg-é is, mindig He-áramban történik [340].



4.3.-3. ábra: Magnézium-sztearát tartalmú szorbit préselvény energia diszperziós spektruma

A kalibrációs görbe lineáris összefüggést mutatott ($k = 0,000667$, $r = 0,9533$). Megmértük a Mg mennyiségét a préselvények alsó és felső felszínén. Az eredményekből látható (4.3.-1. táblázat), hogy gyakorlatilag nem észlelhető eltérés a magnézium-sztearát eloszlásában az általunk vizsgált tabletták alsó és felső felülete között. Megállapítható az is, hogy a szorbit szemcsemérete nem befolyásolja a magnézium-sztearát eloszlását a felületeken.

4.3.-1. táblázat: A magnézium mennyisége a tabletták felszínén

Tabletták sorszáma	Szemcseméret (μm)	Magnézium (ppm)	
		Felső felszín	Alsó felszín
1.	250-315	23,06 (SD=2,45)	21,48 (SD=1,28)
2.	316-400	24,58 (SD=0,73)	25,46 (SD=4,36)
3.	401-630	25,28 (SD=6,21)	22,75 (SD=2,01)
4.	631-1000	22,66 (SD=1,48)	22,59 (SD=4,31)

Tekintve, hogy röntgensugár behatolási mélysége 20 μm , ezek a mérések nem adnak információt a mélyebb rétegekben levő koncentrációról. Ezért a 2. és a 4. számú préselmenyt kiválasztva különböző vastagságú csiszolatokat készítettünk.

4.3.-2. táblázat: Magnézium eloszlása a komprimátumban

	2. számú komprimátum csiszolat				4. számú komprimátum csiszolat			
	eredeti				eredeti			
Vastagság (mm)	3,944	2,981	2,530	2,114	3,864	2,999	2,228	1,776
Magnézium (ppm)	24,6 (SD=0,73)	15,4 (SD=0,60)	13,2 (SD=0,90)	15,6 (SD=1,50)	22,7 (SD=1,48)	9,2 (SD=1,20)	4,6 (SD=2,20)	3,3 (SD=1,20)

A táblázat (4.3.-2. táblázat) adataiból világossá válik, hogy a préselmeny belseje felé haladva a magnézium-sztearát mennyisége jelentősen csökkent, különösen a 4. számú préselmeny esetében. Megállapítható tehát, hogy a szemcseméret hatással van a magnézium-sztearát tablettán belüli eloszlására. Kisebb szemcsék esetében kedvezőbb ez az eloszlás.

Az eredményekből az következik, hogy nagyobb szemcseméretű komponensek préselésekor a kis fajlagos felületű magnézium-sztearát 1% koncentrációban nem biztosít egyenletes eloszlást. Ehhez növelni kellene a magnézium-sztearát mennyiségét, ami viszont a fizikai paraméterek romlásával járhat. Ilyen esetben sokkal célszerűbbnek látszik nagyobb fajlagos felületű magnézium-sztearátot alkalmazni.

A módszer alkalmasságát porkeverékek homogenitásának vizsgálatában is kipróbáltuk. Piridoxin-klorid, hidroxipropil-metilcellulóz, mannit és karragenan (iota) tartalmú porkeverékeket készítettünk azonos mennyiségben, eltérő keverési sebességgel és idővel. Minden keverékből 3 helyről (a tartály tetejéről, közepéről és aljáról) vettünk mintát, és a $Cl_{K\alpha}$ és $Cl_{K\beta}$ mérése alapján kiszámoltuk a hatóanyagtartalmat (kalibrációs egyenes $r^2=0.9458$). Az így kapott eredményt spektroszkópiai mérésekkel ellenőriztük (kalibrációs egyenes $r^2=0.9999$) [341].

Matematikai statisztikai módszerrel (t-próba) a kétféle mérési technika között nem találtunk szignifikáns különbséget. A mintavételi helyek között sem találtunk szignifikáns különbséget (ANOVA). A kísérletet 3^2 faktoriális terv szerint végeztük. Az eredmények értékelésénél a mért és az elméleti piridoxin-klorid koncentráció közötti abszolút értékeket (Δc) használtuk. Az illesztett model regressziós koefficiens értékei a 4.3.-3. táblázatban láthatók.

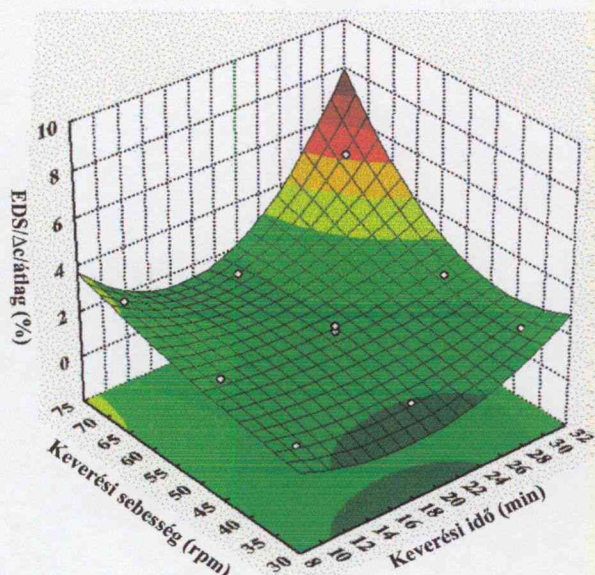
4.3.-3. táblázat

A kétféle módszerrel kapott eredmények illesztett modeljének regressziós együtthatói

	UV/ Δc /átlag $r^2=0,9865$		EDX/ Δc /átlag $r^2=0,9593$	
	koeff.	p	koeff.	p
Tengelymetszet	3,41	0,002*	2,28	0,005*
Keverési idő (L)	0,80	0,056	0,59	0,103
Keverési idő (Q)	-0,92	0,029	-0,56	0,077
Keverési sebesség (L)	1,35	0,021*	0,89	0,049*
Keverési sebesség (Q)	-0,60	0,064	-0,07	0,699
1L/2L	0,47	0,193	0,46	0,210
1L/2Q	-0,80	0,063	-0,29	0,320
1Q/2L	-0,40	0,201	-0,34	0,258
1Q/2Q	0,39	0,128	0,23	0,291

1=keverési idő, 2=keverési sebesség, L=lineáris együttható, Q=négyzetes együttható

Az UV spektrofotometriás mérésnél a hatóanyag-eloszlás és a keverési sebesség esetében **lineáris**, a hatóanyag-eloszlás és a keverési idő vonatkozásában pedig **négyzetes** összefüggés szignifikáns hatása állapítható meg. A röntgen-spektrométeres vizsgálatok esetében a keverési sebesség **lineáris** koefficiense a szignifikáns (4.3.-4. ábra). Ugyanakkor az is megállapítható, hogy a keverési idő **négyzetes** együtthatója is a szignifikancia határát súrolja.



4.3.-4. ábra: EDX vizsgálattal kapott koncentrációkülönbség válaszfelszín grafikonja a keverési idő és sebesség függvényében

Más méréseink is bizonyítják, hogy az energia-diszperziós röntgen spektrométer ígéretes mérőműszer lehet a homogenitás-vizsgálatok során. A gyors és roncsolásmentes mérés jól alkalmazható lehet a gyártásközi ellenőrzések során a porkeverékek, granulátumok homogenitásának vizsgálatában.

Összefoglalás, új tudományos eredmények

Vizsgálataim korszerű vizsgáló módszerek alkalmazását célozták a szilárd gyógyszerformák előállításában és minőségbiztosításában. A gyógyszerformák előállításában fontos szerepet játszanak a preformulációs vizsgálatok, melyekben az anyagtudományok szintetizálása valósul meg, így a morfológia, a dinamika és a reológia. Vizsgálataimat is ilyen irányban végeztem.

Munkámat részben *intézeti fejlesztések* során kialakított vizsgáló módszerekkel, készülékekkel végeztem. E fejlesztések célja a kereskedelemben nem kapható, vagy meglehetősen drága készülékek beszerzése nélkül a gyógyszeripar számára fontos eredmények elérése. Ezek a fejlesztések elsősorban alapkutatást szolgálnak, de a kapott paraméterek lehetővé teszik a szilárd gyógyszerformák előállítási folyamatának ellenőrzését, tervezését is. Ide tartoznak a *préselhetőség*, a *deformációs folyamatok* tanulmányozása, valamint a *duzzadási erő* mérése.

Munkám másik részét a *egyéb műszeres analitikai vizsgálatok* képezték. Ezen belül külön figyelmet szenteltem a *habitus*, - ezen belül a *kerekdedség és felületi egyenetlenség* - a *szemcseméret és szemcseméret-eloszlás* tanulmányozásának. Vizsgáltam továbbá az *energiadiszperziós röntgensugár mikroanalízis* alkalmazásának lehetőségét a szilárd gyógyszerformák minőségbiztosításában.

Új tudományos eredményeimet a következőkben foglalom össze.

- 1 • A hatalmas mennyiségű gyógyszerészeti szakirodalomban ez a munka - hazai viszonylatban mindenképpen - az első kísérlet már meglévő tablettázógép *felműszerezésére* és a *préselési folyamat műszeres nyomonkövetésére*. A kifejlesztett *szoftver* alkalmas a préselési erőgörbék megjelenítésére és valamennyi préselési paraméter kiszámolására.
- 2 • A szakirodalom általában megelégszik a paraméterek, mégpedig az abszolút értékek megadásával, és nem foglalkozik az erőgörbék kvalitatív értékelésével. A súrlódás/ragadás mélyrehatóbb tanulmányozásában azonban előbbre visz az *erőgörbék kvalitatív értékelése*. Továbbá a matricaüregben lejátszódó történések jobb

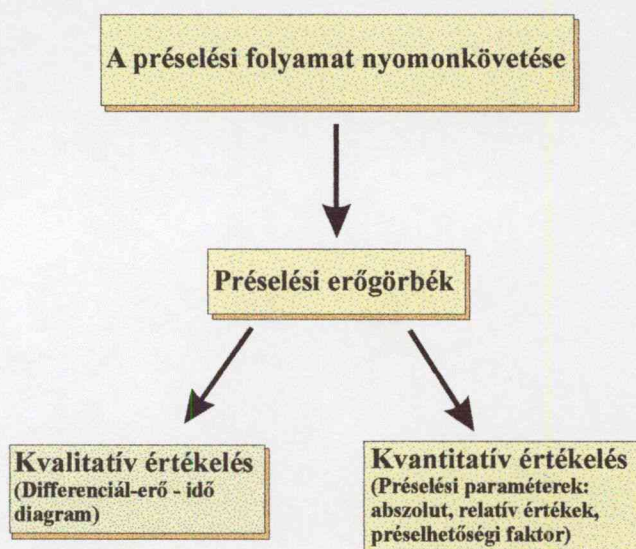
megértésében nagy segítséget nyújt az erőváltozás időbeli lefutásának tanulmányozása. A szoftver erre is megadja a lehetőséget (*differenciál-erő – idő görbe*). Ebből a görbéből leolvasható, hogy kell-e nagyobb mértékű sűrűdással, ragadással számolni a préselés során.

3 • A préselési paraméterek abszolút értékei mellett – Paronen nyomán – a relatív értékeket is kiszámoltuk. A szakirodalom az anyagok plaszticitását az abszolút értékekből számolja (Stamm-Mathis, Emschermann). Mivel azonban a relatív értékek reálisabb képet adnak a préstest kialakulásának fázisáról, bevezettük – a szakirodalomban először - a relatív értékekből történő plaszticitás számolást (Pl_A , Pl_B).

7 • Felműszerezett tablettázógépünk a *környezeti paraméterek* (hőmérséklet, páratartalom) befolyásának a tanulmányozását is lehetővé teszi. Ezen eredmények hasznos információkat nyújtanak a gyakorlat számára, melyek alapján lehet a tablettázási körülményeket pontosítani, a validáláshoz szükséges *kritikus pontokat* megadni, ezzel a termék megfelelő *minőségét biztosítani*.

5 • Új eredmények tartom a *préselhetőségi faktor* (Pr_{tomeg}) bevezetését is, ami azt jelenti, hogy a komprimálás során lejátszódó folyamatok eredményét ötvözzük a végtermék, azaz a komprimátum állapotát jelző értékekkel. A kettő együtt reálisabban jelzi az anyag préselhetőségét, ami a préselhetőségi értékben realizálódik.

6 • A kifejlesztett szoftver által adott lehetőség és az új paraméterek együttesen az anyagok préseléskor tanúsított viselkedésének nyomonkövetésével azok jobb megismerését, ezáltal a *préselés körülményeinek pontosítását, a kritikus pontok felismerését segíti, vagyis a minőségbiztosítást szolgálja*:



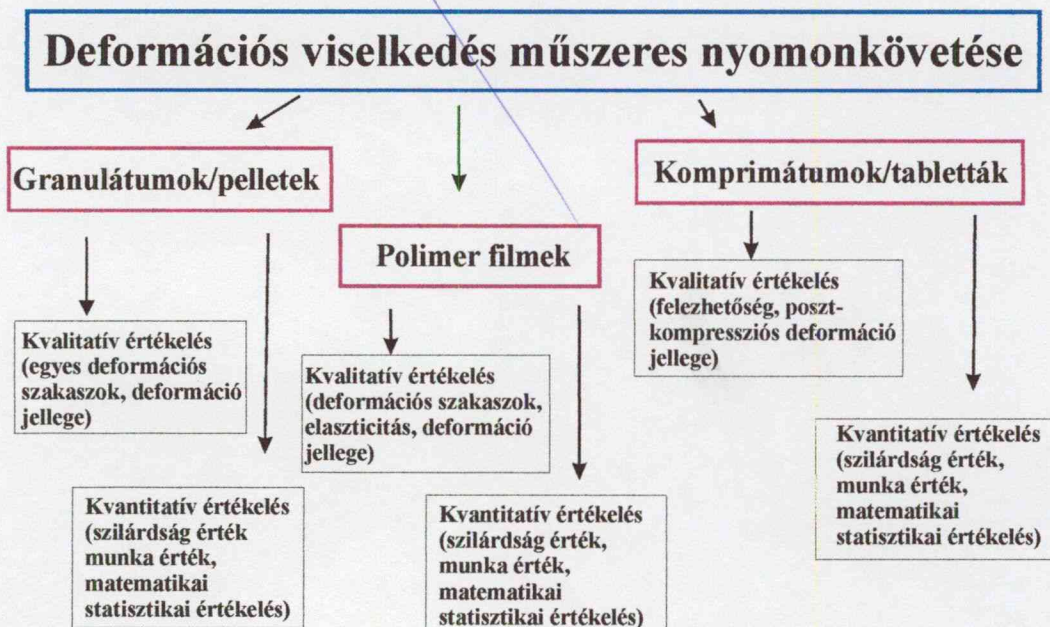
• A kisebb partikulumok (granulátum, pellet), a makromolekulás filmek valamint a préselvények, tabletták poszt-kompressziós deformációs viselkedésének tanulmányozásában nagy előrelépést jelentett a megfelelő vizsgáló rendszer kialakítása és az értékelő szoftver kifejlesztése. Ilyen univerzális vizsgáló rendszer nem ismert a gyógyszer technológiai szakirodalomban.

• Vizsgálataim felhívják a figyelmet a granulátumok, pelleték deformációs görbéjének a fontosságára. Ez a viselkedés összefügg a textúrával, a porozitással, a szilárdtest-hidak kialakulásával és eloszlásával. Továbbá matematikai statisztikával parabolikus összefüggést állapítottam meg a szoftver által kiszámolt felületi húzószilárdság és a granulálófolyadék között. Ezek alapján az előállítás körülményei pontosíthatók.

• Mérőrendszerünk segítségével a polimer filmek szilárdságának és deformációs folyamatának vizsgálatát is megoldottuk. Igazolást nyert, hogy a „benyomódásos” módszer (= nyomóerő alkalmazása) is kiválóan alkalmas a granuláló- vagy bevonó folyadék összetételének, az egyes komponensek, pl. lágyítók befolyásának tanulmányozására.

• Kvalitatív összefüggést találtam a tabletták poszt-kompressziós deformációs viselkedése és a tabletták felezhetősége között. Ezeknek a vizsgálatoknak tehát a feldolgozhatóságon túlmenően az alkalmazhatóság szempontjából is jelentősége van.

• A deformációs vizsgálatok kvalitatív és kvantitatív értékelése bővebb lehetőséget ad a gyógyszerforma fejlesztéséhez:



12 • *Duzzadási erő* mérésére alkalmas készülék csak az irodalomból ismert. Mérőrendszerünk azonban nemcsak a duzzadási erő értékét adja meg, hanem *erőgörbék* felvételére is lehetőség van. Szoftverünk pedig *nem lineáris illesztéssel* kiszámolja a *karakterisztikus duzzadási időt* is. Ezzel a vizsgálattal nemcsak az alapkutatáshoz tudunk adatokat szolgáltatni, hanem a gyakorlat számára is hasznos információkkal tudunk szolgálni egyrészt a dezintegránsok minősítésében, másrészt a duzzadással szabályozott hatóanyagfelszabadulást biztosító modern gyógyszerformák formulálásában.

13 • Ez a munka felhívja a figyelmet a szemcseméret-meghatározáson túlmenően az *alaki paraméterek (kerekdedség, felületi egyenetlenség)* fontosságára is, melyek előre vetítik a tablettázás és kapszulatöltés szempontjából oly fontos kedvező vagy kedvezőtlen folyási tulajdonságokat. *Lineáris összefüggést* mutattunk ki a szorbit esetében a szemcseméret és az alaki paraméterek között.

14 • Megállapítottuk, hogy a *közeli infravörös spektroszkópia (NIR)* – a kémiai azonosításon túlmenően - alkalmas a szemcseméret-meghatározásra is. *Lineáris összefüggést* állapítottunk meg a szorbit szemcsemérete és a reflektálódott fény intenzitása között. Ennek a gyors és hatékony módszernek az előnyeit – más anyagok vizsgálatára is kiterjesztve - a gyógyszeriparban jól lehet kamatoztatni.

15 • Képanalizáló rendszer segítségével megoldottuk *pelleték felületén kialakított filmbevonat* vastagságának meghatározását. *Lineáris összefüggést* állapítottunk meg a felvitt szárazanyag mennyisége és a filmvastagság között.

16 • A *differenciál szkennig kalorimetriás (DSC)* vizsgálatokat kiterjesztettük a potenciális gyógyszermolekulákra is. A spirociklizáció, és az azt követő polimorf átalakulás energetikai jellemzését a nemzetközi szakirodalomban korábban még nem írták le. Sikerült a gyűrűzáródás tényét így módon igazolni. Megállapítottuk a gyűrűzáródás hőmérsékletét, az entalpiaváltozás értékét, bizonyítottuk a ciklizációt.

17 • Fontosnak tartjuk a DSC vizsgálatokat a *technológiai paraméterek* befolyásának a tanulmányozására is a kellő stabilitású, megfelelő minőségű gyógyszerforma előállításának érdekében.

18 • Igen nagy jelentőségűnek tartjuk a *granulálófolyadékból keletkezett polimer filmek* és a *filmbevonatok* DSC-vizsgálatát is. Ezekkel kicsit mostohán bánik a szakirodalom, holott ezek az eredmények kihatással vannak a gyógyszerforma

megfelelő összetételének kidolgozására, valamint a technológiai paraméterek pontosítására.

18 • Sikerrel alkalmaztuk az energia diszperziós röntgen spektroszkópiát (EDX) a szilárd gyógyszerformák vizsgálatában. Igazoltuk a *magnézium-sztearát-film* kialakulását porkeverékekben, és a szemcseméret befolyását a magnézium-sztearát *eloszlására* tablettákban.

19 • A módszert (EDX) alkalmasnak találtuk porkeverékek *homogenitásának* vizsgálatában. *Szignifikánsnak* találtuk a *keverési sebesség lineáris koefficiensét* a hatóanyag-eloszlás vonatkozásában. Tehát a gyors és roncsolásmentes mérés jól alkalmazható lehet a gyártásközi ellenőrzések során.

Kutatásaim **gyakorlati haszna** részben a *módszertani bázis megteremtésében* van. Másrészt szerettem volna felhívni a figyelmet a *korszerű vizsgáló módszerek alkalmazásának* fontosságára és javaslatot tenni ezek alkalmazására a szilárd gyógyszerformák fejlesztésében és a minőségbiztosításban:

- A préselhetőségi vizsgálatok kvalitatív és kvantitatív eredményei alapján lehetséges az optimális összetétel kidolgozása, a tablettázási körülmények pontosítása, a validáláshoz szükséges kritikus pontok megadása.
- A granulátumok/pelletek deformációs viselkedése szintén kritikus pont lehet a termék minősítése szempontjából.
- A polimer filmek deformációs viselkedése szempont lehet a megfelelő polimer, ill. a megfelelő összetétel kidolgozásánál.
- Komprimátumok/tabletták deformációs viselkedése részben a felezhetőségre, részben a tablettában uralkodó erők természetére és nagyságára utal, amit az összetétel megtervezésénél és a technológiai paraméterek pontosításánál célszerű figyelembe venni.
- A duzzadási erő fontos szerepet játszhat a dezintegránsok minősítésében, a dezintegráns kiválasztásában, a megfelelő dezintegráló hatást kiváltó préserő megválasztásában. Ugyanakkor kritikus pont lehet a duzzadó matrix rendszerek minősítésében is.
- A méreten túlmenően a szemcsék *alaki paramétereit*, a kerekdedség és a felületi egyenetlenség előre vetítik a tablettázás és kapszulátöltés szempontjából fontos kedvező vagy kedvezőtlen folyási tulajdonságokat. Ezek a tulajdonságok a felületi

szabad energiát is befolyásolják, ami a préselhetőség-ben, a kötések kialakulásában játszik szerepet. Ezek a paraméterek tehát kritikus pontként is számításba jöhetnek.

- A közeli infravörös spektroszkópia (NIR) – az azonosításon túlmenően - felhasználható az alapanyagok szemcseméret szerinti azonosításában is. A termoanalitikai vizsgálatokat az alapanyagok minősítésén túlmenően fel lehet használni a technológiai paraméterek befolyásának , valamint a polimer filmek termikus viselkedésének tanulmányozására is. Az eredmények felhasználhatók a gyógyszerforma fejlesztés során a megfelelő összetétel kidolgozásában, valamint a technológiai paraméterek pontosításában.
- Az energia diszperziós röntgen spektroszkópia (EDX) sikerrel alkalmazható az iparban a porkeverékek homogenitásának vizsgálatában, ill. megfelelő elemeket tartalmazó szennyezések kimutatásában. Ezek a vizsgálatok természetesen tovább folytatódnak. További terveim között szerepel a préselhetőségi vizsgálat továbbfejlesztése: alacsony hőmérsékleten történő préselés, motor teljesítmény mérés, stb. Folyamatban van a préselhetőség különböző matematikai model szerinti értelmezése, és az eredményekből kapott adatbázis felhasználásával egy számítógépes tervező program kidolgozása.

A mechanikai szilárdságvizsgáló rendszert elmozdulás távadóval kívánom továbbfejleszteni. Ezáltal lehetségessé válik az elaszticitási modulusz meghatározása, erő-idő görbék felvétele, és a görbék alapján az elasztikusság mértékének meghatározása.

Tovább kutatom a szemcsék alaki paraméterei és a porreológiai paraméterek, valamint a szemcsék felületi tulajdonságai közötti összefüggéseket. Folytatom a porkeverékek - különösen a kis hatóanyagtartalmú porkeverékek - homogenitás vizsgálatát, hiszen a megfelelő homogenitás kritikus pontja a gyógyszerkészítésnek.

A polimer filmek termikus viselkedésének tanulmányozását a polimerek szabad térfogat vizsgálatával kívánom kiegészíteni. Már folyamatban vannak a pozitronium életidő vizsgálatok, melyek a film szerkezetére adnak felvilágosítást.

Végezetül eddigi munkám során célul tűztem ki a megfelelő minőségű gyógyszerforma előállításának biztosítását. Ezt a célt tartom szem előtt az elkövetkezendő munkám során is.

IRODALOM

1. Budó Á.: Kísérleti Fizika I. Tankönyvkiadó, Budapest, 1978.
2. Budó Á.: Mechanika. Tankönyvkiadó, Budapest, 1964.
3. Rabiner, L.R., Gold, B.: Theory and Application of Digital Signal Processing. Prentice-Hall, INC. 1976
4. Tietze, U., Schenk, Ch.: Analóg és Digitális Áramkörök Műszaki könyvkiadó Budapest 1990.
5. Gyimesi L.: Digitális Jelfeldolgozás. Széchenyi István Főiskola jegyzet, Budapest, 1999.
6. Balsin, M. Y.: Porkohászat, Nehézipari Könyv- és Folyóiratkiadó Vállalat, Budapest, 1951.
7. Higuchi, T., Arnold, R. D., Tucker, S. J., Busse, L. W.: The physics of tablet compression. I. A preliminary report. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 41, 93-96 (1952)
8. Higuchi, T., Rao, A. N., Busse, L. W., Swintosky, J. V.: The physics of tablet compression. II. The influence of degree of compression on properties of tablets. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 42, 194-200 (1953)
9. Higuchi, T., Nelson, E., Busse, L. W.: The physics of tablet compression. III. Design and construction of an instrumented tableting machine. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 43, 344-349 (1954)
10. Nelson, E., Busse, L. W., Higuchi, T.: The physics of tablet compression. VII. Determination of energy, expenditure in the tablet compression process. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 44, 223-225 (1955)
11. Nelson, E.: The physics of tablet compression. VIII. Some preliminary measurements of die wall pressure during tablet compression. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 44, 494-497 (1955)
12. Salisbury, R., Higuchi, T.: The physics of tablet compression. XII. Extrusion and flow studies on tablet ingredients. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 49, 284-288 (1960)
13. Windheuser, J. J., Misra, J., Eriksen, S. P., Higuchi, T.: The physics of tablet compression. XIII. Development of die-wall pressure during compression of various materials J. Pharm. Sci. 52, 767-772 (1963)
14. Higuchi, T., Shimamoto, T., Eriksen, S. P., Yashiki, T.: Physics of tablet compression XIV. Lateral die wall pressure during and after compression J. Pharm. Sci. 54, 111-118 (1965)

15. Rankell, A. S., Higuchi, T.: Physics of tablet compression. XV. Thermodynamic and kinetic aspects of adhesion under pressure, *J. Pharm. Sci.* 57, 574-577 (1968)
16. Führer, C.: Physikalische und kristallographische Grundlagen der Tablettierung. Informationsdienst APV, 12, 143-153 (1966)
17. Führer, C., Parmentier, W.: Zur Thermodynamic der Tablettierung. *Acta Pharm. Technol.* 23, 205-213 (1977)
18. Parmentier, W.: Investigation on the interpretation of the force-displacement diagram. *Pharm. Ind.* 40, 860-865 (1978)
19. Moldenhauer, H., Kala, H., Zessin, G., Dittgen, M.: Zur pharmazeutischen Technologie der Tablettierung. *Pharmazie* 35, 714-726 (1980)
20. Bolhuis, G. K., Reichmann, G., Lerk, C. F., van Kamp, H. V., Zurman, K.: Evaluation of anhydrous α -lactose, a new excipient in direct compression. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11, 1657-1681 (1985)
21. Knoechel, E. L., Sperry, C. C., Ross, H. E., Lintner, C. J.: Instrumented rotary tablet machines I., *J. Pharm. Sci.*, 56, 109- 115, (1967)
22. Rubinstein, M. H., Jackson, I. M.: Stress relaxation behaviour of compacts of sodium chloride and polyethylene. *Int J. Pharm.* 36, 99-104 (1987)
23. Čelic, M., Marshall, K.: Use of a compaction simulator system in tableting research. 1. Introduction to an initial experiments with the system. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 15, 759-800 (1989)
24. Marshall, K.: Monitoring punch forces and punch moves an aid to developing robust tablet. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 15, 2153-2176, (1989)
25. Podczeck, F., Wenzel, U.: Untersuchungen zur Direkttablettierung pharmazeutisch verwendeter Substanzen mit Hilfe der multivarianten Datenanalyse, *Pharmazie*, 44, 467-472 (1989)
26. Lammens, R.F., Polderman, J., De Blaey, C. J.:Evaluation of force displacement measurements during powder compaction. Part 1. Precision and accuracy of force measurements, *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.* 1, 26-35 (1979)
27. Lammens, R.F., Polderman, J., De Blaey, C. J., Armstrong, N. A.: Evaluation of force displacement measurements during powder compaction. Part 2. Precision and accuracy of powder height and displacement measurements, *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.* 1, 26-35 (1980)

28. Čelic, M.: Overview of compaction data analysis techniques. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18, 767-810 (1992)
29. Watt, P. R.: *Tablet machine instrumentation in Pharmaceutics: Principle and Practice.* pp. 19-356, Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1988
30. Paronen, P.: Xylan as a direct compression adjuvant for tablets. PhD Thesis, University of Koupio, Kuopio, pp. 1-153, 1983
31. Ritschel, W. A., Bauer-Brandl, A.: *Die Tablette. Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung.* pp. 412-462, Editio Cantor Verlag, 2002
32. Schmidt, P. C., Tenter, U.: Force and displacement characteristics of rotary tableting machines, *Pharm. Ind.* 49, 637-642 (1987); Presskraft- und Weg-Zeit-Charakteristik von Rundlauftablettenpressen. 3. Mitt.: Vergleich verschiedener Pressmaterialien, *Pharm. Ind.* 50, 376-381 (1988);
33. Schmidt, P. C., Tenter, U.: Compression force/time-profiles of microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate dihydrate and their binary mixtures. – A critical consideration of experiments and parameters, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 303-313 (1997)
34. Parrott, E. L.: *Compression in pharmaceutical dosage forms. I.*: Lieberman, H. A., Lachman, L., Schwartz, J. B.: *Pharmaceutical Dosage Forms, Tablets. Vol. 2.*, pp. 201-243, Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 1990
35. Oates, R. J., Mitchell, A. G.: Calculation of punch displacement and work of powder compaction on a rotary tablet press, *J. Pharm. Pharmacol.* 41, 517-523 (1989)
36. Oates, R. J., Mitchell, A. G.: Comparison of calculated and experimentally determined displacement on a rotary tablet press using both Manesty and IPT punches, *J. Pharm. Pharmacol.* 42, 388-396 (1990)
37. Morehead, W. T., Rippie, E. G.: Timing relationships among maxima of punch and die-wall stress and punch displacement during compaction of viscoelastic solids, *J. Pharm. Sci.* 79, 1020-1022 (1990)
38. Schmidt, P. C., Vogel, P. J.: Force-time-curves of a modern rotary tablet machine. Part 1. Evaluation techniques and characterization of deformation behavior of pharmaceutical substances, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20, 921-934 (1994)

39. Maarschalk, van der V., Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F.: The effect of viscoelasticity and tableting speed on consolidation and relaxation of a viscoelastic material, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42, 49-55 (1996)
40. Ragnarsson, G.: Force-Displacement and Network Measurements. In: Alderborn, G. and Nyström, C.: *Pharmaceutical powder compaction technology*, pp 77-97, Marcel Dekker Inc., New York, 1996
41. Maarschalk, van der V., Zuurman, K., Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F.: Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic material, *Int. J. Pharm.* 151, 27-34 (1997)
42. Yliruusi, J. K., Merkkü, P., Hellén, L., Antikainen, O. K.: A new method to evaluate the elastic behavior of tablets during compression. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23, 63-68 (1997)
43. Yliruusi, J. K., Antikainen, O. K.: New parameters derived from tablet compression curves. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23, 69-79 (1997)
44. Velasco, V., Muñoz-Ruiz, A., Monedero, C., Jiménez-Castellanos, R.: Force-displacement parameters of maltodextrins after the addition of lubricants, *Int. J. Pharm.* 152, 111-120 (1997)
45. Yeh, C., Altaf, S. A., Hoag, S. W.: Theory of force transducer design optimization for die wall stress measurement during tablet compaction: Optimization and validation of split-web die using finite element analysis. *Pharm. Res.* 14, 1161-1170 (1997)
46. Antikainen, O. K., Yliruusi, J. K.: New parameters derived from tablet compression curves. Part 2. Force-displacement curve. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23, 81-93 (1997)
47. Krumme, M., Schwabe, L., Frömming, K. H.: Development of computerised procedures for the characterization of the tableting properties with eccentric machines. Extended Heckel analysis. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 49, 275-286 (2000)
48. Kumar, V., Kothari, S. H.: Effect of compressional force on the crystallinity of directly compressible cellulose excipients, *Int. J. Pharm.* 177, 173-182 (1999)
49. Matz, C., Bauer-Brandl, A., Rigassi, T., Schubert, R., Becker, D.: On the accuracy of a new displacement instrumentation for rotary tablet presses, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 25, 117-130 (1999)

50. Shlieout, G., Wiese, M, Zessin, G.: A new method to evaluate the consolidation behavior of pharmaceutical materials by using the Fraser-Suzuki function. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25, 29-36 (1999)
51. Picker, K. M.: A new theoretical model to characterize the densification behavior of tableting materials, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 49, 267-273 (2000); Time Dependence of Elastic Recovery for Characterization of Tableting Materials, *Pharm. Dev. Technol.* 61-70 (2001)
52. Picker, K. M., Bikane, F.: An Evaluation of Three-Dimensional Modeling of Compaction Cycles by Analysing the Densification Behavior of Binary and Ternary Mixtures, *Pharm. Dev. Technol.* 6, 333-342 (2001)
53. DeCrosta, M. T., Schwatz, J. B., Wigent, R. J., Marshall, K.: Thermodynamic analysis of compact formation; compaction, unloading and ejection. II. Mechanical energy (work) and thermal energy (heat) determinations of compact unloading and ejection. *Int. J. Pharm.* 213, 45-62 (2001)
54. Picker, K. M.: Neue Einblicke in der Prozess der Tablettierung. Wege zur Erforschung der schonenden Tablettierung, Habilitationsschrift, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, 2002
55. Ph.Hg. VII. I. kötet, 471, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1986
56. Ph. Hg. VIII. I. kötet, 248-249, Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest, 2003
57. Nürnberg, E., Wunderlich, J.: Manufacturing Pellets by Extrusion and Spheronization (Part I). *Pharm. Technol. Europe* 11, 41-47 (1999)
58. Foerster, S. F., Louge, M. Y., Chang, H., Allia, K.: Measurements of the collision properties of small spheres. *Phys. Fluids* 6, 1108-1115 (1994)
59. Ennis, B. J., Tardos, G., Pfeffer, R.: AQ microlevel-based characterisation of granulation phenomena. *Powder Technol.* 65, 257-272 (1991)
60. Iveson, S. M., Litster, J. D.: Liquid-bound granule impact deformation and coefficient of restitution. *Powder Technol.* 99, 234-242 (1998)
61. Beckman, W. J., Meesters, G. M. H., Scarlett, B.: Measurement of granule impact strength distribution in a vibrating container. *World congress on particle technology 3*, Brighton, p. 131 (1998)
62. Ennis, B. J.: Agglomeration and size enlargement. Session summary paper. *Powder Technol.* 88, 203-225 (1996)

63. Tardos, G. I., Khan, I., Mort, P. R.: Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders. *Powder Technol.* 94, 245-258 (1997)
64. Schubert, H.: Tensile strength of agglomerates. *Powder Technol.* 11, 107-119 (1975)
65. Thornton, C., Ning, Z.: A theoretical model for the stick/bounce behaviour of adhesive, elastic-plastic spheres. *Powder Technol.* 99, 154-162 (1998)
66. Bassam, F., York, P., Rowe, R. C., Roberts, R. J.: Young's modulus of powders used as pharmaceutical excipients. *Int. J. Pharm.* 64, 55-60 (1990)
67. Ramarker, J. S.: Fundamentals of the high-shear pelletisation process. PhD Thesis, Rijksuniversiteit Groningen, 88-95, 2001.
68. Adams, M. J., Mullier, M. A., Seville, J. P. K.: Agglomerate strength measurement using a uniaxial confined compression test, *Powder Technol.* 78, 5-13 (1994)
69. Adams, M. J., McKeown, R.: Micromechanical analysis of the pressure-volume relationships for powders under confined uniaxial compression, *Powder Technol.* 88, 155-163 (1996)
70. Johansson, B., Wikberg, M., Ek, R., Alderborn, G.: Compression behaviour and compactibility of microcrystalline cellulose pellets in relationship to their pore structure and mechanical properties, *Int. J. Pharm.* 117, 57-73 (1995)
71. Johansson, B., Alderborn, G.: Degree of deformation during compression and its relationship to the tensile strength of tablets formed of microcrystalline cellulose pellets, *Int. J. Pharm.* 132, 207-220 (1996)
72. Salako, M., Podczeck, F., Newton, J. M.: Investigations into the deformability and tensile strength of pellets, *Int. J. Pharm.* 168, 49-57 (1998)
73. Johansson, B., Alderborn, G.: The effect of shape and porosity on the compression behaviour and tablet forming ability of granular materials formed from microcrystalline cellulose, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52, 347-357 (2001)
74. Fell, J. T. and Newton, M.: Determination of Tablet Strength by the Diametral-Compression Test. *J. Pharm. Sci.* 59, 688-691 (1970)
75. Davles, P. N., Newton, J. M.: Mechanical strength. In: Alderborn, G., Nyström, C.: *Pharmaceutical powder compaction technology*, Marcel Dekker Inc., New York, 165-191, 1996
76. Zuurman, K., Maarschalk, V. V., Bolhuis, G. K.: Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *Int. J. Pharm.* 179, 107-115 (1999)

77. Kuentz, M., Leuenberger, H., Kolb, M.: Fracture in disordered media and tensile strength of microcrystalline cellulose tablets at low relative densities. *Int. J. Pharm.* 182, 243-255 (1999)
78. Adolfsson, A., Gustafsson, C., Nyström, C.: Use of tablet tensile strength adjusted to surface area and mean interparticulate distance to evaluate dominating bonding mechanism. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25, 753-764 (1999)
79. van Veen, B.: Compaction of Powder Blends. Effect of pores, particles and percolation on tablet strength. PhD Thesis, Rijksuniversiteit Groningen, 23-35; 69-81 (2003)
80. Gold, G., Duvall, R. N., Palermo, B. T.: New instrumentation for determining flexure breaking strength of capsule-shaped tablets. *J. Pharm. Sci.* 69, 384-386 (1980)
81. Gold, G., Pandya, H. B., Duvall, R. N., Palermo, B. T.: A novel method for evaluating the mechanical strength of tablets. *Pharm. Technol.* 7, 30-34, 36-38 (1983)
82. Hancock, B. C., Clas, S. D., Christensen, K.: Micro-scale measurement of the mechanical properties of compressed pharmaceutical powders. 1. The elasticity and fracture behavior of microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.* 209, 27-35 (2000)
83. Stanley, P., Newton, J. M.: The tensile fracture stress of capsule-shaped tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 32, 852-854 (1980)
84. Heermant, C., Dengel, D.: Klassische Werkstoffkennwerte Abschätzen. Erweiterte Anwendungsmöglichkeiten der Universalhärteprüfung. *Materialprüfung*, 38, 1-5 (1996)
85. Aulton, M. E., Tebby, H. G.: Time dependent deformations of tablets during indentation testing. *J. Pharm. Pharmacol.* 28, Suppl. p. 66 (1976)
86. Aulton, M. E., Tebby, H. G., White, P. J. P.: Indentation hardness testing of tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 26, Suppl. p. 59 (1974)
87. Cole, G., Hogan, J., Aulton, M.: *Pharmaceutical Coating Technology*, Taylor & Francis Ltd., 309-324, 1995
88. Bauer, K. H., Lehman, K., Osterwald, H. P., Rothgang, G.: *Überzogene Arzneiformen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart., 200-202, 1988.
89. Lieberman, H. A., Lachman, L.: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Vol. 2., Marcel Dekker, INC., New York and Basel, p. 308, 1981
90. Lowenthal, W.: Disintegration of tablets. *J. Pharm. Sci.* 61, 1695-1711 (1972), *Pharm. Acta Helv.* 48, 589-609 (1973)

91. Khan, K. A., Rhodes, C. T.: Water-sorption properties of tablet disintegrants. *J. Pharm. Sci.* 64, 447- 451 (1975)
92. Rubinstein, M. H., Bodey, D. M.: Disaggregation of compressed tablets. *J. Pharm. Sci.* 65, 1749-1753 (1976)
93. Bolhuis, G. K., van Kamp, H. V., Lerk, C. F. and Sessink, F. G. M.: On the mechanism of action of modern disintegrants. *Acta Pharm. Technol.* 28, 111-114, (1982)
94. Bolhuis, G. K., van Kamp, H. V., Lerk, C. F.: On the similarity of sodium starch glycolate from different sources. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 124, 621-630, (1986)
95. Proost, J. H., Bolhuis, G. K. and Lerk, C. F.: The effect of the swelling capacity of disintegrants on the in vitro and in vivo availability of diazepam tablets containing magnesium stearate as lubricant. *Int. J. Pharm.* 13, 287-296 (1983)
96. Bolhuis, G. K., van Kamp, H. V., Lerk, C. F., Gielen, J. W., Arends, A. W. and Stuut, G. J.: Effect of variation of degree of substitution, crosslinking and purity on the disintegration efficiency of sodium starch glycolate. *Acta Pharm. Technol.* 30, 24-30 (1984)
97. Wan, L.S.C., Prasad, K.P.P.: Action of methylcellulose on disintegration and dissolution properties of tablets, *Chem. Pharm. Bull.* 34, 4294-4300 (1986),
98. Wan, L.S.C., Prasad, K.P.P.: Comparison of the swelling characteristics of tablet disintegrants at the microscopic level. *Acta Pharm. Technol.* 36, 20-23 (1990)
99. Erdős S.: *Tabletták dezintegrációjának tanulmányozása. Gyógyszerészdoktori értekezés, Szeged, 1971.*
100. Erdős, S.: Spontaneous disintegrations. *Pharm. Ind.* 48, 503- 507 (1986)
101. List, P.H., Muazzam, U.A.: Quellung - die treibende Kraft beim Tablettenzerfall. 1.-2. *Mitt. Pharm. Ind.* 41, 459-464, 1075-1077 (1979)
102. List, P.H., Muazzam, U.A.: Quellung - die treibende Kraft beim Tablettenzerfall. 3. *Mitt. Pharm Ind.* 42, 406-407 (1980)
103. List, P.H., Muazzam, U.A.: Quellung - die treibende Kraft beim Tablettenzerfall. 4. *Mitt. Pharm. Ind.* 43, 480-484 (1981)
104. Van Kamp, H. V., Bolhuis, G. K., De Boer, A. H., Lerk, C. F., Lie-A-Huen, L.: The role of water uptake on tablet disintegration. *Acta Pharm. Helv*, 61, 22-29 (1986)
105. Caramella, C., Colombo, P., Bettinetti, G.P., Giordano, F., Conte, U., la Manna, A.: Swelling properties of disintegrants. *Acta Pharm. Technol.* 30, 132-139 (1984)

106. Caramella, C., Colombo, P., Conte, U., Gazzaniga, A., Ferrari, F., La Manna, A.: Experimental evidence of disintegration mechanism. *Acta Pharm. Technol.* 35, 30-33 (1989)
107. Caramella, C., Ferrari, F., Gazzaniga, A., Conte, U., La manna, A.: A new computer-aided apparatus for simultaneous measurements of water-uptake and swelling force in tablets *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14, 2167- 2177 (1988)
108. Colombo, P., Bettini, R., Peppas, N. A.: Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. *J. Contr. Rel.* 61, 83-91 (1999)
109. Donoghue, J. K.: The accuracy of particle size determination by cumulative sedimentation methods, *Br. J. Appl. Phys.* 7, 333-336 (1956)
110. Ritschel, W. A., Bauer-Brandl, A.: *Die Tablette*, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, p 333-348, 2002.
111. Yamashiro, M., Yuasa, Y., Kawakita, K.: An Experimental Study on the Relationships between Compressibility, Fluidity and Cohesion of Powder Solids at Small Tapping Numbers. 34, 225-231 (1983)
112. Obae, K., Iijima, H., Imada, K.: Morphological effect of microcrystalline cellulose particles on tablet tensile strength, *Int. J. Pharm.* 182, 155-164 (1999)
113. Carstensen, J. T.: *Solid Pharmaceuticals: Mechanical Properties and Rate Phenomena*, Academic Press, New York, 1980.
114. Martinez, L., Tchoreloff, P., Leclerc, B., Besnard, M., Couarraze, G.: Active layering and direct Compression of sugar spheres: Content homogeneity in low-dosage tablets, *Pharm. Technol. Europe* 1-5, October 2001
115. van den Dries, K., de Vegt, O.M., Girard, V., Vromans, H.: Granule breakage phenomena in a high shear mixer; influence of process and formulation variables and consequences on granule homogeneity, *Powder Technology* 133, 228-236 (2003)
116. Rasenack, N., Müller, B. W.. Crystal habit and tableting behaviour, *Int. J., Pharm.* 244, 45-57 (2002)
117. Xu, R., Di Guida, O. A.: Comparison of sizing small particles using different technologies, *Powder Technology* 132, 145-153 (2003)
118. Angyal N., Kerekesné Láncoš K., Bódis A., Pozsgai I., Terdy L.: A hatóanyag kristályalakjának és fizikai tulajdonságainak szerepe magas hatóanyagtartalmú kapszulák fejlesztése során. Poszter előadás, gyógyszer az ezredfordulón, Sopron, 2002.

119. Alderborn, G., Nyström, C.: Studies on the direct compression of tablets. IV. The effect of particle size on the mechanical strength of tablets. *Acta Pharm. Suec.* 19, 381-390 (1982)
120. Dabbagh, M. A., Ford, J. L., Rubinstein, M. H., Hogan, J. E.: Effects of polymer particle size, compaction pressure and hydrophilic polymers on drug release from matrices containing ethylcellulose. *Int. J. Pharm.* 140, 85-95 (1996)
121. Ek, R., Alderborn, G., Nyström, C.: Particle analysis of microcrystalline cellulose: Differentiation between individual particles and their agglomerates. *Int. J. Pharm.* 111, 43-50 (1994)
122. Fell, J. T., Newton, M.: Effect of particle size and speed of compaction on density changes in tablets of crystalline and spray-dried lactose. *J. Pharm. Sci.* 60, 1866-1869 (1971)
123. Khan, F., Pilpel, N.: The effect of particle size and moisture on the tensile strength of microcrystalline cellulose powder. *Powder Technol.* 48, 145-150 (1986)
124. Obae, K., Iijima, H., Imada, K.: Morphological effect of microcrystalline cellulose particles on tablet tensile strength. *Int. J. Pharm.* 182, 155-164 (1999)
125. Podczec, F., Newton, J. M.: The evaluation of a three-dimensional shape factor for the quantitative assessment of the sphericity and surface roughness of pellets, *Int. J. Pharm.* 124, 253-259 (1995)
126. Podczec, F.: A shape factor to assess the shape of particles using image analysis, *Powder Technology*, 93, 47-53 (1997)
127. Nikolakakis, I., Newton, J. M., Malamataris, S.: Solid state 'adsorption' of fine antibiotic powders onto sorbitol: effects of particle size, state of sorbed water and surface free energy characteristics, *Eur. J. Pharm. Sci.* 17, 229-238 (2002)
128. Brittain, H. G.: Determination by analytical sieving: particle-size distribution, Part III. (Pharmaceutical Physics), *Pharm. Technol.* 26, 56-64 (2002), Part IV. 27, 102-108 (2003)
129. Podczec, F.: Particle-particle Adhesion in Pharmaceutical Powder Handling, Imperial College Press, London, 1998
130. Buckton, G.: *Interfacial Phenomena in Drug Delivery and Targeting*, Harwood Academic Publishers, Chur, 1995
131. Bolhuis, G. K., Reichman, G., Lerk, C. F., van Kamp, H. V., Zuurman, K.: Evaluation of anhydrous α -lactose, a new excipient in direct compression, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11, 1657-1681 (1985)

132. Vromans, H., De Boer, A.H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., Kussendrager, K. D., Bosch, H.: Studies on tableting properties of lactose. Part 2. Consolidation and compaction of different types of crystalline lactose, *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.* 7, 186-193 (1985)
133. Vromans, H.: Studies on consolidation and compaction properties of lactose, dissertation, University of Groningen, 1987
134. Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., Kussendrager, K. D.: Studies of tableting properties of lactose. IX. The relationship between particle structure and compactibility of crystalline lactose, *Int. J., Pharm.* 39, 207-212 (1987)
135. Houghton, M. E., Amidon, G. E.: Microscopic characterization of particle size and shape: An inexpensive and versatile method. *Pharm. Res.* 7, 856-859 (1992)
136. Beddow, J. K.: Particle Characterization in Technology Vol. I-II, CRC Press, Inc, Boca Raton, 1984
137. Lagasse, R. R., Richards, D. W.: Determining the size distribution of core-shell spheres and other complex particles by laser diffraction. *J. Coll. Inter. Sci.* 267, 65-73 (2003)
138. Steckel, H., Borowski, M., Eskandar, F.: Selecting Lactose for a Capsule-Based Dry Powder Inhaler. *Pharm. Technol. Eur.* 16, 23-35 (2004)
139. van Veen, B., Maarschalk, van der V., Bolhuis, G. K., Visser, M. R., Zuurman, K., Frijlink, H. W.: Pore formation in tablets compressed from binary mixtures as a result of deformation and relaxation of particles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 15, 171-177 (2002)
140. Grummisch, U.: Qualitative and quantitative near infrared spectroscopy applications in the pharmaceutical industry. *Pharm. Ind.* 60, 1002- 1006 (1998)
141. Morisseau, K. M., Rhodes, C. T.: Pharmaceutical uses of near –infrared spectroscopy. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21, 1071-1090 (1995)
142. Antal I.: A közeli infravörös spektroszkópia (NIRS) elméleti alapjai és alkalmazásának gyógyszerészeti lehetőségei, *Továbbképző Szakfolyóirat Gyógyszerészek Számára*, I/1, 7-11 (2001)
143. Dredán, J., Zelkó, R., Antal, I., Bihari, E., Rácz, I.: Effect of Particle Size and Coating Level on the Diffuse Reflectance of Wax Matrices, *J. Pharm. Pharmacol.* 50, 139-142 (1998)
144. Budavári, Z., Zelkó, R., Antal, I., Marton, S., Rácz, I.: Comparison of the stability of different tablet formations containing folic acid, Vitamin B₆ and B₁₂ *Pharmazie* 8, 668- 668 (2001)

145. Drennen, J. K. and Lodder, R. A.: Nondestructive Near-Infrared Analysis of Intact Tablets for Determination of Degradation Products, *J. Pharm. Sci.* 79, 622-625 (1990)
146. Berntsson, O., Burger, T., Folestad, S., Danielsson, L.-G., Kuhn, J., Fricke, J.: Effective sample size in diffuse reflectance Near-IR Spectrometry, *Anal. Chem* 71, 617-623 (1999)
147. Day, M.: Optimizing Manufacture of Solid Dosage Forms with NIR Spectroscopy, *Pharm. Technol. Eur.* 13, 22-27 (April 2001)
148. Miller, R. W.: Roller Compaction Optimization – NIR In-Process Mapping, 12, 48-55 (April 2000)
149. Ciurczak, E. W., Drennen, J. K. III.: *Pharmaceutical and Medical Applications of Near-Infrared Spectroscopy*, Marcel Dekker Inc., New York-Basel, 2002
150. Berntsson, O., Danielsson, L.-G., Lagerholm, B., Folestad, S.: Quantitative in-line monitoring of powder blending by near infrared reflection spectroscopy. *Powder Technol.* 123, 185-193 (2002)
151. Vredenbregt, M. J., Caspers, P. W. J., Hoogerbrugge, R., Barends, D. M.: Choice and validation of a near infrared spectroscopic application for the identity control of starting materials. Practical experience with the EU draft Note for Guidance on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data to be forwarded in part II of the dossier for a marketing authorization. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56, 489-499 (2003)
152. Bottom, R.: *Thermal Analysis: Solving Problems in the Pharmaceutical Industry*, *Pharm. Technol. Eur.* 13, 37-42 (2001)
153. Widman, G., Riesen, R.: *Thermal Analysis. Terms, Methods, Applications.* Hüthig Verlag GmbH, Heidelberg, 1987
154. Borka, L.: The polymorphism of indomethacine: New modifications, their melting behavior and solubility. *Acta Pharm. Suec.*, 11, 295-303 (1974)
155. Mettler Toledo Collected Applications *Thermal Analysis: Pharmaceuticals; Thermoplastics*, Brossúra, Mettler Toledo GmbH, Svájč
156. Wollmann, H., Braun, V.: Die Anwendung der Differenzthermoanalyse in der Pharmazie, *Pharmazie*, 38, 5-21 (1983)
157. Giron, D.: Investigations of Polymorphism and Pseudo-polymorphism in Pharmaceuticals by Combined Thermoanalytical Techniques, *J. Therm. Anal. and Cal.* 64, 37-60 (2001)

158. Wungtanagorn, R., Schmidt, S. J.: Thermodynamic Properties and Kinetics of the Physical Ageing of Amorphous Glucose, Fructose and their Mixture, *J. Therm. Anal. and Cal.* 65, 9-35 (2001)
159. Borde, B., Cesáro, A.: A DSC Study of Hydrated Sugar Alcohols. Isomalt, *J. Therm. Anal. and Cal.* 66, 179- 195 (2001)
160. Rollinger, J., Novák Cs., Éhen Zs., Marthi, K.: Thermal characterization of Torasemide using coupled techniques, *J. Therm. Anal. and Cal.* 73, 2-8 (2003)
161. Pető K.: Különböző morfológiájú hatóanyagok közvetlen préselése, Egyetemi doktori értekezés, Szeged, 1986
162. Nikolics K.: Szerves vegyületek kristallográfiai vizsgálata, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1973
163. Bern Z.: Morfológiai sajátosságok befolyása a metildopa tablettázhatóságára, Egyetemi doktori értekezés, Szeged, 1987
164. Hollenbach, K.: Der Einfluss der Polymorphie auf die physikalischen Eigenschaften direkt-verpresster Tabletten und die Freisetzung des Wirkstoffes, Kandidaten-Dissertation, Szeged, 1986
165. Cvetkovskii, A., Bettini, R., Tasič, Lj., Stupar, M., Casini, I., Rossi, A., Giordano, F.: Thermal properties of binary mixtures of β -cyclodextrin with carbamazepine polymorphs, *J. Therm. Anal. and Cal.* 68, 669-678 (2002)
166. Junginger, H., Führer, C.: Modifikationsumwandlungen durch mechanische Bearbeitung. 1. Mitteilung: Beschreibung der Messmethoden zur Untersuchung polymorpher Substanzen, *Deutsche Apotheker-Zeitung*, 116, 1273-1279 (1976)
167. Junginger, H.: Modifikationsumwandlungen durch mechanische Bearbeitung 2. Mitteilung: Modifikationsumwandlungen von Sulfanilamid durch Mahlprozesse, *Deutsche Apotheker-Zeitung* 116, 1880-1883, (1976)
168. Junginger, H.: Modifikationsumwandlungen durch mechanische Bearbeitung. 3. Mitteilung: Modifikationsumwandlungen von Sulfonamid durch Mahlprozesse, *Deutsche Apotheker-Zeitung* 117, 456-459 (1977)
169. Junginger, H.: Modifikationsumwandlungen durch mechanische Bearbeitung. 4. Mitteilung: Modifikationsumwandlungen von Sulfanilamid bei der Tablettenkompression, *Pharm. Ind.* 38, 724-728 (1976)
170. Junginger, H.: Modifikationsumwandlungen durch mechanische Bearbeitung. 5. Mitteilung: Modifikationsumwandlungen von Sulfanilamid bei der Tablettenkompression, *Pharm. Ind.* 39, 68-71 (1977)

171. Junginger, H.: Sprüchtrocknung polymorpher Arzneistoffe. 3. Mitteilung: Sprüchtrocknung von Chloramphenicolpalmitat, *Pharm. Zeitung* 121, 1107-1110, (1976)
172. Matsumoto, T., Kaneniwa, N., Higuchi, S., Otsuka, M.: Effects of temperature and pressure during compression on polymorphic transformation and crushing strength of chlorpropamide tablets, *J. Pharm. Pharmacol.* 43, 74-78 (1991)
173. Otsuka, M., Matsumoto, T., Kaneniwa, N.: Effect of environmental temperature on polymorphic solid-state transformation of indomethacin during grinding, *Chem. Pharm. Bull.* 43, 1784-1793 (1986)
174. Giron, D.: Le Polymorphisme des excipients, *STP Pharma* 6, 87-98 (1990)
175. Borcka, L.: Review on crystal polymorphism on substances in the European Pharmacopoeia, *Pharm. Acta helv.* 66, 16-22 (1991)
176. Burger, A., Lettenbichler, A.: Preformulation studies on droloxifene citrate: Pseudopolymorphism and hygroscopicity, *Eur. J. Pharm. Biopharm* 39, 64-69 (1993)
177. Joachim, J., Opota, D. O., Joachim, G., Reynier, J. P., Monges, P., Maury, L.: Effect of solvate formation on bioavailability of Lorazepam during wet granulation, *STP Pharma* 5, 486-488 (1995)
178. Lefebvre, C., Guyot-Herman, A. M., Draguet-Bruhmans, M., Bouché, R., Guyot, J. C.: Polymorphic transition of carbamazepine during grinding and compression, in Rubinstein, M. H.: *Pharmaceutical Technology, Tableting technology*, Vol. 1., Ellis Horwood Limited Publishers, Chichester, 1987
179. Matsuda, Y., Kawaguchi, S., Kobayashi, H., Nishijo, J.: Psychochemical characterization of spray-dried phenylbutazone polymorphs *J. Pharm. Sci.* 73, 173-179 (1984)
180. Matsuda, Y., Tatsumi, E., Chiba, E., Miwa, Y.: Kinetic study of the polymorphic transformation of phenylbutazone. *J. Pharm. Sci.* 1453-1460 (1984)
181. Matsunaga, J., Nambu, N., Nagai, T.: Polymorphism of phenylbutazone. *Chem Pharm. Bull.* 24, 1169-1172 (1976)
182. Ibrahim, H. G., Pisano, F., Bruno, J.: Polymorphism of phenylbutazone: properties and compressional behaviour of crystals. *Pharm. Sci.* 66, 669-673 (1977)
183. Brittain, H. G., Fiese, E. G.: Effect of pharmaceutical processing on drug polymorphs and solvates. In: Brittain, H. G.: *Polymorphism in pharmaceutical solids*. Marcel Dekker Inc., New York, 279-330, 1999

184. Brittain, H. G., Grant, D.: Effects of polymorphism and solid-state solvation on solubility and dissolution rate. In: Brittain, H. G.: Polymorphism in pharmaceutical solids. Marcel Dekker Inc., New York, 331-361, 1999
185. Burger, A., Henck, J. O., Hetz, S., Rollinger, J. M, Weissnicht, A. A., Stöttner, H.: Energy/temperature diagram and compression behavior of the polymorphs of D-mannitol, *J. Pharm. Sci.* 89, 457-468 (2000)
186. Chan, H. K., Doelker, E.: Polymorphic transformation of some drugs under compression. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11, 315-332 (1985)
187. Giron, D.: Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates, *Therm. Acta* 248, 1-59 (1995)
188. Otsuka, M.: Effects on environmental temperature and compression energy on polymorphic transformation during tableting, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19, 2241-2269 (1993)
189. Otsuka, M., Matsumoto, T., Higuchi, S., Otsuka, K., Kaneniwa, N.: Effect of compression temperature on the consolidation mechanism of chlorpropamide polymorphs, *J. Pharm. Sci.* 84, 614-618 (1995)
190. Yoshioka, M., Hancock, B. C., Zografi, G.: Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature, *J. Pharm. Sci.* 83, 1700-1705 (1994)
191. Hiemenz, C. P.: Polymer Chemistry. The Basic Concepts, Marcel Dekker, INC, New York and Basel, 1984
192. Martin-Swarbrick-Cammarata: *Physikalische Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1987*
193. Reimer, L., Pfefferkorn, G.: *Raster-Elektronenmikroskopie, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1973*
194. Bethge, H., Heydenreich, J.: *Elektronenmikroskopie in der Festkörperphysik, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1982*
195. Reimer, L.: *Scanning Electron Microscopy. Physics of Image Formation and Microanalysis, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1985*
196. Pozsgai I.: *A pásztázó elektronmikroszkópia és az elektronsugaras mikroanalízis alapjai, ELTE Eötvös Kiadó, Budapest, 1995*
197. Roseman, T. J., Brown, J. A., Scothorn, W. W.: Glass for parenteral products-surface view using scanning electronmicroscope. *J. Pharm. Sci.* 65, 22-29 (1976)

198. Brown, D. T.: Semiquantitative investigation of tablet coats by electron-probe microanalysis. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12, 1395-1418 (1986)
199. Uotila, J.: Some considerations on particulate matter contamination and proper material selection during the development of parenterals. *Pharm. Ind.* 49, 968-971 (1987)
200. Hussain, H. M. S., York, P., Timmins, P.: A study of the formation of magnesium stearate film on sodium chloride using energy-dispersive X-ray analysis, *Int. J. Pharm.* 42, 89-95 (1988)
201. Kelly, M. L., Tobyn, M. J., Staniforth, J. N.: Influence of processing variables on physical properties of timex, *Eur. J. Pharm. Sci.* 4, Suppl. 1. 184 (1996)
202. Knoell, M., Lizio, R., Behrisch, A., Roth, E., Ortlepp, B., Petereit, H. U., Langguth, P.: Electron Dispersive X-ray: A Method for Proving the Separation of an Enteric Coating Layer from an Additional Functional Matrix Layer, *International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Proceedings, Nuremberg, 685-686, 2004*
203. Joó K.: A MiniPal hordozható energiadiszperzív röntgenfluoreszcens spektrométer, *Anyagvizsgálók Lapja*, 119-121, 2002/4
204. Energiadiszperzív röntgenspektrométerek. PANalytical ismertető, www.testor.hu
205. Your companion for elemental analysis. MiniPal. Philips Analytical, ismertető
206. : Determination of Fe in milk powder. PANalytical cikk www.testor.hu
207. Hartyáni, Zs., Wolska, J.: Determination of lead in paprika powder with EDXRF. PANalytical cikk www.testor.hu
208. Miskolczi N., Hartyáni Zs., Barths L.: Röntgen spektrometriai módszer (EDXRFS) alkalmazása motorhajtóolajok, motorolajok és polimer dagraadátumok analizisénél. *MOL Szakmai Tudományos Közlemények*, 2003/2, 1-6 (2003)
209. Selmeczi B.: A tabletták szerkezetét és fizikai sajátságait, valamint a drázsébevonat kialakítását befolyásoló tényezők tanulmányozása, *Kandidátusi értekezés, Szeged, 1975*
210. **Pintye-Hódi K.**, Selmeczi B., Kedvessy G.: Elektronenmikroskopische Untersuchung der Textur von Tabletten. 1.Mitt.: Untersuchung der Feinstruktur von mit feuchter Granulation hergestellten Tabletten, *Pharm. Ind.* 38, 926-930 (1976)
211. **Pintye-Hódi K.**, Selmeczi B., Kedvessy G.: Elektronenmikroskopische Untersuchung der Textur von Tabletten. 2. Mitt.: Untersuchung der Feinstruktur von mit trockener Granulation hergestellten Tabletten, *Pharm. Ind.* 38, 1171-1174 (1976)

212. Selmeczi B. Keresztes A. Pintyéne **Hódi K.**: Közvetlenül préselt tabletták textúrájának és fizikai sajátságainak tanulmányozása, *Acta Pharm. Hung.* 46, 197-203 (1976)
213. **Pintye-Hódi K.**, Selmeczi B., Kedvessy G.: Elektronenmikroskopische Untersuchung der Textur von Tabletten. 3. Mitt.: Untersuchung der Feinstruktur von mit Direktpressung hergestellten Tabletten, *Pharm. Ind.* 39, 278-281 (1977)
214. **Pintye-Hódi K.**, Keresztes A., Selmeczi B., Kedvessy G.: Untersuchungen über die Pressbarkeit von Novamidazophen und Theobromin, *Sci. Pharm.* 45, 212-219 (1977)
215. **Pintye-Hódi K.**, Keresztes A., Selmeczi B., Kedvessy G.: Der Einfluss mikrokörniger Zellulosen auf die Pressbarkeit von Novamidazophen- und Theobromin-Tabletten, *Sci. Pharm.* 46, 26-36 (1978)
216. **Pintye-Hódi K.**, Szabó-Révész P. Keresztes A., Selmeczi B.: Untersuchung der Textur von Furosemid-Tabletten. 1. Mitt., *Pharmazie* 33, 735-737 (1978)
217. Nagy G., Keresztes A., **Pintye-Hódi K.**, Selmeczi B., Kedvessy G.: Untersuchung über die Textur und die Eigenschaften von Acetylsalicylsäure-Tabletten. 1. Mitt. *Pharmazie* 33, 747-749 (1978)
218. **Pintye-Hódi K.**, Szabó-Révész P., Keresztes A., Selmeczi B.: Untersuchung der Textur von Furosemid-Tabletten. Teil. 2., *Pharmazie* 34, 51-53 (1979)
219. **Pintye-Hódi K.**, Hollenbach K.: Zur Polymorphie der Barbiturate in Pulvern und Tabletten. 3. Mitt.: Einfluss des Pressdruckes auf Barbitat-Modifikationen, *Pharmazie* 34, 807-808 (1979)
220. Kedvessy G., Selmeczi B., **Pintye-Hódi K.**, Kala H., Moldenhauer H., Giese R.: Elektronenmikroskopische Texturuntersuchungen von Sulfathiazol und Sulfathiazol-Tabletten, *Pharmazie* 37, 132-134 (1982)
221. Hollenbach K., **Pintye-Hódi K.**, Kedvessy G.: Zur Polymorphie der Barbiturate in Pulvern und Tabletten. 5. Mitt.: Auflösung umkristallisierter Barbitat-Substanzen und Freisetzung aus Tabletten, *Pharmazie* 35, 95-98 (1980)
222. Matzkó-Hollenbach K., **Pintye-Hódi K.**, Kedvessy G.: Zur Polymorphie der Barbiturate in Pulvern und Tabletten, 6. Mitt.: Eigenschaften und Verhalten eines sprühgetrockneten Produktes von Barbitat, *Pharmazie* 37, 562-565 (1982)
223. **Pintye-Hódi K.**, Miseta M., Kedvessy G.: Untersuchungen über die Textur und die Eigenschaften von Sulfaethidol-Tabletten, *Pharmazie* 38, 867-868 (1983)
224. Pintyéne **Hódi K.**, Szabóne Révész P., Miseta M., Selmeczi B.: Avicel PH 101^R préselhetőségének tanulmányozása, *Acta Pharm. Hung.* 54, 127-132 (1984)

225. **Pintye-Hódi K.**, Sohajda-Szűcs E.: Untersuchungen über die Pressbarkeit von Kaliumchlorid, 1. Mitt.: Direktpressung ohne Hilfsstoffe, Pharm. Ind. 46, 767-769 (1984)
226. **Pintye-Hódi K.**, Sohajda-Szűcs E.: Untersuchungen über die Pressbarkeit von Kaliumchlorid, 2. Mitt.: Direktpressung mit mikrokörnigen Zellulosen, Pharm. Ind. 46, 1080-1083 (1984)
227. Szabó-Révész P., Kamuti, Gy. **Pintye-Hódi K.**: Untersuchung der Verwendbarkeit von mikrokristallinen Cellulosen bei der Herstellung von Phenobarbital-Tabletten, 1. Mitt.: Einfluss von Avicel PH 101 sowie von Avicel PH101 und Laktose auf die Parameter der Tabletten, Pharm. Ind. 47, 1285-1288 (1985)
228. Szabó-Révész P., Pető K., **Pintye-Hódi K.**: Untersuchung der Verwendbarkeit von mikrokristallinen Cellulosen bei der Herstellung von Phenobarbital-Tabletten, 2. Mitt.: Einfluss von Avicel PH 101 sowie von Avicel PH 101 und Maisstärke auf die Parameter der Tabletten, Pharm. Ind. 48, 289-291 (1986)
229. **Pintye-Hódi K.**, Szabó-Révész P.: Untersuchung der Verwendbarkeit von mikrokristallinen Cellulosen bei der Herstellung von Phenobarbital-Tabletten, 3. Mitt.: Einfluss von mikrokristalliner Cellulose sowie von mikrokristalliner Cellulose und Laktose bzw. mikrokristalliner Cellulose und Maisstärke auf die Parameter der Tabletten, Pharm. Ind. 48, 1079-1082 (1986)
230. Kamuti Gy.: Segédanyagok befolyása a fenobarbitál tabletták paramétereire, Egyetemi doktori értekezés, Szeged, 1986
231. Kása P.: Szilárd kötőanyagok befolyása eltérő hatóanyagtartalmú tabletták paramétereire, Egyetemi doktori értekezés, Szeged, 1987
232. Szabó-Révész P., **Pintye-Hódi K.**, Miseta M., Selmeczi B.: Microcrystal Cellulose Prepared Tablets Examination, Part 1: The disintegration and increase hardness effect of Avicel PH 101, Pharm. Ind. 50, 981-983 (1988)
233. Kása P., **Pintye-Hódi K.**, Szabó-Révész P., Miseta M., Selmeczi B., Traue J., Wenzel U.: Untersuchung der Komprimierbarkeit von Nitrazepamkristallen, Pharmazie 43, 556-557 (1988)
234. Kása P., **Pintye-Hódi K.**, Szabó-Révész P., Miseta M., Selmeczi B., Traue J., Wenzel U.: Untersuchung von direktverpressten Nitrazepam-Tabletten, Pharmazie 43, 780-781 (1988)
235. Kása P., **Pintye-Hódi K.**, Szabó-Révész P., Miseta M., Selmeczi B., Traue J., Wenzel U.: Zur Komprimierbarkeit von Tolbutamidkristallen, Pharmazie 44, 47-48 (1989)

236. Szabóné Révész P., Pintyéné Hódi K., Kun L., Miseta M., Selmeczi B.: β -ciklodextrin alkalmazása tabletták közvetlen préselése során, *Acta Pharm. Hung.* 59, 99-107 (1989)
237. Kovács B., Pintyéné Hódi K., Selmeczi B.: Adatok a préselés során bekövetkező deformációs jelenségek tanulmányozásához, I. Elektronmikroszkópos vizsgálatok, *Acta Pharm. Hung.* 60, 49-55 (1990)
238. Pintyéné Hódi K., Kovács B., Selmeczi B.: Adatok a préselés során bekövetkező deformációs jelenségek tanulmányozásához, II. Elektronmikroszkópos vizsgálatok, *Acta Pharm. Hung.* 60, 100-107 (1990)
239. Kovács B., Koczóné Krajnyák J., Pintyéné Hódi K., Selmeczi B.: Adatok a préselés során bekövetkező deformációs jelenségek tanulmányozásához, III. A kvázi sztatikus állapotban mért maximális préselési erőváltozás vizsgálata, *Acta Pharm. Hung.* 60, 121-129 (1990)
240. Stamm, A., Mathis, C.: Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung, *Acta Pharm. Technol.* 22, 7-16 (1976)
241. Emscherman, B., Müller, F.: Auswertung der Kraftmessung beim Tablettieren. *Pharm. Ind.* 43, 191- 194 (1981)
242. Kala H., Moldenhauer H., Giese R., Kedvessy G., Selmeczi B., **Pintye-Hódi K.**: Zur Polymorphie von Sulfathiazol und seinem kristallografischen Verhalten unter Pressdruck, *Pharmazie* 36, 833-838 (1981)
243. Kala H., Moldenhauer H., Giese R., Kedvessy G., Selmeczi B., **Pintye-Hódi K.**: Über das Kompressionsverhalten von sprühgetrocknetem Sulfathiazol, *Pharmazie* 37, 129-131 (1982)
244. Révész P.: Tabletták előállítására közvetlen úton, ható- és segédanyagok préselhetősége, *Kandidátusi értekezés, Szeged, 1991*
245. Révész P., **Hódi K.**, Langer I., Miseta M., Selmeczi B.: Tabletták előállítására közvetlen préseléssel, ható- és segédanyagok préselhetősége, *Gyógyszerészet* 35, 215-218 (1991)
246. Szabó-Révész P., **Pintye-Hódi K.**, Miseta M., Selmeczi B.: Tablettierung mit Zellulose-Produkten. Zur Kenntnis von neuerer pulverisierter Zellulose als Hilfsstoff zur Direktkompression, *Pharm. Ind.* 54, 79-81 (1992)
247. Szabó-Révész P., **Pintye-Hódi K.**, Miseta M., Selmeczi B.: Comparison between Microcrystalline Celluloses in the Direct Compression Process, *Pharm. Technol. Eur.* 8, 31-39 (1996)

248. Tasič, Lj.: The pharmaceutical technological investigation of paracetamol/ β -cyclodextrin solid dispersions and tablets. PhD Thesis, Szeged, 1996
249. Tasič Lj.M., **Pintye-Hódi K.**, P. Szabó-Révész: Evaluation of the Compression Behaviour of Paracetamol Tablets Produced by Dispersion in β -Cyclodextrin. Part I.: Scanning Electron Microscopic Study of Tablets, *J. Incl. Phen. and Mol. Recogn. in Chemistry* 27, 299-314 (1997)
250. Tasič Lj., **Pintye-Hódi K.**, Szabó-Révész P.: Evaluation of Compression Behaviour of Paracetamol Tablets Produced with β -Cyclodextrin Dispersions. Part II.: Energy Distribution Study of Tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23, 1-6 (1997)
251. Siaan M., **Pintye-Hódi K.**, Szabó-Révész P., Kása P. jr., Erős I.: Influence of Avicel PH-301 on the Compressibility of α -Methyldopa and Phenobarbitone in Direct Compression, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26, 1013-1018 (2000)
252. Siaan, M., M.: Study of compactibility and compressibility behaviour of Avicel types PH301 and PH302 in direct compression, PhD Thesis, Szeged, 1998
253. Wenzel, U., Kala, H.: Untersuchungen zum Einfluss der Trocknungsverlustes Tablettierhilfstoffen auf Kraft-Weg-Diagramme. *Pharmazie*, 39, 819- 821 (1984)
254. Serwanis, F. M.: Surface treatment of acetylsalicylic acid crystals by the Wurster method, PhD Thesis, Szeged, 2000
255. Bajdik, J.: Effect of film coating on processibility of dimenhydrinate crystals, PhD Thesis, Szeged, 2003
256. Berta E.: Galaktomannan alkalmazhatóságának vizsgálata. Egyetemi doktori értekezés, Szeged, 1993
257. Muskó, Zs., **Pintye-Hódi, K.**, Szabó-Révész, P., Kása, P. jr., Erős, I.: Preparation and testing of enteric coated Pellets, 2nd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics, Pharmaceutical Technology, Paris, May 25-28, 1998, (Proceedings 389-390)
258. Deák, D., **Pintye-Hódi, K.**, Szabó-Révész, P., Kása, P. jr., Erős, I., Horányi, Gy.: Post-compressional study of tablets with a high active agent content prepared with different cellulose derivatives, 2nd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics, Pharmaceutical Technology, Paris, May 25-28, 1998, (Proceedings 221-222)
259. Muskó Zsolt: Coating study of theophylline pellets, PhD Thesis, Szeged, 2000

260. Deák Dénes: Preparation and study of tablets with a high active agent content, PhD Thesis, Szeged, 2000
261. Kása P., **Pintye-Hódi K.**, Szabó-Révész P.: Study of pellet/granulate shape and physical parameters using centrifugal granulator, Multinational Congress on Electron Microscopy, Veszprém, September 5-8, 1999 (Proceed.)
262. Regdon G. jr., Kása P. jr., **Pintye-Hódi K.**, Szabó-Révész P., Erős I.: Einfluss der Eigenschaften von Pellets auf die Parametern der Tabletten, 29th Technological Days, Krpačovo, October 13-15, 1999
263. Kása P., jr., Beretzky Á., **Pintye-Hódi K.**, Szabó-Révész P. and Erős I.: Preparation of pellets containing ambroxol hydrochloride, 3rd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics, Pharmaceutical Technology, Berlin, April 3-6, 2000
264. Kása P., **Hódi K.**, Révész P., Erős I.: Pelleték előállítása centrifugal-granulátorban, Acta Pharm. Hung. 70, 41-44 (2000)
265. Beretzky Á., **Pintye-Hódi K.**, Szabó-Révész P., Kása P. jr., Erős I.: Preparation of lithium carbonate pellets with centrifugal granulator, 6th European Congress of Pharmaceutical Sciences, EUFEPS 2000, Budapest, September 16-19, 2000
266. Kása P. jr., **Pintye-Hódi K.**, Szabó-Révész P., Erős I., Kleinebudde P.: Preparation of diclofenac sodium containing pellets with centrifugal granulator, 6th European Congress of Pharmaceutical Sciences, EUFEPS 2000, Budapest, September 16-19, 2000
267. Regdon G. jr., **Hódi K.**, Kása P. jr., Révész P., Erős I., Kleinebudde P.: Enteric solvent film coating of pellets containing diclofenac sodium, 6th European Congress of Pharmaceutical Sciences, EUFEPS 2000, Budapest, September 16-19, 2000
268. **Pintye-Hódi, K.**, Bajdik, J., Tasic, Lj., Regdon, G., Szabó-Révész, P. and Kása P. jr: Surface treatment of indomethacine particles with Eudragit, 3rd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics, Pharmaceutical Technology, Berlin, April 3-6, 2000. (Proceed. 125-126)
269. Bajdik, J., **Pintye-Hódi, K.**, Szabó-Révész, P., Kása, P. jr., Erős, I.: Testing and coating of dimenhydrinate crystals, 6th European Congress of Pharmaceutical Sciences, EUFEPS 2000, Budapest, September 16-19, S36 (2000)
270. Bajdik, J., Regdon, G. jr., Erős, I., **Pintye-Hódi, K.**: Comparison of film-formation properties of aqueous and alcoholic solutions of hydroxy-propyl-cellulose. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March, 2004, (Proceed. 691-692)

271. **Pintye-Hódi, K.**, Regdon, G. jr., Süvegh, K., Marek, T., Erős, I., Zelkó, R.: Metolose-poly(ethylene glycol) inetraction in relation to the physicochemical properties of polymer. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March, 2004, (Proceed. 693-694)
272. Regdon, G. jr., Németh, M., Erős, I., **Pintye-Hódi, K.**: Influence of the plasticizer quantity and storage conditions on the properties of Metolose SM[®] films. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March, 2004, (Proceed. 695-696)
273. Rácz I., Selmeczi B.: Gyógyszer-technológia 3. Gyógyszerformatan, Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest, 2001
274. Dreu R., Širca J., **Pintye-Hódi K.**, Srčič S.: Tensile strength and disintegration time of pellets prepared by extrusion and spheronisation technology as a function of different granulating liquids, 5th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Ljubljana, September 25-27, 2003
275. Dreu R., Širca J., **Pintye-Hódi K.**, Burjan, T., Planinšek, O., Srčič S.: Physicochemical properties of granulating liquids in relation to properties of microcrystalline cellulose pellets obtained by extrusion-spheronisation technology, Int. J. Pharm. Közlésre leadva
276. Ph. Eur. 4th, Council of Europe, Strasbourg, 2001
277. Miseta, M., **Pintye-Hódi, K.**, Szabó-Révész, P., Szalay, L., Sági, P.: Investigation of new commercial Sodium Starch Glycolate Products, Pharm. Ind. 55, 515-518 (1993)
278. **Hódi K.**, Révész P., Miseta M.: A duzzadási nyomás mérése és jelentősége a tabletták előállításában, Gyógyszerészet 36, 623-627 (1992)
279. Jónás E.: A duzzadási nyomás mint új preformulációs paraméter, egyetemi doktori értekezés, Szeged, 1996
280. Jónás E., **Pintye-Hódi, K.**, Szabó-Révész, P., Kása, P. jr.: Water uptake kinetics and swelling force of some disintegrants, Pharmazie 51, 605 (1996)
281. Kelemen A., Szöllösi A., Zsótér A., **Pintye-Hódi K.**, Török Cs., Erős I.: Measurement of the swelling force of some sodium starch glycolate products with new software, HJIC 30, 73-76 (2002)
282. Nikolics K.: Szerves vegyületek kristallográfiai vizsgálata, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1973
283. Hess, H.: Untersuchung der Feinstruktur pharmazeutischer Preparate mit dem Raster-elektronmikroskop. Pharm. Acta Helv. 45, 89- 100 (1970)

284. **Hódi, K.**, Kata, M.: Electron Microscopic Study of Cyclodextrin Derivatives, *Starch/Stärke* 37, 205-208 (1985)
285. Traue, J., Kala, H., Wenzel, U., Wiegeleben, A., **Pintye-Hódi, K.**, Szabó-Révész, P., Miseta, M., Selmeczi, B., Kedvessy, G.: Untersuchungen zur Polymorphie von Arzneistoffen in Pulvern und Tabletten, 1. Mitt.: Zur Herstellung und Charakterisierung polymorphen Modifikationen des Phenobarbitals, *Pharmazie* 42, 86-89 (1987)
286. **Hódi, K.**, Aigner, Z., Fahr, F., Kata, M.: Electron Microscopic Study of Products Containing β -Cyclodextrin, *Starch/Stärke* 41, 392-395 (1989)
287. **Hódi, K.**, Tasic, L., Kata, M., Selmeczi, B., Jovanovic, M., Djuric, Z.: Morphological Study of Products Containing β -Cyclodextrin, *Starch/Stärke* 43, 186-190 (1991)
288. Milic-Askabic, J., Rajic, D.S., Tasič, Lj., Djurič, S., Kása, P., **Pintye-Hódi, K.**: Etodolac and Solid Dispersion with β -Cyclodextrin, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 23, 1-7 (1997)
- ✓ 289. Serwanis, S.F., Szabó-Révész, P., **Pintye-Hódi, K.**, Kása, P.jr., Erős, I.: Surface Treatment of Acetylsalicylic Acid with Lubricants by the Wurster Method, *Chem. Pharm. Bull.* 47, 772-776 (1999)
- ✓ 290. Siaan, M., **Pintye-Hódi, K.**, Szabó-Révész, P., Kása, P. jr., Erős, I.: Morphological and flowability study of some drugs: Phenobarbitone and α -Methyldopa, *HJIC* 27, 209-213 (1999)
- ✓ 291. Shourbaji, M., **Pintye-Hódi, K.**, Novák, Cs., Madarász, J., Szabó-Révész, P., Kása, P. jr., Erős, I., Gál, S.: Morphological, thermoanalytical and crystallographic study of different sulfadimidine crystals, *HJIC* 27, 221-226 (1999)
292. Shourbaji, M., **Pintye-Hódi, K.**, Novák, Cs., Szabó-Révész, P., Kása, P. jr., and Erős, I.: A study of Sulfadimidine- β -Cyclodextrin mixtures, *J. Incl. Phenom.*, 37, 299-307 (2000)
293. Göcző H., Szabó-Révész, P., Farkas, B., Hasznos-Nezdei, M., Serwanis, F. S., **Pintye-Hódi, K.**, Kása, P. jr., Erős, I., Marton, S.: Development of Spherical Crystals of Acetylsalicylic Acid for Direct Tablet-making, *Chem. Pharm. Bull.* 48 1877-1881 (2000)
294. Bajdik J., **Pintye-Hódi K.**, Novák Cs., Kelemen A., Regdon G. jr., Erős I.: Indirect methods for determination of the protective effects of coating films on the surface of crystals, *J. Therm. Anal. and Cal.* 68, 613-627 (2002)

295. Szabó-Révész, P., Hasznos-Nezdei, M., Farkas, B., Göcző, H., **Pintye-Hódi, K.**, Erős, I.: Crystal growth of drug materials by spherical crystallization, *J. of Crystal Growth*, 237-239, 2240-2245 (2002)
296. Bajdik, J., **Pintye-Hódi, K.**, Planinšek, O., Regdon, G. jr., Dreu, R., Srčič S., Erős, I.: Film coating as a method for enhancing the preparation of tablets from dimenhydrinate crystals, *Int. J. Pharm.* 269, 393-401 (2004)
297. Bajdik, J., **Pintye-Hódi, K.**, Planinšek, O., Tüske, Zs., Tasič, Lj., Regdon, G. jr., Srčič S., Erős, I.: Surface treatment of indometacin agglomerates with Eugragit, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30, 381-388 (2004)
298. Houghton, M. E., Amidon, G. E.: Microscopic characterization of particle size and shape: An inexpensive and versatile method, *Pharm. Res.* 856-859 (1992)
299. Washington, C.: Particle size analysis in pharmaceuticals and other industries. Theory and practice, Ellis Horwood, Chichester, 1992
300. Muskó Zs., **Pintye-Hódi K.**, Szabó-Révész P., Kása P. jr., Erős I. and Deák D.: Study of the influence of polymer coating films on the drug release, *HJIC* 28, 111-116 (2000)
301. Deák, D., **Pintye-Hódi, K.**, Szabó-Révész, P., Kása, P. jr., Erős, I. and Muskó, Zs.: Use of different cellulose derivatives for the preparation of tablets with a high active agent content, *S. T. P. Pharma Sciences* 9, 525-529 (1999)
302. Muskó, Zs., **Pintye-Hódi, K.**, Szabó-Révész, P., Kása, P. jr., Erős, I. and Deák, D.: Measurement of film thickness on the surface of coated pellets and its influence on drug dissolution rate, *Pharmazie* 55, 465-466 (2000)
303. Szalay, A., **Pintye-Hódi, K.**, Szabó-Révész, P. Kása, P., jr , Erős, I.: Determination of shape factors of particles with an image analysis system, 6th European Congress of Pharmaceutical Sciences, EUFEPS 2000, Budapest, September 16-19, 2000
304. Szalay, A., Antal, I., Marton, S., Erős, I., Regdon, G. jr., **Pintye-Hódi, K.**: Study on relationship between particle size and near infrared diffuse reflectance spectroscopic data, *Particle and Particle System Characterisation*, közlésre elküldve
305. Morisseau, K. M., Rhodes, C. T.: Pharmaceutical uses of near-infrared spectroscopy, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21, 1071-1090 (1995)
306. Hollenbach, K. **Pintye-Hódi, K.**, Kedvessy, G.: Zur Polymorphie der Barbiturate in Pulvern und Tabletten. 1. Mitt.: Kristalloptische Untersuchungen und Schmelzverhalten von Barbital, *Pharmazie* 34, 164-166 (1979)

307. Hollenbach, K., Mezösi, J., **Pintye-Hódi, K.**, Kedvessy, G.: Zur Polymorphie der Barbiturate in Pulvern und Tabletten. 2. Mitt.: Zur IR-Spectroscopie und Röntgendiffraktometrie von Barbital, Pharmazie 34, 240-242 (1979)
308. Hollenbach, K., **Pintye-Hódi, K.**, Kedvessy, G.: Zur Polymorphie der Barbiturate in Pulvern und Tabletten. 4. Mitt.: Auflösung von Barbital B und A (Modifikation I und III) und deren Freisetzung aus Tabletten, Pharmazie 35, 32-35 (1980)
309. Traue, J., Kala, H., Wenzel, U., Wiegeleben, A., **Pintye-Hódi, K.**, Szabó-Révész, P., Miseta, M., Selmeczi, B., Kedvessy, G.: Untersuchungen zur Polymorphie von Arzneistoffen in Pulvern und Tabletten, 1. Mitt.: Zur Herstellung und Charakterisierung polymorpher Modifikationen des Phenobarbitals, Pharmazie 42, 86-89 (1987)
310. Szabó-Révész, P., **Pintye-Hódi, K.**, Miseta, M., Selmeczi, B., Kedvessy, G., Traue, J., Kala, H., Wenzel, U.: Untersuchungen zur Polymorphie von Arzneistoffen in Pulvern und Tabletten, 4. Mitt.: Einfluss der Polymorphie des Wirkstoffes auf die physikalischen Eigenschaften und die Wirkstofffreigabe aus Phenobarbitaltabletten, Pharmazie 42, 179-181 (1987)
311. Traue, J., Kala, H., Köhler, M., Wenzel, U., Wiegeleben, A., **Pintye-Hódi, K.**, Szabó-Révész, P., Selmeczi, B.: Untersuchungen zur Polymorphie von Arzneistoffen in Pulvern und Tabletten, 5. Mitt.: Zur Herstellung und Characterisierung polymorpher Formen des Tolbutamids, Pharmazie 42, 181-183 (1987)
312. Traue, J., Kala, H., Köhler, M., Wenzel, U., Förster, B., Ponnadt, P., **Pintye-Hódi, K.**, Szabó-Révész, P., Selmeczi, B.: Untersuchungen zur Polymorphie von Arzneistoffen in Pulvern und Tabletten, 6. Mitt.: Röntgendiffraktometrische Untersuchungen Polymorpher Formen des Tolbutamids, Pharmazie 42, 240-241 (1987)
313. Károlyházy, L., Regdon, G.jr., Éliás, O., Beke, Gy., Tábi, T., **Hódi, K.**, Erős, I., Mátyus, P.: Thermochemical study on the ring closure reaction of 5-morpholino-4-vinylpyridazinones by tert-amino effect, J. of Molecular Structure (Theochem), 666-667, 667-680 (2003)
314. Beretzky, Á., Kása, P.jr., **Pintye-Hódi, K.**, Bajdik, J., Szabó-Révész, P., Erős, I.: Pelletization of needle-shaped phenylbutazone crystals, J. Therm. Anal. and Cal. 69, 529-539 (2002)

315. Orbán Á.: Studies on multicomponent coating systems in relation to pellets, PhD. Thesis, Budapest, 2002
316. Zelkó, R., Orbán, Á., Nagy, J., Csóka, G., Rácz, I.: Coating polymer-plasticizer interaction in relation to the enthalpy relaxation of polymer, *J. Therm. Anal. Cal.*, **68**, 531-537 (2002)
317. Bajdik, J., **Pintye-Hódi, K.**, Novák, Cs., Szabó-Révész, P. Regdon, G. jr., Erős, I., Pokol, Gy.: Surface treatment of dimenhydrinate crystals, *J. Therm. Anal. Cal.*, **63**, 797-807 (2000)
318. Bajdik J., **Pintye-Hódi K.**, Regdon G. jr., Erős I.: Treatment of Particles with Low-flow Properties, *Pharm. Ind.* 2001, **63**, 1197-1202 and *Drugs made in Germany* **45**, 25-29 (2002)
319. Bajdik J., **Pintye-Hódi K.**, Novák Cs., Kelemen A., Regdon G. jr., Erős I.: Indirect methods for determination of the protective effects of coating films on the surface of crystals, *J. Therm. Anal. and Cal.* **68**, 613-627 (2002)
320. Bajdik, J.; **Pintye-Hódi, K.**; Regdon, G. jr.; Fazekas, P.; Szabó-Révész, P.; Erős, I.: The effect of storage on the behaviour of Eudragit NE free film, *J. Therm Anal. And Cal.* **73**, 607-613 (2003)
321. Bajdik, J., **Pintye-Hódi, K.**, Planinšek, O., Regdon, G. jr., Dreu, R., Srčič S., Erős, I.: Film coating as a method for enhancing the preparation of tablets from dimenhydrinate crystals, *Int. J. Pharm.* **269**, 393-401 (2004)
322. Bajdik, J., **Pintye-Hódi, K.**, Planinšek, O., Tüske, Zs., Tasič, Lj., Regdon, G. jr., Srčič S., Erős, I.: Surface treatment of indometacin agglomerates with Eudragit, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **30**, 381-388 (2004)
323. Marek, T., Süvegh, K., Zelkó, R., Regdon, G. jr., **Pintye-Hódi, K.**, Vértes, A.: The effect of plasticizer on the free volume in Metolose systems, *Material Science Forum*, **445-446**, 325-327 (2004)
324. Regdon, G., **Pintye-Hódi, K.**, Bajdik, J.: Study of physico-chemical properties of free polymer films, 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics, Pharmaceutical Technology, Florence, April 8-11, 2002
325. Regdon, G. jr., Kósa, A., Erős, I., **Pintye-Hódi, K.**: Changes of free films as the function of storage conditions, 5th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Ljubljana, September 25-27, 2003
326. Bolhuis, G. K., Lerk, C. F.: Comparative evaluation of excipients for direct compression I., *Pharm. Weekbl.*, **108**, 469-481 (1973)

327. Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., Zijlstra, C. F., De Boer, A. H.: Film formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tableting, *Pharm. Weekbl.* 110, 317-325 (1975)
328. Johansson, M. E., Nicklasson, M.: Influence of mixing time, particle size and colloidal silica on the surface coverage and lubrication of magnesium stearate, in Rubinstein, M. H.: *Pharmaceutical Technology: Tableting Technology*, Vol. 1., 43-50, Ellis Horwood Limited Publishers, Chichester, 1987
329. Waring, M. J., Sen, H., Forrester, J. W., Salmon, R.: Instrumented and computer-interfaced single-punch tablet press for the rapid evaluation of compression and lubrication behaviour, in Rubinstein, M. H.: *Pharmaceutical Technology: Tableting Technology*, Vol. 1., 120-125, Ellis Horwood Limited Publishers, Chichester, 1987
330. Bolhuis, G. K., Hölzer, A. W.: Lubricant sensitivity, in: Alderborn, G., Nyström, C.: *Pharmaceutical Powder Technology*, 517-560, Marcel Dekker, Inc., New York, 1995
331. Müller, B. W., Steffens, K. J., List, P. H.: Tribologische Gesetzmässigkeiten und Erkenntnisse in der Tablettentechnologie. *Pharm. Ind.* 44, 636- 640 (1982)
332. Ragnarsson, G., Hölzer, A. W., Sjörgen, J.: Influence of mixing time and colloidal silica on the lubricating properties of magnesium stearate. *Int. J. Pharm.* 3, 127- 131 (1979)
333. Johansson, M. E.: Granular magnesium stearate as a lubricant in tablet formulations. *Int. J. Pharm.*, 21, 307- 315 (1984);
334. Johansson, M. E.: Influence of the granulation technique and starting material properties on the lubricating effect of granular magnesium stearate. *J. Pharm. Pharmacol.* 37, 681-685 (1985);
335. Johansson, M. E.: The effect of scaling-up of the mixing process on the lubricating effect of powdered and granular magnesium stearate. *Acta Pharm. Technol.* 32, 39- 42 (1986)
336. Hölzer, A. W., Sjörgen, J.: Friction coefficients of tablet masses. *Int. J. Pharm.* 7, 269- 277 (1981)
337. Bos, C. E.: *Tropical Tablets. The development of tablet formulations for use in tropical countries*, 51-66, AVEBE, Veendam, 1990
338. Lerk, C. F., Bolhuis, G. K.: Interaktion of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients 1. Its effect on tableting. *Pharm. Acta Helv.* 52, 33-39 (1977)

339. **Pintye-Hódi, K.**, Tóth, I., Kata, M.: Investigation of the Formation of Magnesium Stearate Film by Energy Dispersive X-ray Microanalysis, *Pharm. Acta Helv.* 56, 320-324 (1981)
340. Szalay A., **Pintye-Hódi, K.**, Joó K., Erős, I.: Study of distribution of magnesium stearate with an energy dispersive X-ray fluorescence analyser, *Pharm Ind.* 66, 221-223(2004); XRF GLOBE 1/2004 www.testor.hu
341. Beretzky, Á., Joó, K., Erős, I., **Pintye-Hódi, K.**: Examination of homogeneity with X-ray beams, *Int. J. Pharm.* közlés alatt

MELLÉKLET

Intézeti fejlesztésű műszeres vizsgálatok

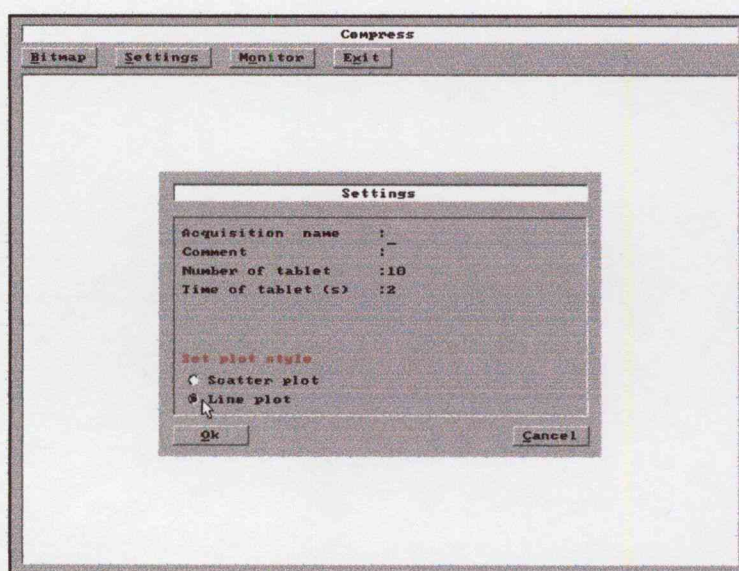
1. Préselhetőségi vizsgálatok

A szoftver minimálisan az alábbi számítógép konfigurációt igényli:

- IBM PC kompatibilis számítógép
- Színes VGA monitor és VGA kártya
- 500 kbyte konvencionális memória
- Microsoft kompatibilis egér

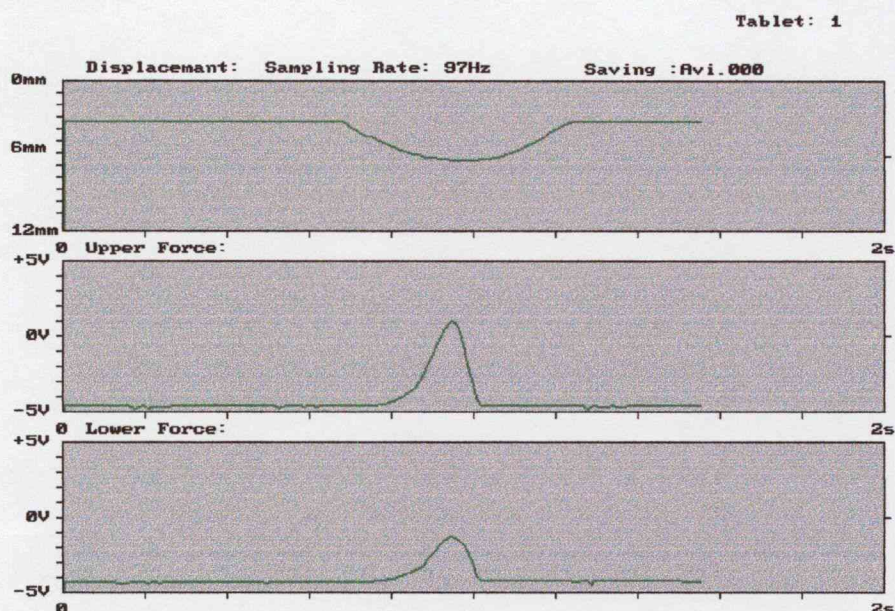
Az erőmérés a következőképpen történik:

A tablettázógépen elvégezzük a szükséges beállításokat. Ezt követően elindítjuk az erőmérő szoftvert a Measure gombbal (1. ábra).



1. ábra: A préselhetőségi mérés beállítása

A Settings menüpont kitöltése után a monitoron megjelenik három csatorna, és a Monitor gomb indításával megindulnak a jelek a csatornákon (2. ábra).

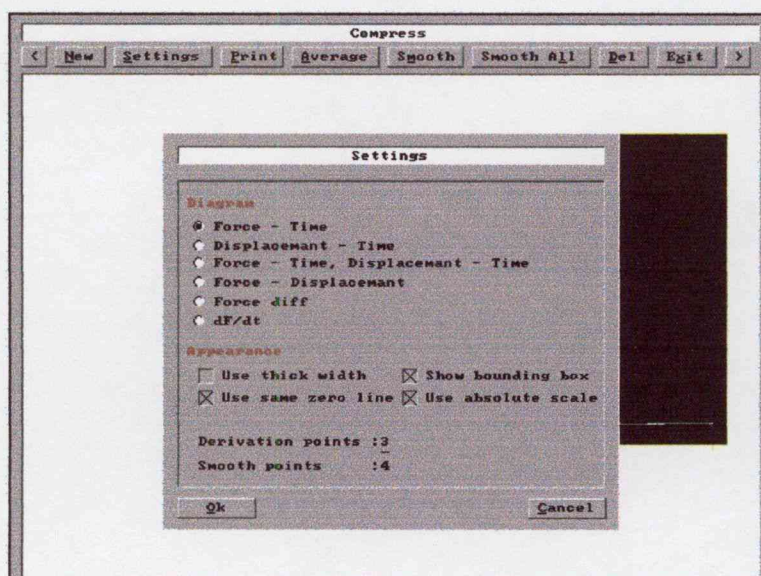


2: ábra A mérés folyamata

Felső csatorna: út-idő diagram, középső csatorna: felső bélyegző erő-idő görbéje, alsó csatorna: alsó bélyegző erő-idő görbéje

A felső csatornán az út-adóról, a középsőn a felső bélyegzőről, az alsón pedig az alsó bélyegzőről futnak a jelek. Nagyon fontos, hogy a három csatornáról érkező jelek szinkronban legyenek, hiszen csak így lehetséges a görbék további értékelése.

Az Analysis elindítása a háttértárolóba elmentett mérések „off line” feldolgozását teszi lehetővé, és a mérés alatt érkezett jeleket a szoftver grafikusán ábrázolja. A monitoron megjeleníthetők a kiválasztott erőgörbék, ill. a préselési folyamat fontosabb paramétereit (3. ábra).



3: ábra A kívánt erőgörbe kiválasztása

A menüből tehát ki lehet választani a kívánt préselési görbét, azt értékelni, ill. elemezni, valamint a jegyzőkönyvet kinyomtatni.

2. Mechanikai szilárdság vizsgálata

A DSZSZM-200 típusú törő-nyomó készülék *műszaki jellemzői*:

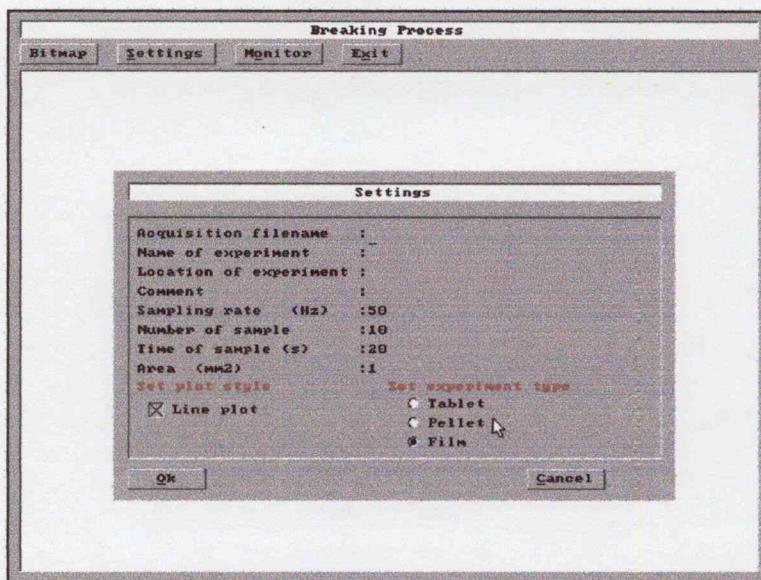
- Mérési tartomány: 0-200 N
- Kijelzés: 3 digit LED
- Nyomóidom sebessége: 20 mm/perc
- Kimenet: 0-5 V
- Érzékelő: UNICELL erőmérő cella (MIKI) 20 kg
- Pontosság: $\pm 0,5\% \pm 1$ digit
- Feszültség: 220 V 50 Hz
- Érintésvédelem: Földelt hálózati csatlakozójú védőföldelés
- Kalibrálás: C9B 20 kN típusú erőmérő cellával

Hardver feltételek:

- IBM PC kompatibilis számítógép
- Színes VGA monitor és VGA kártya
- 500 kbyte konvencionális memória
- Microsoft kompatibilis egér

A mérés menete a következő:

Elindítjuk a szoftvert a Measure gombbal. A Settings menüpontban kiválasztjuk a kívánt mérést (tableta, pellet, film) (4. ábra).



4. ábra A deformációs vizsgálat méréséhez szükséges paraméterek beállítása

A megfelelő beállítás után a monitoron megjelenik két csatorna, és a Monitor gomb indításával megindulnak a jelek a csatornákon (5. ábra).



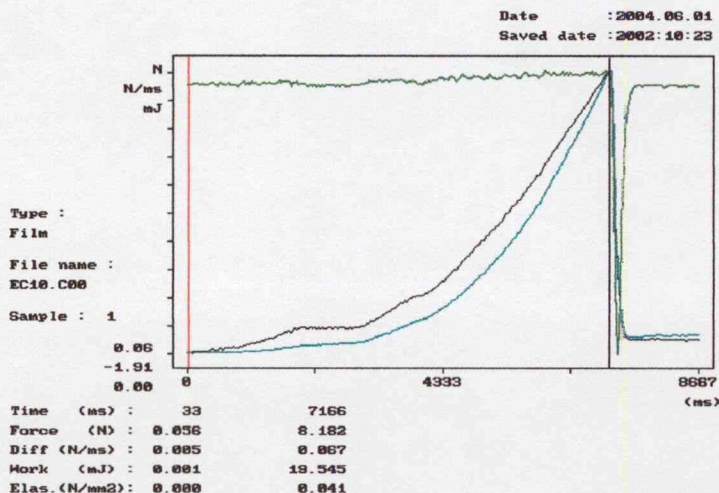
5. ábra A mérés folyamata (film deformációs folyamata)

Felső csatorna: a minta deformációját mutató erő-idő görbe.

Alsó csatorna: üres, egyelőre nem érkeznek jelek

A felső csatornán futnak a műszerből jövő erő-idő jelek. (Az alsó csatorna más jelek fogadására alkalmas, ennek a kiépítése folyamatban van.) Nagyon fontos a megfelelő mérési idő beállítása, hiszen csak így lehetséges a görbék további értékelése.

Az Analysis elindítása ez esetben is a háttértárolóba elmentett mérések „off line” feldolgozását teszi lehetővé, és a mérés alatt érkezett jeleket a szoftver grafikusán ábrázolja. A monitoron megjelenik az erő-idő görbe, ill. a deformációs folyamat fontosabb paramétereit (6. ábra).



6. ábra A mérési folyamat grafikus megjelenítése

A deformációs görbe mellett (fekete) a differenciál görbe (zöld) és az integrál görbe (kék) is látható. A differenciál görbe segít a töréspont értékének megadásában. Az a pont, ahol az erőváltozás sebessége 0, vagy negatív érték, a minta töréspontját jelenti. Tekintve azonban, hogy törés, vagy szakadás különböző idő alatt következhet be, fontos, hogy integráljuk a görbe alatti területet. Így meghatározható a minta deformációjára, ill. törésére/szakadására fordított munka is.

Az első oszlop a mérővonalhoz tartozó pillanatnyi értékeket tartalmazza. A következő oszlopok pedig a mintára jellemző maximális törési értékhez tartozó egyéb adatokat (l. a megfelelő mintáknál). A mérővonal segítségével ez esetben is analizálható a teljes deformációs folyamat. A mérési adatok pedig jegyzőkönyvben kinyomtathatók (l. megfelelő fejezet).

3. Duzzadási erő mérése

Hardver feltételek:

- IBM PC kompatibilis számítógép
- Színes VGA monitor és VGA kártya
- 500 kbyte konvencionális memória
- Microsoft kompatibilis egér

A program elindítása után a Measure gombra kattintva, majd a Settings menüpont beállítása után elindítjuk a mérést (7. ábra). A mérés folyamata egy tetszőleges billentyű lenyomásával bármikor megszakítható. A mérés folyamán folyamatos kijelzésre kerül a

- duzzadási erő pillanatnyi értéke
- kiindulási alaperő értéke
- az elmentett jelsorozat száma.

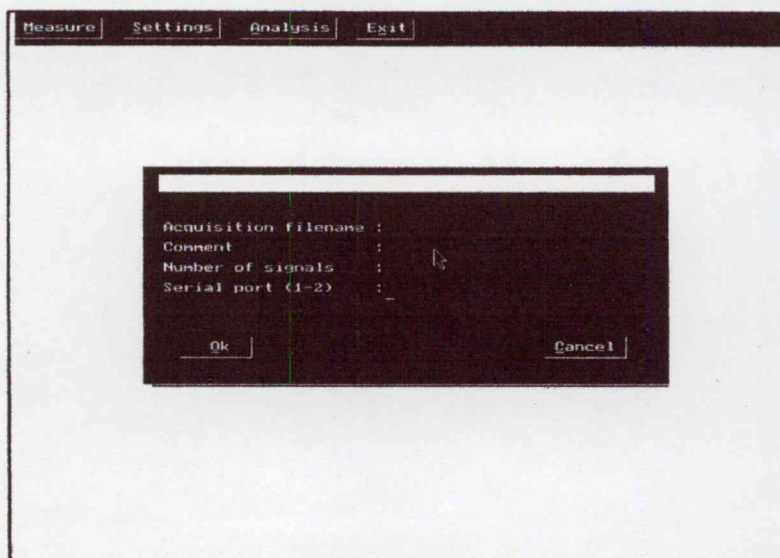


7. ábra A duzzadási erő mérésének a kezdete

A *Settings* menüpont szolgál a különböző beállítások elvégzésére (7. ábra).

Acquisition file name: a mérés során minden egyes jel külön fájlban kerül eltárolásra. Az itt beírt kiterjesztés nélküli névből generálja a szoftver azt a fájl nevet, amellyel az adott jel mentésre kerül (8. ábra).

A generálás menete: A szoftver a kiterjesztést számként kezeli. Minden egyes mentésnél ezt a számot inkrementálja.



8. ábra A duzzadási erő mérésének indítása

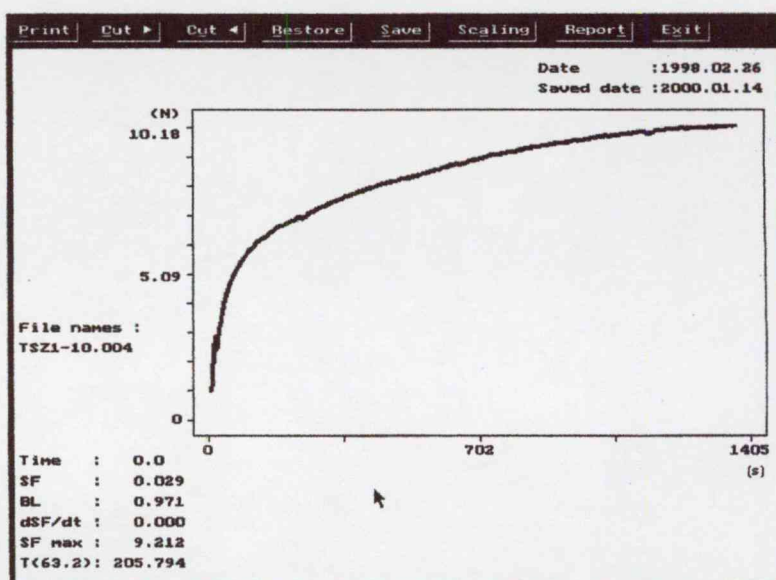
Comment: A méréshez opcionálisan kapcsolható megjegyzés. Hossza max. 25 karakter.

Number of signals: Az elmentési jelsorozatok száma.

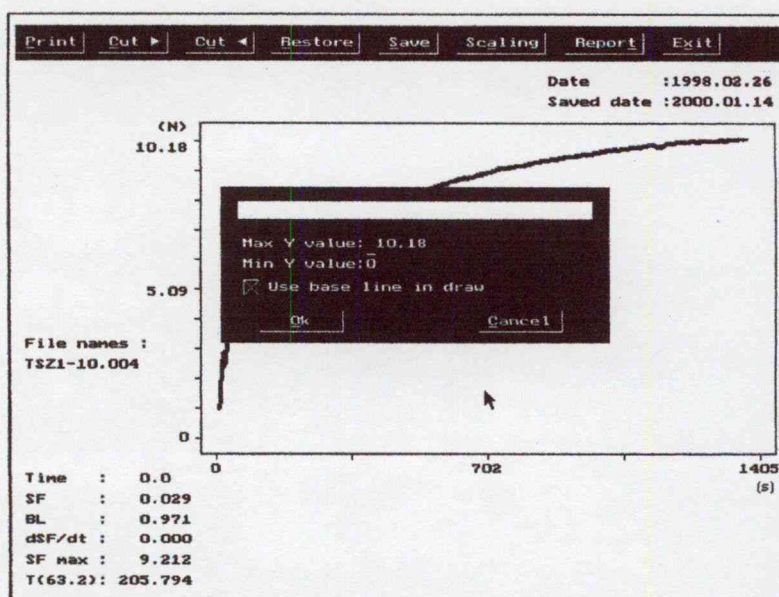
Serial port: Soros port száma. Ide csatlakozik a mérőberendezés.

A beállításokat az OK gomb lenyomásával érvényesítjük.

Az *Analysis* menüpont a háttértárolóba elmentett mérések „off line” feldolgozását teszi lehetővé. A jelet grafikusán ábrázolja a szoftver (9. ábra).



9. ábra A duzzadási erőgörbe megjelenítése



10. ábra A görbe kicsinyítése/nagyítása az x-y-tengelyek paraméterezésével

Lehetőségünk van arra, hogy a kurzorral (mérővonal) pontról pontra végigmenjünk a jelen. A kurzor pillanatnyi helyzetének megfelelően kijelzésre kerül a duzzadási erő (SF) és annak idő szerinti deriváltja (dSF/dt), az alapérték (BL), valamint a hozzájuk tartozó idő pillanatnyi értéke (Time), és a karakterisztikus duzzadási idő ($t_{63,2\%}$). Továbbá kijelzésre kerülnek még a jel azonosításához szükséges adatok is (fájl név, dátum).

Az egyes nyomógombok segítségével mód van a felesleges görbe-rész kivágására, a mentésre, a koordináta rendszer skálázására, a görbe elmentésére, a jegyzőkönyv kinyomtatására.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálásan gondolok **Dr. Kedvessy György** és **Dr. Selmeczi Béla** professzorokra, akik figyelmemet a tabletták előállítására és az ezzel kapcsolatos vizsgálatok felé terelték. Munkámat figyelemmel kísérték és támogatták.

Köszönetet mondok **Dr. Erős István** egyetemi tanárnak, a Gyógyszertechnológiai Intézet igazgatójának, aki segített és támogatott célkitűzéseim megvalósításában.

Megköszönöm közvetlen munkatársaim: **néhai Dr. Keresztes Anna**, **Dr. Révész Piroska**, **Dr. Miseta Mária**, **ifj. Dr. Kása Péter**, **ifj. Dr. Regdon Géza**, **Dr. Bajdik János**, a Tablettázó munkacsoport **asszisztensei**, valamennyi volt és jelenlegi **doktoranduszom**, **PhD-hallgatóm**, ill. **TDK-s hallgatóm** munkáját és áldozatkész segítségét, mellyel hozzájárultak disszertációm elkészítéséhez.