

Tabletiranje obloženih pelet - večnotne farmacevtske oblike

Tableting of coated pellets - multiple unit dosage forms

Ilija Ilić, Janez Kerč

Povzetek: Obložene pelete stisnjene v tableto predstavljajo večnotno farmacevtsko obliko, ki ima številne tehnološke in terapevtske prednosti pred enoenotnimi farmacevtskimi oblikami. Stiskanje obloženih pelet je tehnološko zahteven proces, saj mora obloga ohraniti svojo funkcionalnost, še posebej kadar gre za filmsko oblogo, ki zagotavlja prirejeno sproščanje. Za učinkovito tabletiranje obloženih pelet lahko uporabimo različne blažilne pomožne snovi, ki zmanjšajo ali v celoti preprečijo poškodbe obloge. Ključna je tudi izbira vrste obloge, saj imajo različni polimeri različne mehanske lastnosti, ki jih lahko izboljšamo z dodatkom mehčal. Na lastnosti večnotnih tablet lahko vplivajo še sila stiskanja, delež obloženih pelet v tabletni zmesi, peletno jedro (poroznost, trdnost), velikost pelet, debelina obloge in prisotnost dodatne zaščitne obloge. Izdelane večnotne tablete morajo izpolnjevati enake farmakopejske zahteve kot enoenotni sistemi, pri čemer sta najbolj kritični lastnosti dovolj visoka trdnost in dovolj nizka krušljivost tablet. Primeri iz literature kažejo, da je tabletiranje obloženih pelet zahteven, vendar obvladljiv proces.

Ključne besede: tabletiranje, obložene pelete, prirejeno sproščanje, večnotna farmacevtska oblika

Abstract: Tableting of coated pellets into multiple unit system represents a dosage form that has technological and therapeutical advantages over a single unit dosage form. Compression of coated pellets is a technologically demanding task, because the coating must preserve its functionality, especially in case of film coatings, that are used to modify the drug release. To effectively tablet coated pellets, different cushioning excipients can be used, that limit or completely prevent the damage to the coating. Type of coating used is also very important, because different polymers have different mechanical properties, which can be improved with the use of plasticizers. Properties of multiple unit tablets depend also on compression force, content of coated pellets in tableting blend, pellet core (porosity, hardness), size of pellets, thickness of the coating and presence of additional protective coating. Manufactured multiple unit tablets must comply with the same pharmacopeial tests as single unit dosage forms, the most critical parameters being suitably high hardness and low friability. Tableting of coated pellets is a challenging task that requires a person skilled in the art of tableting.

Keywords: tableting, coated pellets, modified release, multiple unit dosage form

1 Uvod

1.1 Večnotne farmacevtske oblike: kapsule in tablete

Večnotne farmacevtske oblike se običajno polnijo v kapsule. Glavna slabost so visoki stroški povezani s kapsuliranjem trdnih snovi, predvsem zaradi cene kapsul ter nizke hitrosti izdelave kapsul v primerjavi s tabletami. Dodatna slabost kapsul je, da jih ne moremo prelomiti kot tablete, kadar je to zaželeno (1). Zaradi značilne sferične oblike pelet in s tem povezano ureditvijo delcev ter omejitev v velikosti farmacevtske oblike, je največji možni odmerek pelet v kapsulah okrog 250 mg (2). Alternativno lahko pelete namesto polnjenja v kapsule tabletiramo. V tablete lahko tudi vgradimo več zdravilne učinkovine, saj so tablete velikega volumna za bolnike bolj sprejemljive kot velike kapsule (3). Pri tabletiranju pelet sta na voljo dva možna pristopa, in

sicer tabletiranje pelet skupaj z blažilnimi pomožnimi snovmi in tabletiranje samih pelet brez prisotnosti pomožnih snovi; izjema je antiadheziv, ki je v nizkih koncentracijah praktično vedno prisoten v zmesi za tabletiranje.

V literaturi najdemo relativno malo zapisov o komercialnih izdelkih večnotnih tablet stisnjenih iz obloženih pelet; dva takšna produkta sta Beloc® ZOK (4) in Antra MUPS® (5). V prvem primeru gre za podaljšano sproščanje metoprolola z namenom doseganja 24-urnega odmernega intervala. Farmacevtska oblika je tableta, stisnjena iz nekaj sto pelet, ki omogočajo sproščanje ničtega reda (ZOK: angl.: Zero Order Kinetics), kjer vsaka peleta predstavlja samostojni dostavni sistem (slika 1). Izdelek se pojavlja na različnih trgih pod različnimi imeni kot so Seloken® ZOK, Betaloc® ZOK in TOPROL-XL® (ZDA). Antra MUPS® je podoben izdelek, kjer je učinkovina inhibitor protonske črpalke omeprazol (MUPS: angl.: Multiple Unit Pellet System). Na trgu najdemo

tudi pripravke z esomeprazolom (Nexium®), orodisperzibilno tableto z lansoprazolom stisnjeno iz gastrorezistentnih mikropellet pod imenom Prevacid® ter podoben izdelek z podaljšanim sproščanjem teofilina Theo-Dur®.



Slika 1: Shematski prikaz večenojne farmacevtske oblike – tablete stisnjene iz obloženih pelet (4).

Figure 1: Scheme of multiple unit dosage form – tablet compressed of film coated pellets (4).

V farmaciji pelete definiramo kot majhne, okrogle ali skoraj okrogle delce z ozko porazdelitvijo velikosti, gladko površino, nizko krušljivostjo in nizko poroznostjo. Najpogosteje so velike med 0,5 in 1,5 mm, čeprav so načeloma možne tudi druge velikosti (6). Izdelamo jih z aglomeracijo finih praškastih delcev ali zrnč z uporabo primerne procesne opreme. Pelete so znane v farmacevtski industriji že več kot štiri desetletja, vendar pravi razmah doživijo konec 1970-tih let s prihodom tehnologije izdelave farmacevtskih oblik z nadzorovanim sproščanjem. Šele takrat se pravzaprav izkažejo številne prednosti pelet, kot gradnikov večenojnih farmacevtskih oblik, pred enoenotnimi farmacevtskimi oblikami (7).

Poznamo dve osnovni vrsti pelet in sicer ogrodne pelete in z učinkovino obložene pelete. Pri ogrodnih peletah je učinkovina enakomerno porazdeljena po celotnem volumnu pelete. Najpogosteje jih izdelujemo s sočasno aglomeracijo prahov učinkovine in pomožnih snovi. To lahko dosežemo z različnimi tehnološkimi postopki in sicer: iztiskanje in krogličenje, peletiranje z uporabo hitrovrtčnega mešalnika in uporabo tehnologije zvrtničenih plasti (rotorska komora). Z učinkovino obložene pelete pa so izdelane s procesom oblaganja (angl.: layering), kjer na nevtralnno peletno jedro nanese učinkovino, ki je potem enakomerno porazdeljena v oblogi. Proces oblaganja najpogosteje izvajamo s tehnologijo zvrtničenih plasti z uporabo komore z razprševanjem od spodaj (t.i. Wursterjeva komora – Glatt, GEA Niro/Aeromatic, Hüttlin Turbojet, Kugelcoater). Obe vrsti pelet lahko potem še filmsko oblagamo (7).

Načeloma lahko tabletiramo tako ogrodne, kot z učinkovino obložene in filmsko obložene pelete. Tudi z ogrodnimi peletami lahko dosežemo nadzorovano sproščanje, vendar se moramo ob njihovem tabletiranju vprašati o smiselnosti slednjega. Nekatere polimere, ki omogočijo nadzorovano sproščanje v ogrodnih peletah, je namreč mogoče stisniti že v obliki prahov in je vmesni korak tvorbe ogrodnih pelet včasih smiselno izpustiti. Tabletiranje ogrodnih pelet lahko ohrani prednosti večenojnih farmacevtskih oblik, če taka tableta razpade na osnovne delce. V nadaljevanju bomo govorili predvsem o tabletiranju filmsko obloženih pelet.

Za nastanek pelete morajo imeti omočeni prahovi določene lastnosti, ki jih omogoča t.i. pospeševalec krogličjenja. Takšna pomožna snov je mikrokristalna celuloza (MCC), ki je higroskopska, porozna in ima relativno visoko specifično površino (8). Po zadostnem omočenju postane plastična in omogoči nastanek pelete, zato je pravzaprav nujna sestavina pelet. Le z rotorsko komoro lahko izvedemo celoten proizvodni postopek v eni procesni napravi (7), zato naj bi bil ta postopek najbolj ekonomičen. Kljub temu se v industrijskem merilu bolj uporablja metoda iztiskanja in krogličjenja.

Pelete v kapsulah ali tabletah imajo številne terapevtske in tehnološke prednosti pred enoenotnimi oblikami. Gre za delce manjše od 2 mm, zato se v GIT obnašajo bolj podobno tekočinam in hitro zapuščajo želodec (9). V primerjavi s tabletami imajo pelete večje razmerje površine in volumna, kar lahko omogoči bolj nadzorovano sproščanje učinkovine, manjše nihanje plazemskih koncentracij in posledično boljšo absorpcijo in manjšo verjetnost pojavljanja neželenih učinkov (7). Pelete se enakomerno porazdelijo vzdolž gastrointestinalnega trakta (10), kar zmanjša nevarnost lokalnega draženja sluznice. Predstavljajo bolj varno izbiro oblike v prirejenim sproščanjem v primerjavi z enoenotnimi oblikami, še posebej kar se tiče morebitnih defektov ali poškodb farmacevtske oblike in s tem povezanega neželenega prehitrega sproščanja dela odmerka (angl.: dose dumping).

2 Prirejeno sproščanje in filmsko oblaganje

Pogosto želimo izdelati farmacevtsko obliko, katere sproščanje je časovno ali prostorsko pogojeno, saj lahko na ta način dosežemo določene prednosti pred farmacevtskimi oblikami s hitrim sproščanjem. Tipičen primer je učinkovina s kratkim razpolovnim časom, ki se jemlje za kronično terapijo, ima dobro absorpcijo in ugoden terapevtski indeks – takšna učinkovina je idealen kandidat za farmacevtsko obliko s podaljšanim sproščanjem (11). Takšna formulacija omogoča nadzorovanje hitrosti dovajanja zdravilne učinkovine, doseči je mogoče daljše vzdrževanje plazemske koncentracije v optimalnem terapevtskem območju, zato se lahko podaljša dozirni interval jemanja v primerjavi z obliko s hitrim sproščanjem, ter se s tem doseže boljše sodelovanje bolnika (11, 12).

Dobre kandidatke za prirejeno sproščanje so tudi učinkovine, ki so občutljive na želodčne pogoje (običajno v kislem mediju nestabilne učinkovine). Njihov razpad v želodcu zmanjšamo z izdelavo gastrorezistentne formulacije, ki omogoča zakasnjeno sproščanje. To je lahko nadzorovano bodisi časovno (začetek sproščanja po določenem času) ali prostorsko (začetek sproščanja po izstopu FO iz želodca, ko pride farmacevtska oblika v področje višje pH vrednosti) (11).

Ena od možnosti, za doseganje prirejenega sproščanja je filmsko oblaganje, ki je, zaradi njihove sferične oblike in majhne površine zelo primerna za pelete. Običajno kot tvorce obloge uporabljamo komercialne izdelke, torej koloidne raztopine ali še pogosteje suspenzije polimerov, ki upočasnijo sproščanje ali pa je njihovo raztapljanje pogojeno s pH vrednostjo okolja (11). Kemijsko gre za akrilne ali celulozne polimere in polivinil acetat, njihova uporaba je v glavnem v funkciji njihove vodotopnosti. Podaljšano sproščanje

dosegamo s filmskimi oblogami, ki so v vodi netopne (prehod učinkovine skozi pore v oblogi) ali pa v vodi nabrekajo (upočasnjena difuzija) (13). Gastrorezistentne obloge dosežemo s polimernimi filmi, ki so občutljivi na pH - v kislem so slabo topni, v alkalnem pa dobro topni. V ta namen se uporabljajo celulozni acetat ftalat, HPMC ftalat, HPMC acetat sukcinat, polivinil ftalat in še nekaj različnih kopolimerov metakrilne kisline (13, 14).

3 Tabletiranje obloženih pelet

Pelete ne predstavljajo samostojne farmacevtske oblike, temveč jih polnimo v kapsule ali stiskamo v tablete in izdelamo večnotno farmacevtsko obliko. V primeru tabletiranja morajo takšne pelete izpolnjevati določene pogoje, ki so enaki kot v primeru stiskanja prahov in zrnc. Dve nujni lastnosti za uspešno tabletiranje sta dobra pretočnost in dobra stisljivost tabletne zmesi (11, 15). Načeloma trdni delci, ki so okrogli in dovolj veliki, nimajo težav s pretočnostjo (16). Zato so tudi pelete s stališča dobrih pretočnih lastnosti neproblematične in nas bo v nadaljevanju bolj zanimala njihova deformacija in morebitne poškodbe v procesu tabletiranja.

Deformacija materiala zaradi vpliva zunanje sile je lahko dvojna: elastična ali plastična. Pri elastični deformaciji se material po obremenitvi vrne v začetno stanje, raztezek ali skrček pa je premosorazmeren z aplicirano silo. Pri plastični deformaciji material po prenehanju obremenitve ostane v deformiranem stanju. Običajno se snovi najprej deformirajo elastično, od neke mejne sile naprej pa plastično. V plastičnem delu deformacije lahko prihaja tudi do lomljenja delcev (16). V grobem lahko razdelimo materiale, ki jih tabletiramo v farmaciji, v dve skupini; i) materiali, ki se lomijo in ii) materiali, ki se plastično deformirajo. Določene pomožne snovi se obnašajo predvsem na en ali drug način, najpogosteje pa je mehanizem deformacije kombinacija plastične deformacije in lomljenja delcev, saj imamo pri tabletirni zmesi večkomponentni sistem, kjer se lastnosti komponent lahko močno razlikujejo (16). Kadar tabletiramo zmes materialov, kjer se nekatere snovi lomijo, druge pa plastično deformirajo, običajno prevladajo lastnosti plastičnega materiala (17). Torej, kadar tabletiramo pelete skupaj s pomožnimi snovmi, je smiselno, da so slednje čim bolj plastične, saj se bodo tako deformirale namesto pelet.

Že prej omenjena nujna sestavina pelet (MCC) tvori tablete pretežno s plastično deformacijo in tudi sicer velja za enega najbolj plastičnih materialov, ki jih farmacevtska industrija uporablja. Je pa po drugi strani njena deformacija časovno odvisna, zato višja hitrost tabletiranja rezultira v mehkih tabletah, kar je možno kompenzirati s povišanjem tlaka stiskanja. Pri visokih tlakih pa lahko pride do laminacije tablet. Optimalno je torej počasno tabletiranje pri nizkem tlaku, ker tako pridejo njene za tabletiranje ugodne lastnosti najbolj do izraza (16). Glede na to, da gre za glavno sestavino pelet, lahko smiselno sklepamo, da bo podobno veljalo tudi pri tabletiranju pelet.

3.1 Vpliv različnih dejavnikov na tabletiranje obloženih pelet

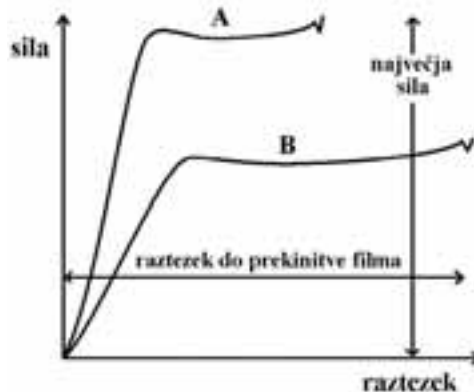
Prvi literaturni zapisi o tabletiranju obloženih delcev se pojavijo v začetku 1960-tih let, ko se pojavi patent, ki opisuje stiskanje tablet iz delcev, ki so površinsko obloženi z gastrorezistentno oblogo (18). Glavna začetna težava je v polimernih filmih, ki nimajo pravih

mehanskih lastnosti za tabletiranje. Šele razvoj filmov etil celuloze z visoko molekulsko maso omogoči tudi uspešno tabletiranje takšnih pelet brez lomljenja polimernega filma (19, 20). Že v tistem času se pojavi ideja o dodatku MCC kot blažilne pomožne snovi, ki omogoči nastanek tablete pri nižji sili in zmanjša mehansko povzročene poškodbe obloge med tabletiranjem (21).

3.1.1 Vpliv vrste polimerne obloge in mehčala

Za učinkovito prirejenost sproščanje mora nanešena obloga ohranjati določene lastnosti. Biti mora zvezna, brez razpok ter dovolj debela. Številni v farmaciji uporabljeni polimeri so krhki in lomljivi, zato jim dodajamo mehčala, ki znižajo temperaturo stekalstega prehoda polimera in povečajo fleksibilnost molekul filmske obloge. Slednje omogoča večjo deformacijo filma brez lomljenja. Mehčala pripomorejo tudi k temu, da med oblaganjem pride do zadostne koalescence po površini pelete in tvorbe zveznega filma. So običajna sestavina filmskih oblog in igrajo ključno vlogo pri njeni učinkovitosti; najpogosteje se uporabljajo propilen glikol, polietilen glikoli, ftalatni estri, citratni estri (predvsem trietil citrat), itd (13).

Ker mehčala spremenijo mehanske lastnosti obloge, je zelo pomembno, da te spremembe merimo in kvantificiramo, še posebej kadar oblaganju pelet sledi njihovo stiskanje. Ena od pogostejih uporabljenih metod za določanje mehanske lastnosti obloge je merjenje natezne trdnosti obloge (slika 3) (13).



Slika 2: Primer profilov natezne trdnosti filmske obloge: A – brez mehčala; B – z mehčalom.

Figure 2: Example of stress-strain profiles of film coating: A – without plasticizer; B – with plasticizer.

Želimo si oblogo, ki se ob mehanski obremenitvi čim kasneje deformira, kadar pa do deformacije pride, naj se obloga plastično razteguje, ne pa lomi. Stanjšanje filmske obloge je boljše kot pa njena prekinitev. Mehanske lastnosti obloge so odvisne od fizikalnih lastnosti samega polimera, ki pa jih lahko tudi izboljšamo. Pri tem ima odločilno vlogo vrsta in količina dodanega mehčala, več ko ga dodamo, bolj lahko oblogo deformiramo, preden izgubi svojo zveznost in funkcijo (13). V optimalnih pogojih se lahko mehanske lastnosti (raztezek do prekinitve filma) zaradi dodatka mehčala povečajo za faktor sto (22). Visoka količina mehčala (30% in več) lahko povzroči težave z adhezivnostjo in lepljivostjo filmske obloge (23, 24). Nekateri raziskovalci ugotavljajo,

Preglednica 1: Osnovni podatki o nekaterih pogosto uporabljenih polimernih oblogah v farmaciji (27–31).

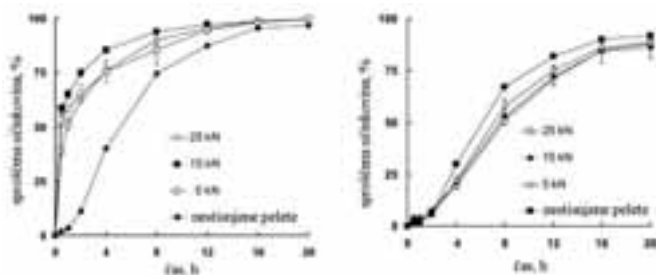
Table 1: Basic information about some commonly used polymeric coatings in pharmacy (27–31).

Zaščiteno ime	Oznaka	Vrsta polimera	Namen uporabe
Kollicoat®	SR	polivinilacetat	podaljšano sproščanje
	MAE	akrilni polimer	gastrorezistenca
	EMM	akrilni polimer	podaljšano sproščanje
	IR, Protect	polivinilalkohol-PEG kopolimer	zaščita
Eudragit®	L, S, FS	akrilni polimer	gastrorezistenca
	RL, RS, NE, NM	akrilni polimer	podaljšano sproščanje
	E	akrilni polimer	zaščita
Sureteric®	/	polivinilacetat ftalat	gastrorezistenca
Surelease®	/	etil celuloza	podaljšano sproščanje, zaščita
Pharmacoat®	603, 606, 615	HPMC	zaščita
HPMCP®	HP	HPMC ftalat	gastrorezistenca
Aqoat®	LF, MF, HF, LG, MG, HG	acetat sukcinat	gastrorezistenca
Aquacoat®	CPD	celuloza acetat ftalat	gastrorezistenca
	ECD 30	etil celuloza	podaljšano sproščanje, zaščita

da tabletiranje obloženih delcev zahteva oblogo, katera se raztegne za najmanj 75% preden pride do njene prekinitve (25).

Polimeri, ki se uporabljajo za filmsko oblaganje v farmaciji, lahko v grobem razdelimo v dve veliki skupini: celulozni polimeri in akrilni polimeri. Glavni celulozni polimer za podaljšano sproščanje je etil celuloza, npr. Surelease® ali Aquacoat® (22). Akrilne polimere poznamo pod zaščitenima imenoma Kollicoat® in Eudragit®. V primerjavi s celuloznimi oblogami veljajo akrilni polimeri za bolj gibljive in zato naj bi bili bolj primerni za oblaganje pelet, ki jih bomo stiskali v tablete (22, 26).

Vpliv dodatka mehčala na sproščanje so proučevali na primeru Kollicoata® SR 30 D, ki se uporablja za podaljšanje sproščanja. V odsotnosti mehčala je sproščanje po tabletiranju zaradi prekinjene obloge hitreje kot iz samih pelet. Ob dodatku 10 m/m % trietil citrata pa se sproščanje obloženih pelet s tabletiranjem le minimalno spremeni v primerjavi z nestisnjenimi peletami (slika 3). Do tega pride zaradi bistveno izboljšanih mehanskih lastnosti obloge po dodatku mehčala (22).



Slika 3: Vpliv mehčala na učinkovitost obloge za podaljšano sproščanje: levo - Kollicoat® SR 30 D brez mehčala; desno - Kollicoat® SR 30 D z mehčalom (22).

Figure 3: Influence of plasticizer on efficacy of sustained release coating: left - Kollicoat® SR 30 D without plasticizer; right - Kollicoat® SR 30 D with plasticizer (22).

V raziskavi so proučevali tudi nekatere druge vrste akrilnih polimerov kot sta Kollicoat® MAE 30 DP in Kollicoat® EMM 30 D. Pri MAE 30 DP so ugotovili, da gastrorezistentna obloga ne ohrani svoje funkcionalnosti med tabletiranjem, tudi ob prisotnosti 10 m/m % trietil citrata. Slabe mehanske lastnosti so izboljšali z dodatkom polimera za podaljšano sproščanje EMM 30 D, ki ima boljše mehanske lastnosti. Ustrezne profile sproščanja so dosegli s filmsko oblogo, ki je zmes MAE 30 DP / EMM 30 D v razmerju 70:30 in vsebuje 10 m/m % trietil citrata. Tablete stisnjene iz pelet obložene s takšno filmsko oblogo imajo enak profil sproščanja kot nestisnjene pelete (22).

Kombiniranje več različnih polimerov za filmsko oblaganje se v literaturi pogosto pojavlja kot način izboljševanja slabih mehanskih lastnosti določenih polimerov. Sproščanje učinkovine se iz gastrorezistentne obloge v kislem mediju zmanjša iz približno 28% na 4%, če Eudragitu® L dodajo Eudragit® NE v masnem razmerju 1:1 (farmakopejska zahteva je največ 10% sproščene učinkovine). Eudragit® NE ima boljše mehanske lastnosti, ki so jih potrdili tudi z meritvami natezne trdnosti, kjer se raztezek zmesi polimerov poveča več kot 20-krat v primerjavi s samim Eudragitom® L (32). Tudi manjši dodatki Eudragit® NE lahko zagotovijo ustreznost gastrorezistence pri stiskanju pelet obloženih z Eudragit® L polimerom. V raziskavi, kjer so stiskali obložene mikropelete so optimalne rezultate dosegli z razmerjem polimerov 9:1 v korist Eudragit® L. Vplivu stiskanja na sproščanje se v celoti niso mogli izogniti, vendar je bilo sproščanje v kislem mediju še vedno varno znotraj farmakopejsko zahtevanih 10 odstotkov (24).

3.1.2 Vpliv blažilnih pomožnih snovi

Idealna blažilna pomožna snov naj preprečuje neposreden stik med obloženimi delci oz. njihovo polimerno oblogo (33). Pri nizki obremenitvi naj se plastično deformira in/ali lomi, saj tako lahko zasede prazne prostore med peletami. Stik med delci blažilne snovi je tisti, ki naj drži tableto skupaj. Zmanjšati ali preprečevati mora segregacijo tabletno zmesi, kar je lahko posledica podobne gostote in velikosti delcev ali posebne oblike. Deformirati se mora pri nižjih mehanskih obremenitvah kot same pelete, omogočati mora nastanek dovolj trdnih tablet pri čim nižjih silah stiskanja, zagotavljati mora hitro razpadnost tablete in ne

sme vplivati na profil sproščanja pelet (33, 34). Slika 4 prikazuje delce blažilne pomožne snovi med obloženimi peletami.



Slika 4: Prelom tablete stisnjene iz zmesi obloženih pelet in blažilne pomožne snovi.

Figure 4: Cross-section of a tablet compressed of powder mixture of coated pellets and cushioning excipient.

Kot blažilne pomožne snovi pri tabletiranju pelet se lahko uporabljajo mikrokristalna celuloza, laktoza, manitol, polietilenglikoli (PEGi), voski (npr. parafinski vosek, voskasti maltodekstrin), različni granulati in še nekatere druge snovi (3, 22).

Pelete z bisakodilom, učinkovine z laksativnim delovanjem, obložene z gastrozistentno oblogo, so stiskali z različnimi blažilnimi pomožnimi snovmi. Glede na ohranjanje gastrozistentne funkcije filmske obloge se je kot najboljša blažilna pomožna snov izkaže Cellactose® (koprosesirana pomožna snov sestavljena iz 75% laktoze in 25% MCC), pred polietilenglikolom 6000, ki sintra in MCC (Avicel PH200), razlike med njimi pa niso zelo velike. Daleč najslabša blažilna snov je kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, za katerega je znano, da ima nizko plastičnost in se v procesu tabletiranja lomi (32). Pri tabletiranju zrn obloženih s filmsko oblogo, ki omogoča podaljšano sproščanje, se poškodbe filmske obloge večajo v naslednjem vrstnem redu: polietilenglikol 3350 < Avicel PH101 (MCC) < PVP XL (polivinilpirolidon) < laktoza < kalcijev hidrogenkarbonat dihidrat (35). Rezultati potrjujejo, da so poškodbe obloge manjše ob uporabi bolj mehkih in plastičnih blažilnih pomožnih snovi, v primerjavi z tršimi, lomljivimi in manj plastičnimi snovmi.

Ena glavnih težav, ki se pojavi pri tabletiranju pelet, kadar so prisotne še druge pomožne snovi, je segregacija tabletne zmesi. Pomožne snovi imajo manjšo velikost delcev in drugačno gostoto, zaradi česar se lahko znotraj serije pojavijo nihanja v masi in vsebnosti učinkovine (1). Pri tabletiranju gastrozistentnih pelet z bisakodilom, so ugotovili, da manjši delci blažilne snovi vodijo v bolj intenzivno segregacijo in večjo variabilnost tablet kot ob uporabi večjih blažilnih zrn (1). Nekoliko v nasprotju s tem so ugotovile Haubitz-a in sodelavcev, ki ugotovijo, da je segregacija zmesi manjša, če kot blažilno pomožno snov uporabijo Avicel PH101 (povprečna velikost 50 μm) v primerjavi s Cellactose® (povprečna velikost 200 μm) (36). V drugi raziskavi ugotovijo, da manjše granule MCC (povprečna velikost 194 μm) omogočijo izdelavo bolj homogenih tablet v primerjavi z večjimi granulami (povprečna velikost 1055 μm). Največjo homogenost ponovno omogoči Avicel PH101, razlog za to pa je njegova visoka

specifična površina in značilna oblika delcev, kar v tabletni zmesi omogoči nastanek prepletene ogrodja, ki preprečuje segregacijo pelet (37). Zaključimo lahko, da je segregacija manj izrazita, kadar s peletami kombiniramo blažilno pomožno snov, ki ima čim bolj podobno velikost delcev in gostoto s peletami, pa tudi kadar so pretočne lastnosti blažilne pomožne snovi čim slabše, ter tako kljub tendenci segregacije slednje ne dopuščajo.

Pomembno industrijsko vrednost imajo tudi raziskave o povečanju serij (angl.: scale-up), v katerih so poskuse z uporabo Avicela PH 200 kot blažilne snovi naredili z rotirko in tabletirko na udarec, ter v obeh primerih dobili po farmakopeji ustrezne tablete glede na enakomernost mase in vsebnosti. Rezultati dokazujejo, da je tehnologijo tabletiranja obloženih pelet možno prenesti v industrijsko merilo (1, 37).

Kot blažilne pomožne snovi je mogoče uporabiti tudi mehke snovi, kot so voski in drugi podobni materiali. Pelete z učinkovino diltiazem (antihipertenziv, zaviralec kalcijevih kanalčkov) obložene s filmsko oblogo za podaljšano sproščanje so zaščitili z delci iz parafinskega voska in voskastega maltodekstrina. Ugotovili so, da se voskasti blažilni delci ustrezno deformirajo namesto obloženih pelet, vendar hkrati močno podaljšajo čas razpadnosti tablete in sproščanje še dodatno upočasnijo. Bistven vpliv na razpadnost ima velikost blažilnih delcev, če so delci mehke blažilne snovi majhni, nastanejo tablete nizke poroznosti, v katere voda le počasi prodira in čas razpadnosti se ustrezno podaljša. Prepočasno razpadnost rešijo z nadomestitvijo maltodekstrina z zmesjo koruznega voska in natrijevega karboksimetilškroba, ki se uporablja kot razgrajevalo. Z uporabo takšne blažilne snovi dosežejo s stiskanjem obloženih pelet v tableto enak profil sproščanja kot pri nestisnjenih peletah (3).

Zanimiv primer najdemo v patentni literaturi, kjer so tableto stisnili iz treh različnih vrst pelet: i) z etil celulozo obloženih pelet, ki so vsebovale učinkovino; ii) deformabilnih mehkih pelet in iii) razgrajevalnih pelet. Deformabilne mehke pelete so sestavljene iz glicerilmonostearata, barijevega sulfata in MCC. Tabletiranje le v manjši meri spremeni profil sproščanja, za zagotavljanje ustrezne trdnosti in krušljivosti pa je potrebna vsaj 30 m/m % vsebnost deformabilnih pelet. Tudi razgrajevalne pelete se izkažejo kot učinkovite, saj so časi razpadnosti krajši od 2 minut (38). Podobne deformabilne mehke pelete sestavljene iz koruznega škroba, razgrajevala in mikrokristaliničnega voska (zmes tekočih in trdnih ogljikovodikov, kemijsko podobna struktura parafinu, le verige so razvejane). Pri tabletiranju pelet z oblogo za podaljšano sproščanje ugotovijo, da približno 40 m/m % blažilnih pelet skoraj popolnoma ohrani profil sproščanja diltiazema (39).

Težava z na tlak občutljivimi snovmi, kot so obložene pelete, je sicer širša. Obstajajo učinkovine, ki pri tabletiranju spremenijo (psevdo)polimorfno obliko, kot npr. indometacin ali teofilin monohidrat. Proces stiskanja je lahko problematičen tudi za makromolekule, ki jih lahko tak proces poškoduje in inaktivira. V zadnjih letih se je pojavil tudi popolnoma drugačen koncept tabletiranja takšnih snovi, t.i. mehko tabletiranje (angl.: soft tableting). Od blažilnih delcev običajno pričakujemo, da so bolj plastični od pelet in se bodo deformirali namesto pelet, medtem ko so pri mehkem tabletiranju zaželene čim bolj elastične blažilne pomožne snovi. Če se blažilna snov, ki se nahaja okoli obložene pelete, deformira elastično, se lokalni tlak porazdeli po večjem volumnu tablete, zato se na tlak občutljive snovi manj

deformirajo. Za zmanjšanje lokalnega tlaka na enem mestu so primerjali učinek elastičnih karagenanov z MCC, ki je tipična plastična blažilna pomožna snov. Uporaba karagenanov močno zmanjša poškodbe gastrorezistentne obloge pri tabletiranju pelet s teofilinom, kot bolj učinkovit se izkaže -karagenan, pred -karagenanom, oba pa sta boljša pri preprečevanju poškodb od Avicela PH101 (40).

3.1.3. Vpliv sile stiskanja in deleža vgrajenih pelet

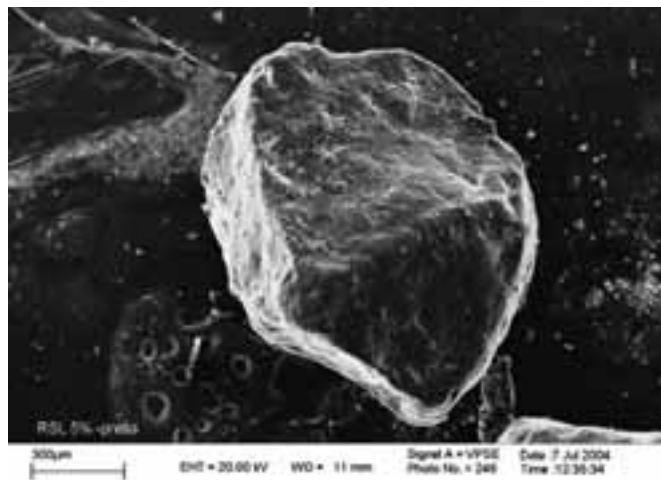
Vpliv sile stiskanja so proučevali preko vpliva na profil sproščanja, ki se spremeni takrat, kadar pri tabletiranju pride do poškodbe filma zaradi neposrednega stika pelet z od sebe tršo snovjo. To se lahko zgodi na površini tablete, kjer pelete prihajajo v stik s pečatom ali pa v notranjosti tablete, kjer pelete prihajajo v stik ena z drugo. Pri deležu pelet do 30 m/m % se deformacije obloge pojavljajo le na površini tablete, zaradi stika pelet s pečatom, višji delež pelet pa poveča poškodbe obloge zaradi stika med peletami (32, 34). Največji volumski delež pelet v zmesi, ob predpostavki, da so idealne sferične oblike, znaša 71%, zato višje deleže ni smiselno tabletirati, če želimo ohraniti njihovo obliko in funkcionalnost obloge (37). Delež pelet v zmesi za tabletiranje lahko močno vpliva na enakomernost mase in vsebnost, več literaturnih virov poroča o optimalnem deležu pelet med približno 30 in 70 m/m % (22, 32, 41). Nižji deleži pelet povečajo nihanja v masi in vsebnosti, višji pa povečajo možnost poškodb obloženih pelet zaradi neposrednega stika med peletami.

Gastrorezistentno obložene pelete z učinkovino piroksikam (nesteroidni antirevmatik) so tabletirali z uporabo voskastih blažilnih snovi. S faktorsko analizo so proučevali številne lastnosti tablet kot so trdnost, krušljivost, razpadnost in vpliv na sproščanje. Ugotovili so, da so trdnost, krušljivost in razpadnost tablet najbolj odvisni od razmerja pelet piroksikama in voskastih blažilnih snovi. Večji delež mehkih blažilnih delcev vodi v manjšo trdnost in krušljivost ter počasnejši razpad farmacevtske oblike (41).

Stiskanje gastrorezistentnih mikropelet (premer približno 300 μm) z učinkovino lansoprazol so proučevali z uporabo manitola kot glavne blažilne pomožne snovi. Namen je bil izdelava realne orodisperzibilne večnotne tablete, raziskava pa je rezultirala v več objavah in podeljenem patentu (24, 42, 43, 44). Preizkusili so tri različne deleže mikropelet (37,5; 47,4 in 64,3 m/m %), kot najboljši se izkaže srednji delež mikropelet. Pri nizki vsebnosti mikropelet je problematičen dolg razpadni čas, pri visoki vsebnosti pa nizka trdnost in povečano sproščanje v kislem mediju, zaradi izgube gastrorezistence kot posledice poškodovane obloge. Pri proučevanju vpliva tlaka stiskanja v območju od 200 do 300 MPa pričakovano ugotovijo, da se trdnost s tlakom stiskanja povečuje, razpadni čas pa podaljšuje. V preiskovanem območju tlaka stiskanja ne opazijo razlik v profilih sproščanja iz stisnjenih tablet (43).

Vpliv sile stiskanja so proučevali tudi na gastrorezistentnih peletah, ki so vsebovale učinkovino bisakodil. Različne zmesi pelet in blažilnih snovi so tabletirali pri silah v razponu od 5 kN do 25 kN (premer pečata 10,0 mm). Ugotovili so le minimalen vpliv sile stiskanja na profil sproščanja. Pri deležu pelet 50 m/m % pride pri vseh uporabljenih blažilnih pomožnih snoveh in vseh silah stiskanja do izgube gastrorezistence. Bistveno večji vpliv kot sila stiskanja imata delež pelet in vrsta uporabljenega blažilne snovi (32). Tudi kombinacija MCC/polietilenglikol 4000/PVP XL omogoči nastanek tablet, katerih

sproščanje je neodvisno od sile stiskanja, se pa vseeno pojavi majhno odstopanje sproščanja v primerjavi z nestisnjenimi peletami, obloženimi z oblogo za podaljšano sproščanje. Slike elektronskega vrstičnega mikroskopa (slika 5) razkrijejo idealno plastično deformacijo pelet in ohranitev zvezne obloge. Majhno razliko v profilu sproščanja avtorji pripisujejo bodisi stanjšanju filmske obloge zaradi stiskanja ali pa povečanju specifične površine obloženih pelet zaradi plastične deformacije (23).



Slika 5: SEM slika plastično deformirane obložene pelete po stiskanju s silo 15 kN (32).

Figure 5: SEM picture of plastically deformed coated pellet after compression at 15 kN (32).

Tudi drugi raziskovalci so proučevali vpliv sile stiskanja na sproščanje pelet, stisnjenih v tablete. V primeru oblaganja pelet z etil celulozno oblogo so ugotovili ravno nasprotno in sicer, da stiskanje bistveno spremeni profil sproščanja. Pri višjih silah opazijo hitrejše sproščanje zaradi bolj poškodovane obloge. Tudi pri nizkih silah in visokem deležu mehčala (25%) ni mogoče preprečiti poškodb obloge in posledičnega vpliva na sproščanje (22).

Neodvisnost sproščanja učinkovine od sile stiskanja lahko pomeni, da že pri najnižjih silah stiskanja dosežemo maksimalne poškodbe filmske obloge. Možno je tudi, da uporabljeni pogoji (npr. vrsta in debelina obloge, delež mehčala, itd) niso dovolj diskriminatorni, da bi se pojavile razlike s povečanjem sile stiskanja, saj so nekatere druge raziskave (45, 46) pokazale pomemben vpliv sile stiskanja na zmanjšanje funkcionalnosti filmskih oblog.

3.1.4. Ostali vplivi

Na tabletiranje lahko vplivajo tudi lastnosti peletnega jedra. Ugotovili so, da se pri tabletiranju pelet učinkovina hitreje sprošča iz mehkih peletnih jeder, saj trda zaradi boljših mehanskih lastnosti lažje vzdrži tlake ob tabletiranju brez poškodb na oblogi (32). Pri bolj poroznih peletnih jedrih so tudi opazili večjo spremembo oblike pelet pri stiskanju, kot pri manj poroznih peletnih jedrih (45, 47). Kljub večji deformaciji, pa se profili sproščanja manj spremenijo pri bolj poroznih jedrih, v primerjavi z manj poroznimi (45). Najbolj smiselna se zdi uporablja trdih in hkrati poroznih peletnih jeder, čeprav sta si obe

lastnosti nekoliko nasprotujoči. Če tabletiramo manj porozna jedra, ki ne zagotavljajo ustrezne stisljivosti, lahko to kompenziramo z dodatkom zelo stisljivih pomožnih snovi.

Lomljenje filmske obloge lahko zmanjšamo tudi z dodatno zaščitno oblogo. Tabletiranje pelet obloženih s celulozno acetat butirat filmsko oblogo močno spremeni profile sproščanja pelet, saj je obloga preveč lomljiva. Vpliv tabletiranja na sproščanje se zmanjša ob nanosu dodatne HPMC zaščitne obloge (448). Podobna primera najdemo v patentni literaturi, kjer stiskajo gastrorezistentne pelete z inhibitorjema protonske črpalke. Z zaščitno HPMC oblogo dosežejo v primeru omeprazola 7% sproščanje v kislem, v primeru lansoprazola pa 5% sproščanje (zahteva: manj kot 10% sproščene učinkovine) (49, 50). Srečamo tudi primere, kjer se kot polimeri za dodatno zaščitno oblogo uporabljajo poletilenglikoli, najpogosteje PEG 6000 (51).

Na poškodbe etilcelulozne filmske obloge vpliva tudi velikost obloženih pelet. Manj poškodb so ugotovili pri manjših peletah (0,44 mm), kot pri večjih peletah (0,85 mm) (52). Profil sproščanja ob tabletiranju manjših pelet (0,6 mm) se spremeni manj kot ob tabletiranju večjih pelet (1,0 mm) (48). Tudi debelejša filmska obloga je bolj zaželeno pri tabletiranju pelet, saj lahko pelete z debelejšo oblogo bolj stisnemo, preden pride do izgube zveznosti filma. Debelejša obloga ima tudi večjo mehansko trdnost ter tako lažje absorbira aplicirano silo in ščiti obložene delce (2, 46, 48).

4 Trdnost in krušljivost tablet kot večnotne farmacevtske oblike

Tudi tablete kot večnotne farmacevtske oblike morajo izpolnjevati farmakopejske pogoje med katere štejemo: enakomernost mase, enakomernost vsebnosti, krušljivost, razpadnost in raztapljanje. Poleg nizke trdnosti lahko težavo povzroča tudi visoka krušljivost, ki pa jo lahko kompenziramo z uporabo višjih sil stiskanja ali dodatkom suhih veziv. Dejanske vrednosti trdnosti in krušljivosti najdemo v le redkih literaturnih virih. Vrednosti tudi zelo težko direktno primerjamo, saj gre običajno za različne filmske obloge, deleže pelet, blažilne pomožne snovi in sile stiskanja. V večini raziskav so stisnili tablete s trdnostjo od 50 do 193 N in krušljivostjo od 0,3 do 0,5 % (1, 23, 32, 37, 53). Fizikalne lastnosti tablet se še dodatno izboljšajo, če zmes blažilnih pomožnih snovi pred tabletiranjem granuliramo z zmesjo etanola in vode do nastanka zelo poroznega in rahlega granulata. Takrat pri sili stiskanja 10 kN dobijo tablete s trdnostjo 145 N, krušljivostjo 0,05 % in razpadnim časom 3 minute (23). Še posebej težavno je tabletiranje z mehкими blažilnimi snovmi (voskaste snovi), kjer je trdnost tablet neodvisna od sile stiskanja v območju od 10 do 30 kN (premer pečata 12,0 mm) in znaša skromnih 15 do 25 N. Po drugi strani, pa je krušljivost tablet odvisna od sile stiskanja in ob uporabi več kot 55% voskastih blažilnih delcev, znaša pri vseh silah stiskanja skoraj 0%. Razpadnost je bila neproblematična, saj so vse formulacije razpadle v manj kot 6 minutah (41).

Znani so tudi primeri stiskanja brez uporabe blažilnih pomožnih snovi, kjer se trdnost tablet iz obloženih pelet poveča v primerjavi z neobloženimi peletami. Do tega pride zaradi fuzije filmske obloge, ki v primerjavi s peletnim jedrom tvori močnejše vezi (54), kar pa s stališča razpadnosti in ohranitve nadzorovanega sproščanja obloge ni

zaželeno. Kljub izdelavi ustreznih tablet se moramo zavedati, da je tabletiranje obloženih pelet zahteven, vendar obvladljiv proces za strokovnjaka s področja tabletiranja.

5 Zaključek

Uspešnost stiskanja obloženih pelet v tablete je močno odvisna od več dejavnikov. Ena najbolj bistvenih lastnosti filmske obloge je njena mehanska odpornost. S krhkimi polimeri bomo imeli pri tabletiranju več težav kot s tistimi, ki se raztegujejo in plastično deformirajo brez lomljenja. Priporočena je uporaba akrilnih polimerov saj so bolj fleksibilni v primerjavi s celulozni polimeri, ki so bolj krhki. Uporaba mehčala je zaželena za izboljšanje mehanskih lastnosti obloge, vendar se pri visokih deležih lahko pojavijo težave s funkcionalnostjo obloge ali aglomeracijo med procesom oblaganja. Debelejše obloge so bolj zaželeno pri tabletiranju filmsko obloženih pelet, saj se težje deformira ali pretrga v primerjavi s tanko oblogo.

Deformacijo pelet lahko zmanjšamo tudi z dodatkom blažilnih pomožnih snovi, ki pa naj bodo bolj plastične od pelet. Tako se bodo pri tabletiranju delci blažilne snovi lomili in plastično deformirali ter tako zasedli prostore med peletami. Tako so možnosti za direktno stik med peletami zmanjšane, s tem tudi možnosti za izgubo funkcionalnosti filmske obloge. Alternativno lahko, kot blažilne pomožne snovi uporabimo elastične snovi, ki zmanjšajo lokalne tlake in ublažijo poškodbe filmskih oblog, ter tako izvedemo t.i. mehko tabletiranje.

Uspešnost stiskanja obloženih pelet v tablete je odvisna tudi od deleža pelet v zmesi. Višji delež pelet poveča možnost stika med peletami in poškodbo njihove obloge, ter vodi v tablete z nizko trdnostjo. Po drugi strani pa višji delež pelet izboljša enakomernost mase in enakomernost vsebnosti pri tabletiranju. V večini primerov se izkaže približno 40 – 60 m/m % pelet v zmesi kot najboljši kompromis.

Tabletiranje obloženih pelet je smiselno pri čimnižjih silah stiskanja, saj bodo takrat funkcionalne poškodbe obloge najmanjše, vendar se lahko pri zelo nizkih silah stiskanja soočimo z nizko trdnostjo in visoko krušljivostjo tablet.

6 Literatura

1. Beckert TE, Lehmann K, Schmidt PC. Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets: uniformity of dosage units. *Powder Technol* 1998; 96: 248–254.
2. Bérchard SR, Leroux JC. Coated pelletized dosage form: effect of compaction on drug release. *Drug Dev Ind Pharm* 1992; 18: 1927–1944.
3. Vergote GJ, Kiekens F, Vervae C, Remon JP. Wax beads as cushioning agents during the compression of coated diltiazem pellets. *Eur J Pharm Sci* 2002; 17: 145–151.
4. Sandberg A, Ragnarsson G, Jonsson UE, Sjögren J. Design of a New Multiple-Unit Controlled-Release Formulation of Metoprolol - Metoprolol CR. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33, Supplement 1: 3–7.
5. Petersen KU, Schmutzler W. Proton pump inhibitors. Active substance release from different preparations. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1999; 139: 64–65.
6. Ghebre-Sellassie I. Pellets: A general overview. v: Ghebre-Sellassie I. *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Marcel Dekker, New York, 1989: 1-13.
7. Ghebre-Sellassie I, Knoch A. Pelletization Techniques. v: Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd Edition*, Informa Healthcare, New York, 2007: 2651-2663.

8. Sonaglio D, Bataille B, Ortigosa C, Jacob M. Factorial design in the feasibility of producing Microcel MC 101 pellets by extrusion/spheronisation. *Int J Pharm* 1995; 115: 53–60.
9. Clarke GM, Newton JM, Short MB. Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density. *Int J Pharm* 1995; 114: 1–11.
10. Lundqvist ČEK, Podczeck F, Newton JM. Influence of disintegrant type and proportion on the properties of tablets produced from mixtures of pellets. *Int J Pharm* 1997; 147: 95–107.
11. Singh SK, Naini V. Dosage Forms: Non-Parenterals. v: Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd Edition*, Informa Healthcare, New York, 2007: 988-992.
12. Chien YW, Lin S. Drug Delivery: Controlled Release. v: Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd Edition*, Informa Healthcare, New York, 2007: 1082.
13. Felton LA. Film Coating of Oral Solid Dosage Forms. v: Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd Edition*, Informa Healthcare, New York, 2007: 1729-1737.
14. Dimnik A, Kerč J. Gastrorezistentne obloge za trdne farmacevtske oblike. *Farm Vestn* 2004; 55: 35–42.
15. Carstensen JT. *Advanced Pharmaceutical Solids*, Marcel Dekker, New York, 2001: 387-426.
16. Bogda MJ. Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting. v: Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd Edition*, Informa Healthcare, New York, 2007: 3611-3614.
17. Srčić S, Dreu R. Vaje iz Industrijske farmacije. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2005: 31-39.
18. Hermelin VM. Timed release pharmaceutical preparations and method of making the same. U.S. patent 3,115,441, 1963.
19. Hsiao CH. Sustained release quinidine dosage form. U.S. patent 4,634,587, 1987.
20. Hsiao CH, Chou T. Controlled release potassium chloride. U.S. patent 4,863,743, 1989.
21. Hsiao CH. Aspirin tablet. U.S. patent 4,555,399, 1985.
22. Dashevsky A, Kolter K, Bodmeier R. Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions. *Int J Pharm* 2004; 279: 19–26.
23. Abbaspour MR, Sadeghi F, Afrasiabi Garekani H. Design and study of ibuprofen disintegrating sustained-release tablets comprising coated pellets. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 68: 747–759.
24. Shimizu T, Nakano Y, Morimoto S, Tabata T, Hamaguchi N, Igari Y. Formulation Study for Lansoprazole Fast-disintegrating Tablet. I. Effect of Compression on Dissolution Behavior. *Chem Pharm Bull* 2003; 51: 942–947.
25. Lehmann K. Chemistry and application properties of polymethacrylate coating systems. v: McGinity JW. *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*, Marcel Dekker, New York, 1997: 101–176.
26. Bodmeier R, Paeratakul O. Mechanical properties of dry and wet cellulosic and acrylic polymer films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions. *Pharm Res* 1994; 11: 882–888.
27. <http://www.pharma-solutions.basf.com/coatings.aspx>, dostopano: maj, 2009.
28. <http://www.pharma-polymers.com/pharmapolymers/en/eudragit/>, dostopano: maj, 2009.
29. <http://www.colorcon.com/products/coatings>, dostopano: maj, 2009.
30. <http://www.metolose.jp/e/pharmaceutical/index.shtml>, dostopano: maj, 2009.
31. <http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceuticals/tabid/500/Default.aspx>, dostopano: maj, 2009.
32. Beckert TE, Lehmann K, Schmidt PC. Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets. *Int J Pharm* 1996; 143: 13–23.
33. Bodmeier R. Tableting of coated pellets. *Eur J Pharm Biopharm* 1997; 43: 1–8.
34. Aulton ME, Dyer AM, Khan KA. The strength and compaction of millispheres. *Drug Dev Ind Pharm* 1994; 20: 3069–3104.
35. Torrado JJ, Augsburg LL. Effect of different excipients on the tableting of coated particles. *Int J Pharm* 1994; 106: 149–155.
36. Haubitz H, Mehnert W, Frömming K-H. Preparation of teophylline multiple units tablets. *Pharm Ind* 1996; 58: 83–86.
37. Wagner KG, Krumme M, Schmidt PC. Investigation of the pellet-distribution in single tablet via image analysis. *Eur J Pharm Biopharm* 1999; 47: 79–85.
38. Newton JM. Preparation of tablets comprising a combination of active pellets, deformable pellets and disintegrating pellets. PCT WO 97/25029, 1997.
39. Remon JP. Cushioning wax beads for making solid shaped articles. U.S. patent 6,923,984, 2005.
40. Picker KM. »Soft Tableting«: A New Concept to Tablet Pressure-Sensitive Materials. *Pharm Dev Technol* 2004; 9: 107–121.
41. Debusse A, Vervaet C, Mangelings D, Remon JP. Compaction of enteric-coated pellets: influence of formulation and process parameters on tablet properties and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Sci* 2004; 22: 305–314.
42. Shimizu T, Kameoka N, Iki H, Tabata T, Hamaguchi N, Igari Y. Formulation Study for Lansoprazole Fast-disintegrating Tablet. II. Effect of Triethyl Citrate on the Quality of the Products. *Chem Pharm Bull* 2003; 51: 1029–1035.
43. Shimizu T, Sugaya M, Nakano Y, Izutsu D, Mizukami Y, Okochi K, Tabata T, Hamaguchi N, Igari Y. Formulation Study for Lansoprazole Fast-disintegrating Tablet. III. Design of Rapidly Disintegrating Tablets. *Chem Pharm Bull* 2003; 51: 1121–1127.
44. Shimizu T, Morimoto S, Tabata T. Orally disintegrating tablets. U.S. patent 6,328,994, 2001.
45. Tunón C, Grósjó J, Alderborn G. Effect of intragranular porosity on compression behaviour of and drug release from reservoir pellets. *Eur J Pharm Sci* 2003; 19: 333–344.
46. Lundqvist ČEK, Podczeck F, Newton JM. Compaction of, and drug release from, coated drug pellets mixed with other pellets. *Eur J Pharm Biopharm* 1998; 46: 369–379.
47. Johansson B, Alderborn G. Degree of pellet deformation during compaction and its relationship to the tensile strength of tablets formed of microcrystalline cellulose pellets. *Int J Pharm* 1996; 132: 207–220.
48. Haslam JL, Forbes AE, Rork GS, Pipkin TL, Slade DA, Khosravi D. Tableting of controlled release multiparticulates, the effect of millisphere size and protective overcoating. *Int J Pharm* 1998; 173: 233–242.
49. Depui H. Oral pharmaceutical dosage forms comprising a proton pump inhibitor and an antacid agent or alginate. PCT WO 97/25066, 1997.
50. Bergstrand PJA, Lövgren KI. Multiple unit pharmaceutical preparation containing proton pump inhibitor. EP 0 723 437, 1996.
51. Kumar P, Jain GK, Rampal A, Niithyanandam R, Ramakrishnan S, Raghuvanshi RS. Modified release, multiple unit drug delivery systems. PCT WO 03/103637, 2003.
52. Ragnarsson G, Sandberg A, Jonsson UE, Sjögren J. Development of a new controlled release metoprolol product. *Drug Dev Ind Pharm* 1987; 13: 1495–1509.
53. El-Mahdi IM, Deasy PB. Tableting of coated ketoprofen pellets. *J Microencapsul* 2000; 17: 133–144.
54. Maganti L, Çelik M. Compaction studies on pellets: II. Coated pellets. *Int J Pharm* 1994; 103: 55–67.