

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS NODAĻA

**BEZŪDENS KALCIJA HIDROGĒNFOSFĀTA
IZMANTOŠANA ZOPIKLONA TABLEŠU
RAŽOŠANĀ**

BAKALaura DARBS

Autors: Uģis Kūms

Stud. apl. uk12010

Darba vadītāja: Mg. Biol., Ulrika Beitnere

RĪGA 2015

ANOTĀCIJA

Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts ir plaši izmantota palīgviela, ko izmanto farmācijā, medicīnā un pārtikas ražošanā. Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts nodrošina zopiklona tablešu presēšanās spēju, bet tā fizikāli-tehnoloģiskās īpašības var ietekmēt tabletes mehānisko izturību un pašu tabletes ražošanas procesu.

Šajā darbā tika pētīta bezūdens kalcija hidrogēnfosfāta ietekme uz izplatītu nebenzodiazepīna klases miega līdzekli zopiklonu tablešu kvalitatīvajiem rādītājiem. Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāta kvalitatīvo rādītāju noteikšanai tika izmantotas metodes: mikroskopija, daļiņu lieluma sadalījuma noteikšana ar lāzerdifrakciju, sietu analīze, birstošu vielu tilpuma blīvuma noteikšana un vielas birstamības analīze. Zopiklona tablešu kodolu kvalitatīvo rādītāju noteikšanai izmantoja mehāniskās izturības noteikšanu un nobirzumu. Pētījumā tika atrasts jauns alternatīvs palīgvielu ražotājs.

Atslēgvārdi: Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts, zopiklons, tabletes, mehāniskā izturība.

ANNOTATION

Anhydrous calcium hydrogen phosphate is widely used excipient, which is used in pharmacy, medicine and in food production. Anhydrous calcium hydrogen phosphate provides extrusion capacity for tablets of zopiclone, but its' physically-technological qualities can influence mechanical strength of the tablet and tablets' production process.

In this research was studied the effect of anhydrous calcium hydrogen phosphate on widespread class non-benzodiazepine a sleep-inducing agent qualitative indicators of zopiclone tablets. To identify qualitative indicators for anhydrous calcium hydrogen phosphate were used following methods: the microscopy, determination of particle size distributions by laser diffraction, the sieve test, bulk density and tapped density of powders. To identify qualitative indicators for cores of zopiclone tablets was used mechanical strength and friability. In the research was found new alternative producer for excipients.

Key words: Anhydrous calcium hydrogen phosphate, zopiclone, tablets, mechanical strength.

SATURS

IEVADS	6
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	8
1.1. Tabletes	8
1.2. Tablešu veidi.....	8
1.2.1. Apvalkotas (pārklātas) tabletes	8
1.3. Tablešu pagatavošanas process.....	9
1.4. Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts	11
1.4.1. Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta fizikāli-ķīmiskās īpašības	11
1.5. Miega līdzekļi	12
1.5.1. Zopiklons.....	13
1.5.1.1. Farmakoloģiskās īpašības.....	14
1.5.1.2. Zopiklona biotransformācijas organismā	14
1.5.1.3. Zopiklona blakusparādības.....	15
2. MATERIĀLI UN METODES	17
2.1. Materiāli.....	17
2.1.1. Vielas.....	17
2.2. Metodes.....	17
2.2.1. Vielu un masu testēšanas iekārtas	17
2.2.1.1. Mikroskopija	17
2.2.1.2. Daļiņu lieluma sadalījuma noteikšana ar lāzerdifrakcijas metodi.....	18
2.2.1.3. Sietu analīze	19
2.2.1.4. Birstošu vielu tilpuma blīvuma noteikšana	20
2.2.1.5. Vielas birstamības analīze	22
2.2.2. Tablešu prese.....	23
2.2.3. Tablešu kodolu testēšanas iekārtas.....	25
2.2.3.1. Tablešu kodolu mehāniskās izturības noteikšana.....	25
2.2.3.2. Tablešu kodolu nobirzuma noteikšana	27
2.2.4. Tablešu kodolu pārklāšana	28
3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA.....	31
3.1. Zopiklona tablešu kodoli	31
3.2. Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta analīzes	31
3.3. Zopiklona tablešu kodolu placebo fizikāli-tehnoloģisko rādītāju novērtēšana.....	38
SECINĀJUMI.....	45

PATEICĪBA.....	46
LITERATŪRAS APSKATS.....	47
PIELIKUMI.....	52
1. <i>pielikums.</i> <u>Z</u> opiklona placebo tablešu kodolu Ø 7 mm (logo, Z5) 020514 un 030514 sēriju tabletēšanas režīmu (1 – 5) parametri.....	53
2. <i>pielikums.</i> Zopiklona placebo tablešu kodolu Ø 7 mm (logo, Z5) 010514 un 040514 sēriju tabletēšanas režīmu (1 – 5) parametri.....	54
3. <i>pielikums.</i> Zopiklona placebo tablešu kodolu Ø 6 mm (logo, Z5) 050514 un 060514 sēriju tabletēšanas režīmu (1 – 5) parametri.....	55

IEVADS

Pateicoties farmakoloģijas straujajai attīstībai, medicīnas praksē lietojamo zāļu līdzekļu arsenāls pēdējā laikā ir ļoti bagātinājies. Tai attīstoties, aug kvalitātes prasības, rodas jaunas tendences un tehnoloģijas ražošanas procesos. Medikamentu ražošana ir atbildības pilns process no idejas līdz gatavam produktam.

Izstrādājot tabletes gan izstrādes etapos, gan ražošanas procesos, tiek veiktas analīzes, lai noteiktu atbilstību kvalitātes prasībām. Tā kā būtiska nozīme ir ne tika aktīvai viela, bet arī palīgvielām, tad tieši tabletēšanas procesā var noteikt to piemērotību pēc tablešu kodolu mehāniskās izturības un nobirzuma analīzēm.

Latvijā viena no plašāk izmantotajiem miega līdzekļiem ir zopiklons. Tas ir ciklopirolonu atvasinājums, kas strukturāli atšķiras no benzodiazepīniem, bet ir piesaistīts šai grupai ar savu farmakoloģisko aktivitāti. Zopiklons spēj uzlabot miega kvalitāti, samazinot pamošanos skaitu naktīs.

Ir atrasts, ka zopiklonam apvalkoto tablešu ražošanā sistemātiski konstatēti sekojoši tablešu defekti: 1) logo zīme nav skaidri redzama uz gatavas produkcijas, 2) tablešu kodoliem (tabletes bez apvalka) ir zemi kvalitatīvie rādītāji nobirzuma un mehāniskās izturības noteikšanas testos.

Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts ir palīgviela, kas sastāda apmēram 90% no zopiklona tablešu kodolu sastāva, nodrošinot zopiklona tablešu kodolu mehānisko izturību. Bezūdens kalcija hidrogēnfosfātam jābūt labai birstamībai, vienmērīgam sadalījumam frakcijās, kā arī sablīvējošām īpašībām. Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts veido tablešu kodolus ar augstu mehānisko izturību, bet tā kvalitāte var atšķirties starp ražotājiem un pat starp viena ražotāja sērijām.

Tāpēc tika izvirzīta *hipotēze*: bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts no dažādiem ražotājiem, kā arī viena ražotāja dažādas sērijas var ietekmēt tablešu kodolu fizikāli-tehnoloģiskos parametrus.

Tika pasūtītas 4 dažādas bezūdens kalcija hidrogēnfosfāta sērijas no trim dažādiem ražotājiem. Katrai no sērijām tika veiktas vairākas analīzes: daļiņu izmēru un formu noteikšana, frakciju sastāvu, kristālu formas un izmēru noteikšana, birstamības un tilpuma blīvuma noteikšana, kā arī daļiņu sadalījumu frakcijās. Tika pagatavota zopiklona masa un apūderēta (pievienotas slīdvielas), tad presēta uz tablešu preses un iegūti tablešu kodoli. Iegūtajiem tablešu kodoliem tika noteikts - nobirzums un mehāniskā izturība.

Darba autors secina, ka dažādu ražotāju bezūdens kalcija hidrogēnfosfāta izmantošana ar vienādiem tabletēšanas parametriem ļauj iegūt tablešu kodolus ar dažādiem mehāniskās izturības rādītājiem. Pētījumā tika atrasts jauns alternatīvs palīgvielu ražotājs.

Darbs tika izstrādāts A/S „Grindeks” gatavo zāļu formu izstrādes nodaļā, un iegūtie rezultāti tiks izmantoti gatavās zāļu formas kvalitātes rādītāju uzlabošanai.

Darba mērķis

Šī darba mērķis ir noteikt bezūdens kalcija hidrogēnfosfāta ietekmi uz izplatītu nebenzodiazepīna klases miega līdzekļa zopiklona (INN: Zopiclone) tablešu kodolu kvalitatīvajiem rādītājiem.

Darba uzdevumi:

1. Veikt teorētisko analīzi par bezūdens kalcija hidrogēnfosfātu, zopiklonu un darbā izmantotajām metodēm.
2. Novērtēt dažādu ražotāju bezūdens kalcija hidrogēnfosfāta paraugus.
3. Noteikt iegūto bezūdens kalcija hidrogēnfosfāta fizikāli-tehnoloģiskās īpašības izmantojot sekojošas metodes: mikroskopija, fāzerdifrakcija, sietu analīze, tilpuma blīvums, birstamība.
4. Satabletēt zopiklona placebo tablešu kodolus uz tablešu preses.
5. Noteikt iegūto zopiklona placebo tablešu kodolu kvalitāti, izmantojot sekojošas metodes: mehāniskās izturības noteikšana un nobirzums.
6. Veikt iegūto datu analīzi un izdarīt secinājumus.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Tabletes

Farmaceutiskajā rūpniecībā, vairāk nekā 80% no aktīvajām substancēm tiek izgatavotas tablešu formā, jo tām ir priekšrocības salīdzinājumā ar citām zāļu formām.

Tabletes ir mūsdienīga zāļu forma, kas ļauj iegūt dozējamus perorāli lietojamus medikamentus un tās arvien vairāk tiek izvēlētas par zāļu formu jaunām zālēm. Tabletes satur vienu vai vairāku aktīvo vielu devu un, kuras iegūst ar piemērotu tehnoloģiju, nodrošinot mehāniskās un fizikāli-ķīmiskās īpašības (Jivraj M., *et al.*, 2000).

Tablešu sastāvā ir arī palīgvielas, kas palīdz iegūt viegli presējamu un dozējamu masu, nodrošinot tādu sastāvu, kas ļauj viegli aktīvai vielai izdalīties no tabletes. Tablešu sastāvā esošās palīgvielas pilda vairākas funkcijas, tās var iedalīt pildvielās, slīdvielās, saistvielās un irdinātājvielās. Liela nozīme ir palīgvielu multifunkcionālajām un fizikāli-ķīmiskajām īpašībām, jo tabletes iegūst aktīvo vielu sapresējot ar palīgvielām (Niazi S.K., 2004).

Tabletes parasti ir viengabalainu cietu cilindru formā, kuru apakšējā un augšējā virsma ir plakana vai izliekta, šķautnes var būt noslīpinātas. Sastopamas arī kapletes, tās ir trijstūrainas, četrstūrainas vai garenas cilindriskas formas tabletes. Tabletes var būt ar dalījuma līniju, uz to virsmām var būt simboli vai citi marķējumi. Galvenā atšķirība starp tablešu kodoliem un tabletēm ir tā, ka tabletes ir ar pārklājumu, bet kodoli ir bez pārklājuma (Ķīmenis A., *et al.*, 1964).

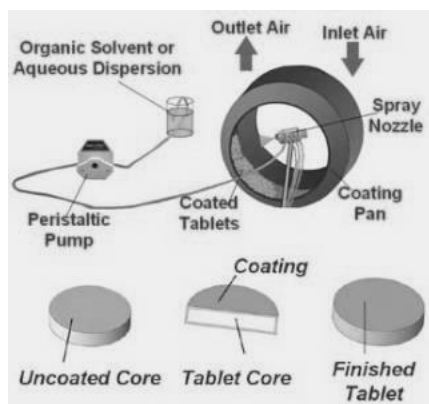
1.2. Tablešu veidi

Neapvalkotas (nepārklātas) tabletes var būt viena slāņa tabletes, kas iegūtas daļiņas presējot vienu reizi, vai daudzslāņu tabletes, kas sastāv no koncentriskiem vai paralēliem slāņiem, kas iegūti secīgi presējot dažādas sastāva daļiņas. Neapvalkotas (nepārklātas) tabletes atbilst vispārējai tablešu definīcijai. Lūzuma vietā, aplūkojot ar lupu, viena slāņa tabletēm redzama samērā viendabīga tekstūra, bet daudzslāņu tabletēm slāņaina tekstūra - bez pārklājuma pazīmēm (Chalterjee B., 2014).

1.2.1. Apvalkotas (pārklātas) tabletes

Apvalks cieto zāļu formu ražošanā ir nepieciešams, lai pasargātu vielas, kas atrodas tabletē no apkārtējās vides iedarbības: saules gaismas, mitruma, temperatūras.

Lai atbilstu konkrēta produkta kvalitātes prasībām, ir svarīgi ne tikai izvēlēties piemērotu pārklājumu, bet arī ir svarīgi optimizēt sarežģītos pārklāšanas procesus (1.attēls). Pārklājuma biezums parasti ir no 20-100 μm (Felton L.A., *et al.*, 2013).



1. attēls. Tablešu pārklāšanas process (Mendel Company, 2015)

Apvalkotas tabletes ir pārklātas ar vienu vai vairākiem slāņiem, apvalkam izmanto tādu vielu maisījumus kā dabīgos vai sintētiskos sveķus, līmes, želatīnu, neaktīvas un nešķīstošas pildvielas, cukurus, plastifikātorus, poliolus, vaskus, krāsvielas, aromatizētājus un citas vielas, kuru izmantošana ir atļauta medicīniskiem nolūkiem. Pārklājumu veidojošās vielas parasti uznes kā šķīdumu vai suspensiju, apstākļos, kad notiek šķīdinātāju iztvaikošana. Tādā veidā iegūst ļoti plānu plēvveida pārklājumu. Apvalkotām tabletēm ir gluda virsma, kura bieži vien ir nopolēta, var būt krāsaina; lūzuma vietā, aplūkojot ar lupu, redzams kodols (Cole G., *et al.*, 1995).

1.3. Tablešu pagatavošanas process

Tablešu pagatavošanas process ir ilgs un laikietilpīgs, tajā ietilpst vielu sijāšana, maisīšana, masas (aktīvās vielas un palīgvielu) presēšana un tablešu pārklāšana. Maisīšanai ir liela nozīme tablešu pagatavošanā, tās ilgums un izejvielu pievienošanas secība būtiski ietekmē šo procesu. Masai jābūt viendabīgai visos pagatavošanas procesa etapos. Sākumā tiek nosvērtas izejvielas nepieciešamajos daudzumos. Tās tiek izsijātas un samaisītas kopā tā, ka veidojas viendabīga masa. Kad masa ir viendabīga, to apūderē (slīdvielu pievienošana) ar palīgvielām, lai nodrošinātu nepieciešamās masas īpašības. Masas īpašību noteikšanai veic analīzes: tilpuma blīvumu, birstamību un sietu analīzi.

Šajā procesā svarīga nozīme ir aktīvās vielas un palīgvielu: daļiņu izmēriem, tilpuma blīvumam, birstamībai un citiem parametriem. Ir grūti iegūt kvalitatīvas tabletes, ja kāds no šiem parametriem nav atbilstošs (Bakar N.F., *et al.*, 2007).

Kad tablešu masai ir veiktas analīzes un uzrāda tehnoloģijai atbilstošas īpašības: ir birstoša, blīvējas un atbilstošs daļiņu sadalījums, tad to var tabletēt. Tabletēšanas procesā masa ar tablešu preses palīdzību tiek sapresēta iegūstot tablešu kodolus, kas ir cieti un var būt ar dažādām ģeometriskām formām. Tabletēšanas process sastāv no sekojošām operācijām: 1. dozēšanas, 2. presēšanas, 3. tablešu kodola izgrūšanas.

Tabletēšanas procesā var rasties dažādas problēmas. Problēma, kas pamanāma jau tabletēšanas sākumā ir tablešu kodolu svara svārstības, kuras rodas, ja masai nav tehnoloģijai atbilstoša birstamība. Tabletēšanas procesā tablešu masa neiebirst matricē (2. attēls) pietiekamā daudzumā un tiek iegūti tablešu kodoli ar nepietiekamu svaru (Sawicki W., *et al.*, 2009).

Tabletēšanas procesu var ietekmēt arī lipšana, tā rodas gadījumos, kad tablešu masa presēšanas procesā pielīp pie presinstrumenta (2. attēls). Parasti lipšana ir izteikta, kad tiek presēti tablešu kodoli ar logo (Sawicki W., *et al.*, 2009).



2. attēls. Tabletēšanas presinstrumenti (Multi-Tip Tablet Tooling, 2014)

Problēma, kas var izpausties tabletēšanas laikā, mainot presēšanas spiediena parametrus, ir *capping*. Tā rodas drīz pēc tablešu kodola izgrūšanas no matricē, gadījumos, ja tablešu masa nav pietiekami daudz sapresēta vai ir pārpresēta. *Capping* ir termins, ko lieto, lai aprakstītu tabletēšanas procesā tablešu slāņošanos. Ja regulējot presēšanas spiediena parametrus, *capping* saglabājas, tad tas norāda, ka tablešu masai nepiemīt labas sablīvēšanās īpašības (Sarkar S., *et al.*, 1983).

1.4. Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāts

Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāts ir plaši izmantota palīgviela, kas nodrošina zopiklona tablešu presēšanās spēju. Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāta fizikāli-tehnoloģiskās īpašības var ietekmēt tabletes mehānisko izturību un pašu tabletes ražošanas procesu (Lantz J.R., *et al.*, 1989).

Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāts ir no ūdens brīva kalcijs hidrogēnfosfāta dihidrāta forma. Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfātu iegūst kristalizējot vielas saturošu ūdens šķīdumu virs 100° C temperatūrā. Šī kalcijs hidrogēnfosfāta dihidrāta forma ir sastopama cieto audu patoloģiskā un normālā pārkaļķošanās procesā. Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāts plaši tiek lietots medicīniskajos kalcijs fosfāta cementos un farmācijā kā palīgviela (Dorozhkin S.V., 2007). Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfātam ir sastopami vairāki nosaukumi, no triju valstu farmakopejām: Calcii hydrogenophosphas anhydricus (EP); Anhydrous calcium hydrogen phosphate (BP); Dibasic calcium phosphate (USP). Citi sinonīmi: Calcium monohydrogen phosphate; Calcium orthophosphate; Dicalcium orthophosphate; Pārtikas palīgviela - E 341.

Molekulārā formula: CaHPO₄,

Molekulārā masa: 136,06,

CAS numurs: 7757-93-9 (EDQM., 2011).

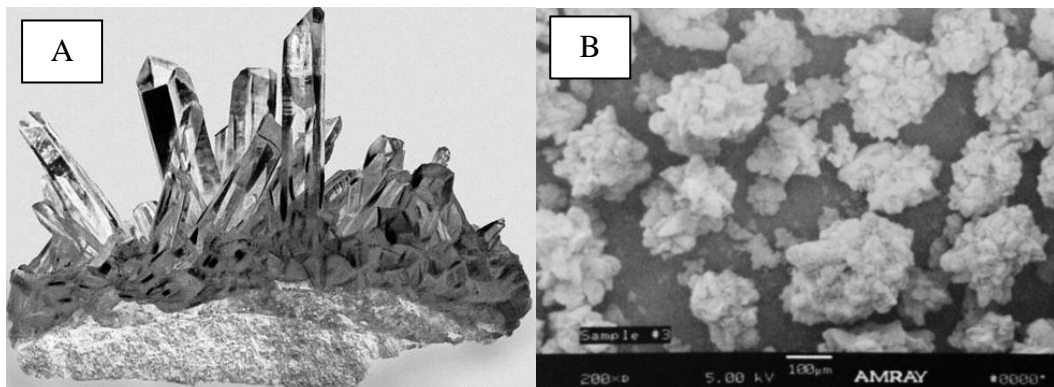
1.4.1. Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāta fizikāli-ķīmiskās īpašības

Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfātam piemīt laba presēšanas spēja, kas nodrošina mehāniski-izturīgus tablešu kodolu tabletēšanas procesā. Šo īpašību izmanto farmaceitiskajā ražošanā kur to lieto kā pildvielu tablešu ražošanā. Medicīnas praksē bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāts lieto perorālo zāļu formās kā kalcijs jonu avotu. Tas ietilpst zobu pastu un stomatoloģisku pulvēšanas līdzekļu sastāvā (Doldan C., *et al.*, 1995).

Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāts ir balts, ciets, sīki kristālisks pulveris, bez smakas. Kristāliem piemīt tricikliskā forma. Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāts ir praktiski nešķīstošs ūdenī un 96% etanolā, bet šķīst atšķaidītās skābēs. Tā pH: 5,1 (20% ūdens suspensijā). Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāts ir nehidroskopiska viela, paaugstinātā mitrumā nenotiek kalcijs hidrogēnfosfāta dihidrāta veidošanās (Takami K., *et al.*, 1996).

Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāta ražošana pamatojas ar ļoti tīras fosforskābes iedarbību uz kalcijs hidroksīdu (Ca(OH)₂), kam seko žāvēšanas process žāvēskapī. Ražošanā pielieto arī citas bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāta žāvēšanas metodes, kā piemēram, žāvēšana virstošā slāņā. Iegūtu produktu pakļauj frakcionētai sijāšanai. Izsijātais bezūdens kalcijs

hidrogēnfosfāts tiek disponēts tiešajai presēšanai (izmantojot specifisku tehnoloģiju), sīki kristālisko daļiņu - drūzu iegūšanai (3. attēls). Drūza (no vācu *Druse* — suka, birste) ir kristālu saaugums, kas izveidojies, kristāliem (ar vienu galu) pieaugot vienam pie otra (Rowe C., *et al.*, 2005).



3. attēls. (A) Drūza un (B) bezūdens kalcija hidrogēnfosfāta saaugušie kristāli (Rowe C., *et al.*, 2005)

1.5. Miega līdzekļi

Par miega līdzekļiem sauc vielas, kas cilvēkiem izraisa dabiskajam miegam līdzīgu stāvokli. Bezmiega gadījumā tie paātrina iemigšanu, palielina miega ilgumu un dziļumu. Bezmiegs, no kā cieš apmēram trešdaļa iedzīvotāju (1,5 reizes biežāk sievietes), ļoti bieži ir saistīts ar vispārēja rakstura saslimšanām, neiroloģiskām un psihiskām saslimšanām, ar ārējo apstākļu ietekmi, ka arī ar dažādu medikamentu lietošanu (Purviņš I., *et al.*, 2011). Miega līdzekļi iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu, tādēļ tie pieskaitāmi pie narkotiskā tipa vielām. Nelielās devās šiem līdzekļiem piemīt sedatīva (lat. *sedatio* – nomierināšana), vidējās devās – hipnotiska (gr. *hypnos* – miegs, iemidzinoša), bet lielās devās narkotiska iedarbība (Bennett P.N., *et al.*, 2003).

Jaunākos miega līdzekļus pēc to ķīmiskās uzbūves var iedalīt 4 grupās: barbitūrskābes atvasinājumos (barbiturātos), benzodiazepīna atvasinājumos (benzodiazepīnos), “benzodiazepīnu analogos” un dažādas ķīmiskas uzbūves preparātos (Advokat D.C., *et al.*, 2014).

1.5.1. Zopiklons

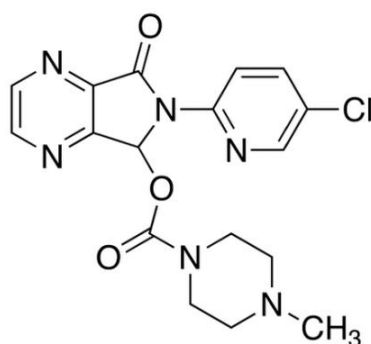
Pirmo reizi zopiklons tika izstrādāts un ieviests 1986. gadā, to ieviesa Francijas ķīmiski-farmaceutiskais uzņēmums “Ronas-Poulenc”, tagad tā ir daļa no “Sanofi-Aventis”, kas ir lielākais zopiklona ražotājs pasaulē.

Zopiklons ir ciklopirolu atvasinājums (4. attēls), kas ir piesaistīts “benzodiazepīnu analogu” grupai – ar benzodiazepīniem līdzīgu farmakoloģisko aktivitāti, bet nesaistīts (atšķiras) strukturāli. Zopiklons saistās ar smadzeņu benzodiazepīna receptoriem, bet to neatpazīst perifērie (nieru) benzodiazepīna receptori (Griffiths A.N. *et al.*, 1986). Zopiklons palielina normālu GABA transmisiju uz centrālo nervu sistēmu. Zopiklona farmakoloģiskās īpašības izraisa hlora jonu kanālu atvēršanu, iedarbojoties uz α (1, 2, 3 un 5) GABA-A apakšvienībām (Atack, J.R., 2004).

Zopiklons tieši uzlabo miega kvalitāti, samazina gan delta viļņus, gan lielas amplitūdas delta viļņus, palielinot zemas amplitūdas viļņus. Kognitīvas uzvedības terapija bija atzīta par labāko ārstējot bezmiegu ar zopiklonu. Konstatēts, ka tam ir ilgstoši pozitīvi efekti uz miega kvalitāti vismaz vienu gadu pēc terapijas (Sivertsen B., *et al.*, 2006).

Sākotnēji zopiklons tika radīts kā jauns benzodiazepīna uzlabojums. Vairākās analīzēs tika secināts, ka zopiklons praktiski nerada modrības un psihomotoros dabas traucējumus, kā arī to panes visas vecuma pacientu grupas (Noble S., *et al.*, 1998).

2005. gadā ASV Narkotiku apkarošanas administrācija zopiklonu pievienoja VI saraksta grupai, kā zāles ar atkarību izraisošām īpašībām, līdzīgas benzodiazepīniem (Holbrook A.M., *et al.*, 2000).



4. attēls. Zopiklona molekulārā struktūra (Noble S., *et al.*, 1998)

Zopiklona ķīmiskā formula: $C_{17}H_{17}ClN_6O_3$, molekulārā masa: 388,808 g/mol, terapeitiskā kategorija: hipnotisks aģents, ķīmiskais nosaukums ir 6-(5-hloropiridīn-2-il)-5-[4-metilpiperazīnkarboniloksi]-7-okso-5,6-dihidropirol[3,4-b]pirazīns. Pēc fizikāli-

ķīmiskajām īpašībām: balta kristāliska viela, kuras kušanas temperatūra sadaloties ir 177° C. Tas ir ļoti slikti šķīst ūdenī, nedaudz šķīst etanolā, un šķīst fosfāta buferšķīdumā - pH 3.2 (Nahla N.S., *et al.*, 2014).

1.5.1.1. Farmakoloģiskās īpašības

Zopiklons strauji uzsūcas kuņģa un zarnu traktā. Maksimālā plazmā koncentrācija tiek sasniegta 1,5 – 2 h, un tā ir 30 ng/ml pēc 3,75 mg devas perorālas lietošanas un 60 ng/ml pēc 7,5 mg devas lietošanas. Neietekmē lietotāja dzimums vai uzņemtā pārtika (Romāne E., *et al.*, 2013).

Zopiklons asinsritē izplatās ļoti ātri. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir neliela (~ 45%) un nepiesātināma. Mijiedarbības risks, kas rodas atbrīvojoties no saistības ar olbaltumvielām, ir ļoti neliels. Izkļiēdes tilpums pieaugušajiem ir 1,2 – 1,6 L/kg (Biksone G., 2008). Zīšanas periodā vielas koncentrācija pienā ir tāda pati, kā plazmā. Aprēķināts, ka zīdāinis ar mātes pienu uzņem > 1% devas, ko māte lietojusi diennakts laikā (Matheson I., *et al.*, 1990). Lietojot zopiklonu ieteiktā devā $t_{1/2}$ ir ~ 5 h. Salīdzinot zemāko nieru klīrensu neizmainītam zopiklonam ir 8,4 ml/min, ar tā plazmas klīrensu 232 ml/min, Elimināciju galvenokārt nosaka zopiklona metabolizēšanās (Clive P.P., *et al.*, 2002).

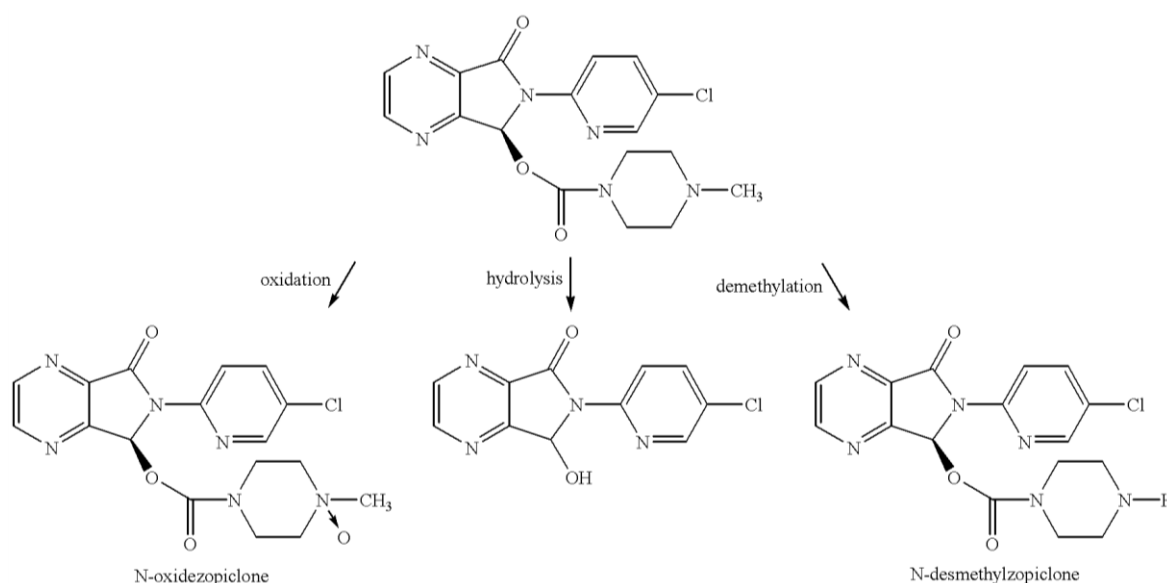
1.5.1.2. Zopiklona biotransformācijas organismā

Zopiklona ātrā uzsūkšanās ir iemesls, lietošanai nakts vidū, lai pacienti cīnītos ar iemigšanas traucējumiem, bezmiegu. Otrā rītā pēc tā lietošanas ir “svaiga galva” un nav miegainības, tā ir atšķirība starp benzodiazepīniem un zopiklonu. Tomēr samērā bieži pēc tā lietošanas ir jūtama rūgta garša mutē (Chen L.F., *et al.*, 2013).

Zāļu līdzekļu ārstnieciskā, profilaktiskā un diagnostiskā lietošana sākas ar to ievadīšanu organismā. No zāļu ievadīšanas ceļa ir atkarīgs farmakoloģiskā efekta iestāšanās ātrums, darbības spēks un darbības ilgums. Zopiklona ievadīšana ir caur muti, perorāli jeb enterāli (gr. *enteron* – zarna; caur gremošanas traktu). Šādi ievada apmēram 50 % no visām zālēm (Purviņš I., *et al.*, 2011).

Lielākā daļa no organismā iekļuvušām zālēm vai nu uzreiz, vai arī pēc izteiktas iedarbības ķīmiskā veidā dažādi pārveidojas un izdalās no organisma. Kā arī notiek to biotransformācijas, veidojas mazāk aktīvi, polārāki, hidrofilāki un no organisma vieglāk izvadāmi savienojumi, kas tiek izdalīti jeb eksekretēti (Skutelis A., 2009).

Zopiklons metabolizējas aknās 3 veidos: oksidēšanas, hidrolizēšanās (dekarboksilācija), demetilēšana. Individuālas atšķirības pacientiem ir minimālas. Galvenais metabolīts cilvēka organismā ir N-oksīdazopiklons, farmakoloģiski aktīvs, un N-demetilzopiklons, farmakoloģiski neaktīvs. Citohroms P450 3A4 ir nozīmīgākais izoenzīms, kas piedalās abu metabolītu veidošanā, bet P450 2C8 ir iesaistīts tikai N-demetilzopiklona veidošanā. Aptuveni 80% zopiklona tiek izvadīti ar urīnu, bet 16% ar izkārnījumiem un citiem ceļiem brīvo metabolītu veidā (5. attēls). Vienreizēja diennakts deva nerada zopiklona vai tā metabolītu uzkrāšanos organismā (Gaillot J., *et al.*, 1983).



5. attēls. Zopiklona biotransformācijas (Jerussi P.T., *et al.*, 2002)

Urīna analīzēs konstatēts, ka to $t_{1/2}$ ir 4,5 un 7,4 h. Tikai ~ 5% zopiklona ar urīnu izdalās nemainītā veidā. Zopiklons izdalās arī siekalās, kas izskaidro rūgto garšu mutē. Vecāka gadagājuma veseliem pacientiem zopiklons neuzkrājas organismā. Nieru mazspējas gadījumā nav novērota zopiklona vai tā metabolītu uzkrāšanās. Aknu cirozes gadījumā palēninātas demetilēšanās dēļ ~ 40% mazinās zopiklona plazmas klīrenss. Aknu mazspējas gadījumā deva jāsamazina (Hansten D.P., *et al.*, 2012).

1.5.1.3. Zopiklona blakusparādības

Vienlaikus ar vēlamiem efektiem (galveno darbību) praktiski visiem zāļu līdzekļiem ir arī nelabvēlīga ietekme uz organismu – blakusparādības (Purviņš I., *et al.*, 2011). Kā citas zāles, tā arī zopiklons var izraisīt blakusparādības, bet ne visiem cilvēkiem tās izpaužas. Rūgta garša mutē ir viena no visbiežāk novērotajām blakusparādībām. Pēc zāļu uzņemšanas

var izpausties arī citas blakusparādības, īpaši stundas laikā. Svarīgs nosacījums ir zāles lietot tieši pirms gulētiešanas (Ansel C.H., *et al.*, 2010).

Ziņots par redzes dubultošanos un apgrūtinātu kustību koordinēšanu - ataksiju. Šo zāļu lietošana var izraisīt fizisku un psiholoģisku atkarību. Var rasties bezmiegs, trauksme, trīce, svīšana, uzbudinājums, apjukums, galvassāpes, sirdsklauves, paātrināta sirdsdarbība, delīrijs, murgaini sapņi, halucinācijas un aizkaitināmība. Ļoti retos gadījumos iespējami krampji. Psihisku traucējumu rašanās gadījumā, kas vairāk raksturīgs tieši gados vecākiem cilvēkiem, ārstēšana jāpārtrauc (Bramness J.G., *et al.*, 1998).

2. MATERIĀLI UN METODEDES

2.1. Materiāli

2.1.1. Vielas: Eksperimentā izmantoja vairāku ražotāju dažādu sēriju bezūdens kalcija hidroģēnfosfātu, kas ir kā paraugi 1 – 2 kg apmērā. Sakarā ar konfidencialitāti netiek nosaukti ražotāju uzņēmumi. Kopsummā no trim ražotājiem tika iegūtas četras dažādas sērijas bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta:

A (Vācija) sērija Nr. 13236/14;

B (ASV), sērijas Nr. 1665, 3021;

C (Vācija), sērija Nr. 124134.

Pētījumā aktīvā viela zopiklons netika izmantots, jo tas tabletes sastāvā ir mazāk nekā 5% - neatstāj ietekmi uz tablešu kvalitāti. Dažādas palīgvielas, kas nepieciešamas zopiklona tablešu kodolu (tabletes bez pārklājuma) uzstrādes procesā: kartupeļu ciete (*CAS numurs: 9005-25-8*), magnija stearāts (*CAS numurs: 557-04-0*), cietes nātrija glikolāts A tips (*CAS numurs: 2836-32-0*), silīcija dioksīds (*CAS numurs: 7631-86-9*).

2.2. Metodes

Darbā pielietoto metožu apraksti ir nodalīti divās nodaļās: 1) vielu un masu testēšanas iekārtās un 2) tablešu kodolu testēšanas iekārtās.

2.2.1. Vielu un masu testēšanas iekārtas: vielu un masu testēšanas iekārtas ir paredzētas, lai noteiktu katras palīgvielas, kā arī starpproduktu īpašības un to atbilstību tehnoloģiskām prasībām.

2.2.1.1. Mikroskopija

Daudzos gadījumos, izmantojot aktīvās vielas un palīgvielas gatavo zāļu formu pagatavošanai, nepieciešama informācija par šo vielu daļiņu formu un izmēru. Viena no metodēm, ko lieto vielu daļiņu raksturošanai ir mikroskopija. Mikroskopā aplūko šķīdumā suspendētu vielu paraugu daļiņas uz priekšmetstikliņa, pārklātas ar segstikliņu, caurejošā apgaismojumā. Suspendēšanai izvēlas šķīdumu, kurā viela nešķīst un kurai ir atšķirīgs refrakcijas koeficients, piemēram, ūdeni, glicerīnu, vazelīneļļu vai minerālas bāzes eļļu (British Pharmacopoeia Commission., 2012).

Parauga (analizējamās vielas) sagatavošana

Uz tīra priekšmetstikliņa uznes nedaudz $1 \div 3 \text{ mm}^3$ analizējamās vielas (ņem no parauga vidus). Blakus analizējamai viela uznes nepieciešamo šķidrums daudzumu suspensijas pagatavošanai (apmēram 3 - 4 pilieni). Uzmanīgi pagatavo suspensiju, lai maisīšana neizmainītu vielas daļiņas, piemēram, lai pētāmas vielas adatiņas nesalūzt. Uzliek segstikliņu tā, lai neveidojas gaisa burbuļi. Ar vieglu apļveida segstikliņa kustību padara paraugu viendabīgu, nespiežot stipri uz segstikliņa.

Parauga (analizējamā viela) mikroskopēšana

Mikroskopu pirms mikroskopēšanas sagatavo darbam. Iepriekš pagatavoto paraugu ievieto paraugu turētājā. Fokusē attēlu sākot no virsējās pozīcijas, izmantojot x20 objektīvu. Ja daļiņas ir sīkas, izmanto x40 vai x100 objektīvu un x10 okulāru. Uzstāda kondensatora apertūras diafragmas gredzenu uz pozīciju, atbilstoši izmantojamam objektīva palielinājumam. Bīdot ar X, Y ass pārvietošanas skrūvēm priekšmetstikliņu, aplūko mikroskopisko ainu. Vispirms tiek mikroskopētas lielākās daļiņas, pēc tam mazākas un mazākas daļiņas. Tiek uzņemti vismaz 2 attēli ar dažādiem daļiņu lielumiem un apstrādāti - daļiņu fokusēšana un mērīšana (EDQM., 2011).

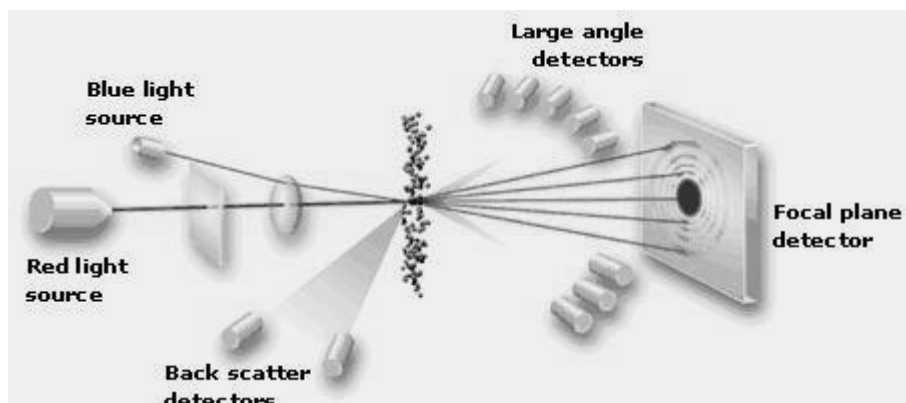
2.2.1.2. Daļiņu lieluma sadalījuma noteikšana ar lāzerdifrakcijas metodi

Daļiņu lieluma sadalījuma noteikšana ar lāzerdifrakcijas metodi var noteikt daļiņu procentuālo sadalījumu. Tika mērīts daļiņu lielums pie 10%, 50% un 90%, pēc standartmetodes. Parauga izplatīšanas veids - analīze tik veikta sausā veidā bez šķīdināšanas. Parametri analīzes veikšanai: mērīšanas laiks (3 s), vibrācijas padeves ātrums (50 %), spiediens (2 bāri) un optiskais modelis (Fraunhofer).

Svarīgs noteikums precīzu mērījumu veikšanai ir pareiza parauga paņemšana. Pirms parauga ņemšanas analizējamā viela ļoti labi jā sajauc, lai izvairītos no dažāda izmēra daļiņu noslāņošanās. Paraugam jābūt labi izžāvētam un pēc iespējas viendabīgam, bez salīpušiem vielas kunkuļiem.

Pirms mērījumu veikšanas paraugu novieto parauga paplātes vidū un ar lāpstiņu izlīdzina, piebīda pēc iespējas tuvāk slīpajām plāksnītēm, kas atrodas vienā paplātes galā. Parauga paplātei jābūt stingri nostiprinātai ar sānu skrūvi un vākam jābūt aizvērtam un

nofiksētam ar stiprinājumiem, pretējā gadījumā sistēma uzrādīs kļūdu un mērījums netiks veikts (6. attēls).

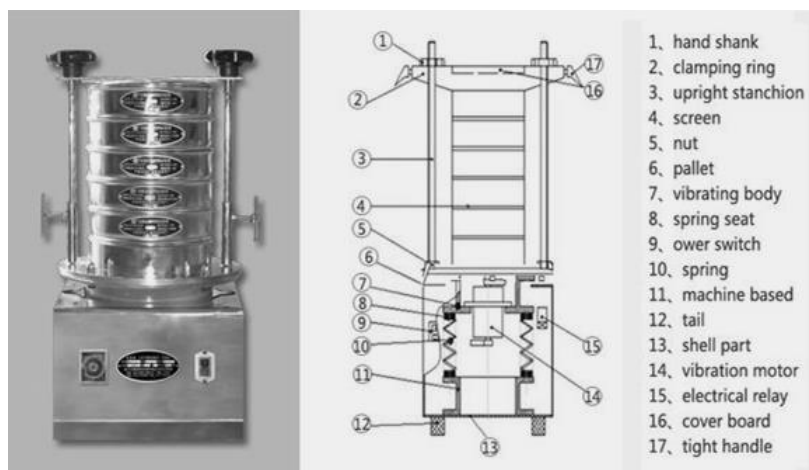


6. attēls. Modelis daļiņu izmēru sadalījuma noteikšanai (Rawle A., et al., 2010)

Mērījuma rezultāti apskatāmi tabulā *Records*, iezīmē vajadzīgo rezultātu un pāriet uz tabulu *Result Analysis*, kurā redzami aparāti un apkopoti dati ar datorprogrammas palīdzību katrai konkrētai vielai (United States Pharmacopoeia., 2009).

2.2.1.3. Sietu analīze

Sietu analīze paredzēta, lai noteiktu birstošu vielu, aktīvo vielu, starpproduktu (granulātu) un izejvielu, sadalījumu pēc daļiņu lieluma un daudzuma frakcijās. Analīzes veikšanai nepieciešams automātiskais sijājamais aparāts, analītiskie svāri ar precizitāti 0,01g, kā arī sietu komplekts, kas sastāv no paliktņa, sietiem, ar kvadrātveida caurumiem (acīm) un vāka (7. attēls). Analīzei tika izmantoti sieti ar aci izmēriem 0,63 mm; 0,50 mm; 0,315 mm; 0,20 mm; 0,10 mm un pamatne (British Pharmacopoeia Commission., 2012).



7. attēls. Sietu analīzes aparāts (Sieves test, 1999)

Sietu analīzes gaita

Automātiskā sijātāja āmuriņam, kurš novietots velkmes skapī, jābūt novietotam pretī katram sietam. Augšējā sietā ieber analizējamās vielas, uzliek vāku, kuru nostiprina. Noregulē sietu griešanās ātrumu un ilgumu. Pēc sijāšanas tiek nosvērtas frakcijas, kas atrodas katrā no sietiem. Ar formulu (1) aprēķina analizējamās vielas daudzumu procentos uz katra sietā:

$$X_i = \frac{m_i}{\sum m_i} \times 100, \quad (1)$$

kur

X_i – analizējamās vielas daudzums procentos, %;

m_i – analizējamās vielas svars uz attiecīgā izmēra sietā, g;

$\sum m_i$ – analizējamās vielas frakciju masu summa, g (EDQM., 2011).

2.2.1.4. Birstošu vielu tilpuma blīvuma noteikšana

Tilpuma blīvums analīzes, ar kuras palīdzību nosaka tilpuma blīvumu birstošām vielām – palīgvielām, aktīvajām vielām un granulātiem pirms un pēc to sablīvēšanas. Analīzi veic ar blīvēšanas aparātu, kas spēj veikt (250 ± 15) kustības minūtē, ar mērcilindra kustības amplitūdu $(3,0 \pm 0,2)$ mm. Mērcilindra paliktņa un turētāja svaram jābūt (450 ± 5) gramiem. Graduētā mērcilindrā 250 ml (iedaļas vērtība 2 ml), kur svaram jābūt (220 ± 40) gramiem (United States Pharmacopoeia., 2009).

Tilpuma blīvuma noteikšanas gaita

Sausu mērcilindru nostiprina turētājā. Uz antistatisku papīru nosver 100,0 gramus pārbaudāmās vielas. Ja 100 gramu vielas neietilps, tad izvēlas tādu analizējamā parauga daudzumu (ne mazāk par 20 gramu), kas brīvi iebērts, aizņemtu 50 – 250 ml tilpumu. Vielu uzmanīgi ieber nostiprinātajā mērcilindrā. Vielas augšējo slāni ar lāpstiņās palīdzību izlīdzina tā, lai iegūtu horizontālu virsmu un nolasa brīvi iebērtas vielas ieņemto tilpumu līdz tuvākajai iedaļai. Ieslēdz aparātu un ļauj tam veikt 10 kustības, tad nolasa vielas tilpumu līdz tuvākajai iedaļai. Sablīvēšanu turpina līdz veiktas 500 kustības, nolasa vielas tilpumu līdz tuvākajai iedaļai. Turpina līdz 1250 kustībām, tad veic mērījumu (1. tabula). Ja starpība starp 500 un 1250 kustībām nepārsniedz 2 ml, analīze ir veikta. Ja starpība ir lielāka par 2 ml, tad veic vēl papildus 1250 sablīvēšanās kustības, nolasa beigu tilpumu (8. attēls).

Veicamo sablīvēšanās kustību skaits katrā mērījumā

Nr. p.k.	Vielas tilpums pēc sablīvēšanas	Sablīvēšanas kustību skaits
1	V_0	0
2	V_{10}	10
3	V_{500}	490
4	V_{1250}	750
5	V_{2500}	1250

Tilpuma blīvuma rezultātu novērtējums un aprēķini

Birstošu vielu sablīvēšanās spēju raksturo starpība starp 10 un 500 sablīvēšanās kustībām. Pēc formulas (2) aprēķina tilpuma blīvumu, brīvi iebērtai (nesablīvētai) vielai (*poured density*):

$$B_{bērums} = \frac{m_{an}}{V_0}, \quad (2)$$

kur

$B_{bērums}$ – tilpuma blīvums brīvi iebērtai vielai, g/ml;

m_{an} – analizējamās vielas iesvars, g;

V_0 – brīvi iebērtas vielas tilpums, ml.

Pēc formulas (3) aprēķina tilpuma blīvumu, sablīvētai vielai (*tapped density*):

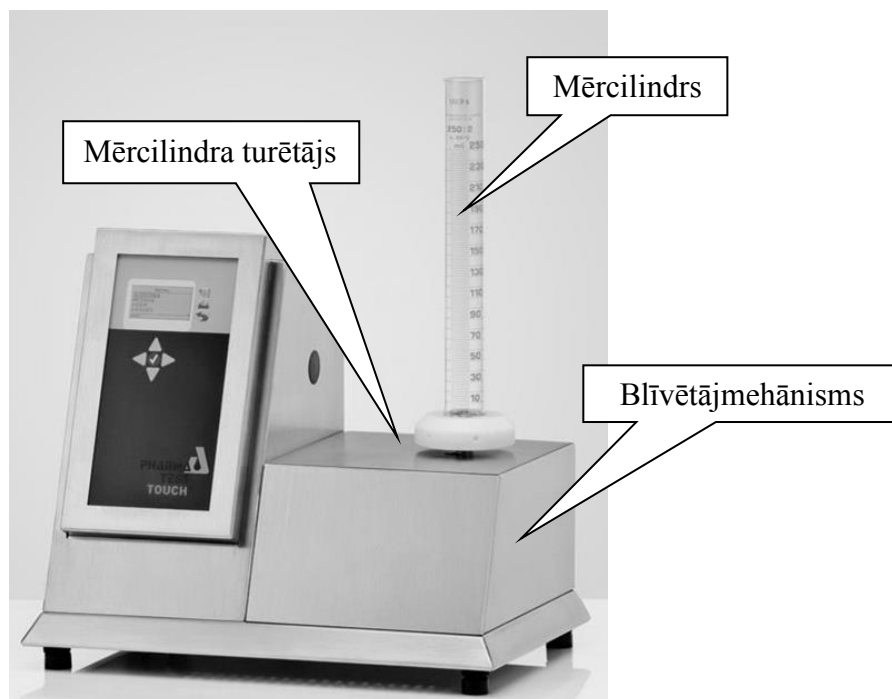
$$B_{sabl.} = \frac{m_{an}}{V_{1250}} \text{ vai } B_{sabl.} = \frac{m_{an}}{V_{2500}}, \quad (3)$$

kur

$B_{sabl.}$ – tilpuma blīvums sablīvētai vielai, g/ml;

m_{an} – analizējamās vielas iesvars, g;

V_{1250} , V_{2500} – vielas tilpums pēc sablīvēšanas, ml (EDQM., 2011).



8. attēls. Tilpuma blīvuma testeris (Pharma Test Group., 2015)

2.2.1.5. Vielas birstamības analīze

Birstamība ir ļoti svarīga tablešu ražošanas procesā, analīzi veica ar birstamības testerī (9. attēls). Birstamības testeris ļauj noteikt birstamības parametrus ar dažādām metodēm:

- noteikt izbiršanas laiku analizējamam materiālam ar iepriekš noteiktu svaru;
- noteikt izbiršanas laiku analizējamam materiālam ar iepriekš noteiktu tilpumu;
- noteikt analizējamā materiāla svaru, kas izbirst noteiktajā laikā (metodi izstrādājis P. Maly);
- nosaka līkni - izbiršanas laiks pret analizējamā materiāla masu, aprēķinot birstamības leņķa α kotangensu (svars/laiks, atbilstoši Lista un Mjullera metodei);
- nosaka brīvā bēruma leņķi, kas veidojas analizējamam materiālam birstot no piltuves caur atveri uz noteiktā attāluma novietoto disku, uz kura veidojas gravimetriskais konuss, optiski nosaka leņķi starp horizontālo plāksni un gravimetriskā konusa malu.

Testerim ir iespējams izmantot trīs dažāda tilpuma piltuves: 100 ml, 200 ml, 480 ml, un sešu izmēru slēdža atveres no 6 mm līdz 25 mm. Birstamības testera komplektā ir elektroniskie svāri, kuru precizitāte ir $\pm 0,1$ g. Pirms testa veikšanas izvēlēties nepieciešamā tilpuma piltuvi un atveri ar vēlamo diametru. Atkarībā no izvēlētās metodes uz svaru plātes

novieto stikla trauciņu analizējamā materiāla savākšanai. Analizējamais materiāls tiek nosvērts uz svāriem, un birstamības lielums tiek noteikts uz 100 gramiem pārbaudāmā analizējamā materiāla. Tiek noteikts laiks, kas nepieciešams, lai analizējamais materiāls izbirtu pa slēdža atveri no piltuves. Tests tiek veikts trīs reizes pēc kārtas, dati tiek statistiski apstrādāti (United States Pharmacopoeia., 2005).



9. attēls. Birstamības testeris (Total Lab Systems., 2013)

2.2.2. Tablešu prese

Tablešu kodolu pagatavošana notiek ar rotācijas tablešu preses palīdzību, tajā tiek presētas pulverveida masas.

Izvēlas produktam nepieciešamos puansonus (*punches*) un matricas (*dies*), ievieto tos tablešu kodolu presē. Kad tablešu prese ir sagatavota darbam, sāk ar regulēšanu. Regulēšana ir process, kura laikā izmēģinot dažādus tabletēšanas, parametrus iegūstot vajadzīgo tablešu kodolu svaru. Nosakot, tablešu kodolu mehānisko izturību un nobirzumu konstatē, vai tie ir izturīgi, nesadrūp. Jā tablešu kodoli ir izturīgi, tad var sākt tabletēšanas procesu ar atbilstošajiem tabletēšanas parametriem, palielinot tabletēšanas ātrumu - presēšanas apgriezienus (tablešu kodolu skaits/stundā).

Pēc formulas (4) var parēķināt tablešu kodolu piepildījumu:

$$\text{Pildījums} = 1,273 \frac{m}{d^2 \times \rho}, \quad (4)$$

kur

m – tablešu kodola svārs, mg;

d^2 – tablešu kodola diametrs, mm²;

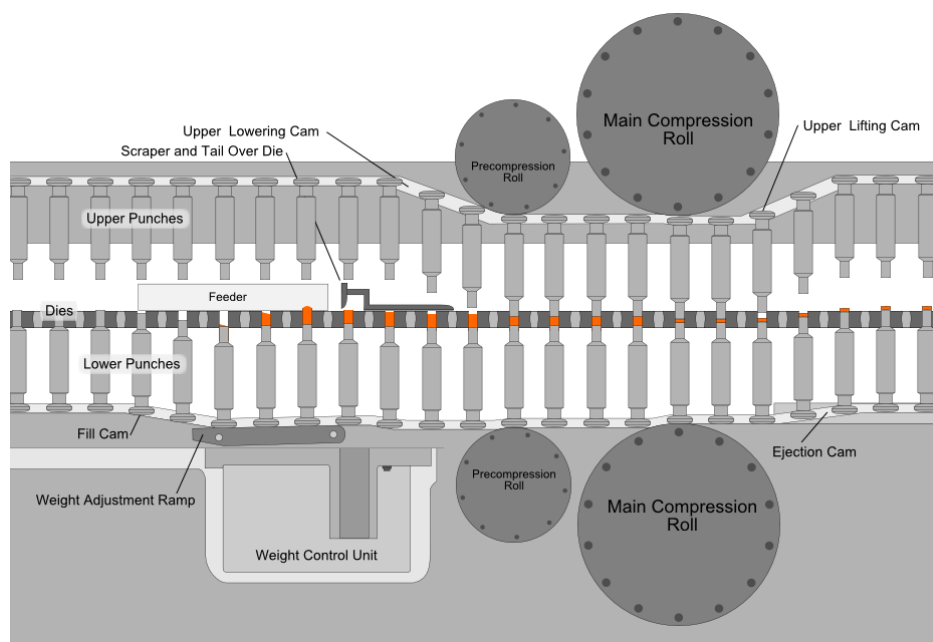
ρ - tablešu masas blīvums, g/cm³.

Aprēķinātās vērtības ir tikai orientējošas. Optimālās vērtības konkrētam produktam nepieciešams noteikt eksperimenta veidā. Tablešu kodola svaru un mehānisko izturību var koriģēt ar sekojošām sakarībām, pildījuma dziļums tieši ietekmē tablešu kodola svaru, spiediena līmeņa augstums tieši ietekmē tablešu kodolu mehānisko izturību - pie nemainīga pildījuma (EDQM., 2014).

Tablešu preses darbības princips

Tabletēšanas process sastāv no trim galvenajām operācijām: dozēšana, presēšana un tablešu kodola izgrūšana (10. attēls).

Tabletēšanas preses matrices paplāksne ievielk augšējos un apakšējos puansonu stiprinājuma atverēs. Matrices paplāksne griežas un virza puansonus horizontālā kustībā. Puansonu galviņas kustas virzošās slīdes virzienā, piespiežot puansonus matrices paplāksnes griešanās laikā veikt vertikālu kustību. Lai piepildītu matrici, puansons ievirzās matricē līdz zemākajam punktam. Presējamais materiāls nonāk atverē. Galīgo pildījuma daudzumu nosaka apakšējais puansons, tā dziļums matricē - regulējot to (vertikāli) mainās atveres tilpums. Piepildīšanas beigās materiāls pielīp matrices malām. Pēc tam matricē ieslīd augšējais puansons, aizverot piepildāmo atveri.



10. attēls. Tablešu prese (Dahl J., 2008)

Tablešu kodolu presē divos etapos. Sāpumā augšējais un apakšējais puansons pa pāriem virzās starp priekšspiediena rullīšiem. Atstarpes starp puansoniem samazinās līdz noteiktam izmēram. Starp puansoniem tablešu masa tiek presēta. Tā saucamais priekšspiediens atbrīvo materiālu starp puansoniem no gaisa un presē to. Pēc tam process atkārtojas ar vēl mazākām atstarpēm starp puansoniem un vēl lielāku spiedienu starp pamatspiediena rullīšiem. Parādās noteikta biezuma tablešu kodoli.

Pēc pamata spiediena puansoni atvirzās viens no otra, un apakšējais puansons izspiež gatavo tablešu kodolu no matricēs. Matricēs šķīvis griežoties virza izgrūsto tablešu kodolu uz produkta nometēja, tā nokrīt no šķīvja uz tablešu kodolu teknes (Khan K. A., *et al.*, 1976).

2.2.3. Tablešu kodolu testēšanas iekārtas: Tablešu kodolu testēšanas iekārtas ir paredzētas, lai noteiktu kodola atbilstību kvalitatīvajiem rādītājiem.

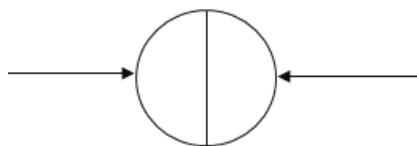
2.2.3.1. Tablešu kodolu mehāniskās izturības noteikšana

Tablešu kodolu mehāniskās izturības noteikšana ir metode, ar kuras palīdzību nosaka tablešu kodolu mehānisko izturību (cietību). Izmērot spēku, kāds nepieciešams tablešu kodola sadrupināšanai, to saspiežot. Tablešu kodolu mehānisko izturību nosaka ar speciālu aparāturu. Tā ir elektroniska ierīce ar divām pretī nostādinātām spīlēm, viena no tām kustas pretī otrai (nekustīgajai) spīlei. Spīļu plakanai virsmai jābūt perpendikulārai kustības virzienam. Sasmalcināšanas spīles virsmai jābūt lielākai par tablešu kodola kontakta zonu. Iespējami divi aparātūras veidi, klasificējot pēc tā, kā notiek tablešu kodolu orientācija. Neautomātiska, katra mērāmā objekta orientācija notiek manuāli, un automātiska - mērāmā objekta orientācija notiek automātiski (British Pharmacopoeia Commission., 2012).

Tablešu kodolu mehāniskās izturības noteikšana manuāli

Mērīšanas tiek veikta ar pastāvīgo ātrumu (Constant speed) – 2,3 mm/s, tablešu kodola sadrupināšanas spēks tiek mērīts *ņūtonos* (*N*). Pirms pārbaudes, displejā ievada visas analizējamās parauga vērtības (piemēram, tablešu kodola biezums, diametrs, u.c.). Ievieto vienu tablešu kodolu spīlēs noteiktā vietā, ņemot vērā tās formu, dalījuma līniju, iegravējumu. Apaļš tablešu kodols (bez dalījuma līnijas) tiek ievadīta horizontāli starp spīlēm un saspiesta diametrāli. Citas formas tablešu kodoliem (kapletēm) ir svarīgi noteikt tablešu kodola standarta orientāciju.

Ja nav automātiskā aparatūra, izvēlas tablešu kodolu orientāciju paralēli garenajai asij pret spīļu kustības virzienu. Tablešu kodoliem ar dalījuma līniju iespējamas divas orientācijas: perpendikulāra un paralēla spīļu kustības virzienam. Izvēlas tablešu kodolu orientāciju perpendikulāri dalījuma līnijai. Katrā mērījumā tablešu kodolu novieto tādā pašā veidā, ņemot vērā spēka palielināšanās virzienu (11. attēls).



11. attēls. Apaļš tablešu kodols ar dalījuma līniju orientācija perpendikulāri spīļu kustības virzienam

Kapletes un citu formas tablešu kodolus novieto orientējot, garāko asi paralēli spīļu kustības virzienam. Šādi tiek pārbaudīt vismaz 10 tablešu kodoli. Pirms katra mērījuma jānotīra iepriekšējo tablešu kodolu fragmenti.

Tablešu kodolu mehāniskās izturības noteikšana automātiski

Procedūru veic vadoties pēc iekārtas ekspluatācijas standartpriešraksta. Mērīšanas tiek veikta ar pastāvīgo ātrumu (Constant speed) – 2,3 mm/s, tablešu kodola sadrupināšanas spēks tiek mērīts *ņūtonos* (*N*). Kapletes garākā ass tiek orientēta paralēli kustības virzienam (12. attēls). Apaļi tablešu kodoli ar dalījuma līniju netiek orientēti (United States Pharmacopoeia., 2012).



12. attēls. Kapletes garākās ass orientēta paralēli spīļukustības virzienam

Tablešu kodolu mehāniskās izturības noteikšanas rezultātu novērtējums

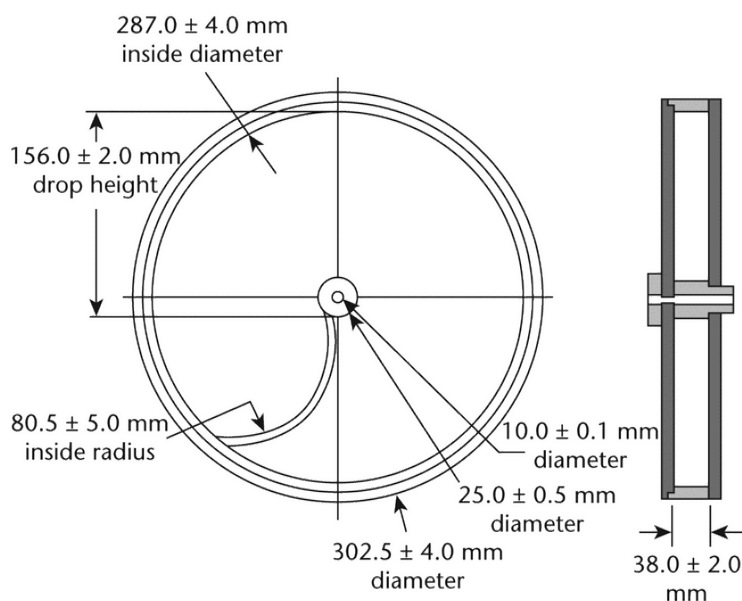
Rezultātus izsaka, ņemot vērā visus 10 pareizus jeb ticamus mērījumus, apšaubāmi mērījumi jeb rupjas kļūdas netiek ņemti vērā statistiskajos aprēķinos. Statistiski tiek noteikts

minimālais, maksimālais, vidējais lielums un novirzes. Rupju kļūdu izslēgšanas piemērs, tiek mērīti tablešu kodoli 20.0x12.5 mm, viena tablešu kodola diametrs ir 19,78 mm. Tas nozīmē (ja nav citu cēloņu), ka kaplete ir zaudējusi savu orientāciju mērīšanas laikā. Tādā gadījumā tiek nomērīta papildus kaplete, vai arī mērījums tiek atkārtots (Gold G., *et al.*, 1980).

2.2.3.2. Tablešu kodolu nobirzuma noteikšana

Tablešu kodolu nobirzums – parādība, kad mehāniskas darbības rezultātā tiek bojāta nepārklātu tablešu kodolu virsma un rodas atslāņošanās vai atskaldīšanās. Tablešu kodola nobirzums ir viens no kvalitatīvajiem rādītājs. Kodolu augstā izturība nodrošina tablešu kvalitatīva pārklājuma veidošanās iespēju.

Nobirzuma noteikšanai izmanto aparātu ar cilindra iekšējo diametru (287 ± 4) mm un dziļumu (38 ± 2) mm (13. attēls). Viena cilindra puse ir noņemama (Davies P.N., *et al.*, 1995).



13. attēls. Tablešu kodolu nobirzuma aparāts
(Friability Test Apparatus., 2011)

Tablešu kodolu nobirzuma noteikšanas gaita

Vienas analīzes veikšanai nepieciešamais tablešu kodolu daudzums atkarīgs no to svara. Ja viena tablešu kodola svars ir mazāks vai vienāds ar 650 mg, tad analīzei ņem tādu tablešu kodolu skaitu, kur kopējam svaram ir jābūt pēc iespējas tuvāk 6,5 gramiem. Ja viena tablešu kodola svars ir lielāks par 650 mg, analīzei ņem 10 tablešu kodolus. Higroskopisku nepārklātu tablešu kodolu analīze jāveic vidē ar relatīvo gaisa mitrumu ne lielāku par 40%.

Nepārklātus tablešu kodolus atputekļo, lietojot bezpūku salvetes. Atputekļotus tablešu kodolus nosver ar precizitāti vismaz līdz 0,001 g un ievieto cilindrā. Analīzē nepieciešamais cilindra apgriezību skaits ir 100. Pēc tam tablešu kodolus izņem, atputekļo kā aprakstīs iepriekš un apskata. Ja nav konstatēti nekādi tablešu kodolu bojājumi (ieplaisājumi, atslāņošanās, nepārklāto tablešu vai kodolu salūšana), tad visus tablešu kodolus nosver vēlreiz (EDQM., 2014).

Tablešu kodolu nobirzuma rezultātu novērtējums un aprēķini

Nobirzums rodas tablešu kodoliem beržoties gar cilindra sāniem vai vienam gar otru, kā arī krišanas rezultātā. Pēc formulas (5) aprēķina nobirzumu procentos:

$$X = \frac{m_o - m}{m_o} \times 100, \quad (5)$$

kur

X – tablešu kodolu nobirzums, %;

m_o – tablešu kodolu svars pirms pārbaudes, g;

m – tablešu kodolu svars pēc pārbaudes, g.

Parasti analīzes veic vienu reizi. Ja pēc analīzes kaut vienam tablešu kodolam ir konstatēti bojājumi – paraugs pārbaudi neiztur. Ja rezultāti ir apšaubāmi vai, ja svara zudums ir lielāks par pieļaujamo normu, atkārtoto analīzi vēl divas reizes un aprēķina rezultātu, ņemot vidējo no trim analīzēm. Maksimālais pieļaujamais svara zudums ir 1.0% no tablešu kodolu svara, ja nav norādītas citas prasības (EDQM., 2014).

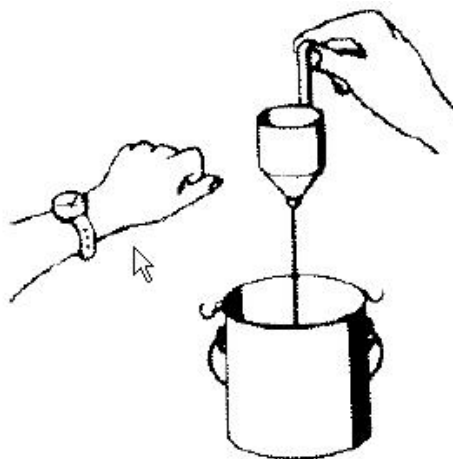
2.2.4. Tablešu kodolu pārklāšana

Tablešu kodolu pārklāšana ir process, kura laikā uz kodoliem tiek smidzināta pigmentsuspensija (krāsa) iegūstot pārklātus tablešu kodolus jeb tabletes. Pārklāšana iespējams veikt divos veidos: rokas vadības režīmā (visas darbības jāveic manuāli) un automātiskajā vadības režīmā (ievadot pārklāšanas procesa parametrus viss process notiek automātiski). Tablešu kodolu pārklāšanu var iedalīt 3 posmos: produkta iekraušana, izkraušana un pārklāšana (Ankit G., *et al.*, 2012).

Pārklāšanas procesa laikā kodolus apsmidzina katla iekšpusē ar iepriekš pagatavotu pigmentsuspensiju. Izsmidzināšanas process tiek regulēts ar gaisa palīdzību, kas tiek uzsildīts

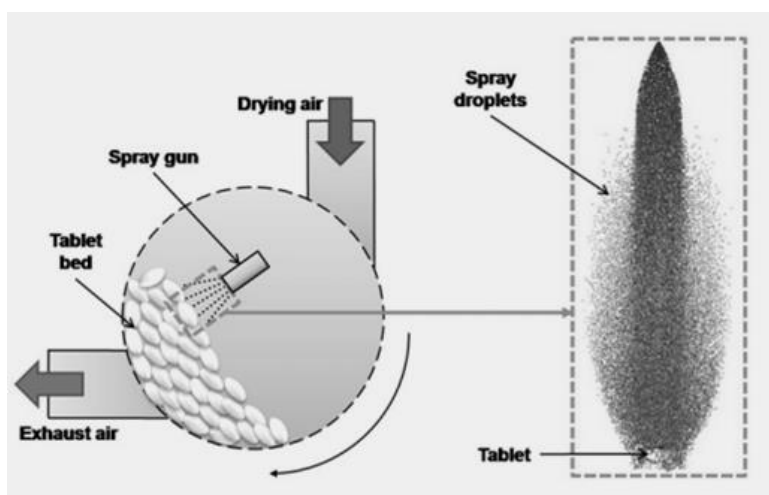
līdz nepieciešamajai temperatūrai. Pārklāšanas katls nepārtraukti griežas pulksteņrādītāja virzienā, ar regulējamu ātrumu (Suzzi D., *et al.*, 2010).

Tiek pagatavota suspensija no izvēlētās krāsvielas, bet pirms pārklāšanas procesa suspensijai tiek noteikta viskozitāte. Viskozitāti nosaka ar Ford °4 trauciņa palīdzību (14. attēls). Tas tiek iegremdēts suspensijā, ceļot ārā, tiek noteikts pigmentsuspensijas iztecēšanas laiks no trauciņa. Kad pārbaudīta viskozitāte, veic pneimatiskā sūkņa kalibrēšanu ar hronometru fiksējot šķīduma daudzuma izteci vienas minūtes laikā (mainot sūkņa ātrumu) (Gendre C., *et al.*, 2012).



14. attēls. Viskozitātes mērāmais trauciņš (FORD 4 Viscosity Cup, 2010)

Pārklāšanas katlā tiek iekrauti tablešu kodoli tā, lai tie aizpilda katlu līdz norādītajai atzīmei. Svarīga loma pārklāšanā ir smidzinātāja sistēmai, jānoregulē smidzinātāja izvirkājums un leņķis tā, lai izsmidzināšanas plaknes nepārklātos (15. attēls).



15. attēls. Pārklāšanas process (Suzzi D., *et al.*, 2010)

Katlam griežoties, tablešu kodolus uzsilda ar silta gaisa palīdzību. Kad kodoli uzsiluši līdz nepieciešamajai temperatūrai, tiek palaista smidzinātāja sistēma. Katla griešanās ātrums

tā temperatūra un suspensijas izmidzināšanas parametri ir regulējami lielumi. Katlam griežoties, pārklātie tablešu kodoli tiek atdzesēti līdz istabas temperatūrai. Pēc pārklāšanas iegūtajās tabletes (tablešu kodoli ar pārklājumu) tiek analizētas pēc vizuālajām prasībām – tiek novērtēts ārējais izskats (Suzzi D., *et al.*, 2010).

3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

3.1. Zopiklona tablešu kodoli

Zopiklona tablešu kodoli sastāv no aktīvās vielas zopiklona un palīgvielām bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta, cietes nātrija glikolāta, silīcija dioksīda, izžāvētas kartupeļu cietes un magnija stearāta. Šajā darbā tika analizēta viena no palīgvielām – bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts un tā ietekme uz zopiklona tablešu kodola kvalitatīvajiem rādītājiem.

Pētījumu uzsākot, tika nomērīti zopiklona tablešu kodoli un zopiklona tabletes. Galvenā atšķirība starp zopiklona tablešu kodoliem un zopiklona tabletēm ir tā, ka zopiklona tabletes ir ar baltu pārklājumu, bet kodoli ir bez pārklājuma. Tiem atšķiras tablešu vidējais svars, attiecīgi: kodola vidējais svars – $113,32 \pm 5,7$ mg, un ar pārklājumu tablešu vidējais svars $115,5 \pm 5,8$ mg, toties diametrs ir vienāds (abos gadījumos $7,00 \pm 0,2$ mm) un augstums praktiski arī nemainās (ap $2,5 \pm 0,2$ mm).

Zopiklona tablešu ražošanā ir periodiski konstatēti sekojoši defekti: 1) tablešu kodolam ir zemi kvalitatīvie rādītāji nobirzuma un mehāniskās izturības noteikšanas testos, 2) logo zīme nav skaidri redzama uz gatavās produkcijas, jo tā ir ievērojami aizklāta ar apvalku. To var izskaidrot ar tablešu kodolu šķautnes atskaldīšanos (izdrupšanu) logo zīmes vietā pārklāšanas katla griešanās laikā. Secinājums- apvalkotās tabletes neatbilst pēc ārējā izskata prasībām (nodrupušas tablešu malas). Būtiski ir gan atzīmēt, ka augstāk minēti defekti netiek konstatēti sistemātiski, bet periodiski.

Lai novērtētu dažādu ražotāju bezūdens kalcija hidroģēnfosfātu, to ieguva no vairākiem ražotājiem ar dažādām sērijām:

- A (Vācija) sērija Nr. 13236/14;
- B (ASV), 1665, 3021;
- C (Vācija), sērija Nr. 124134.

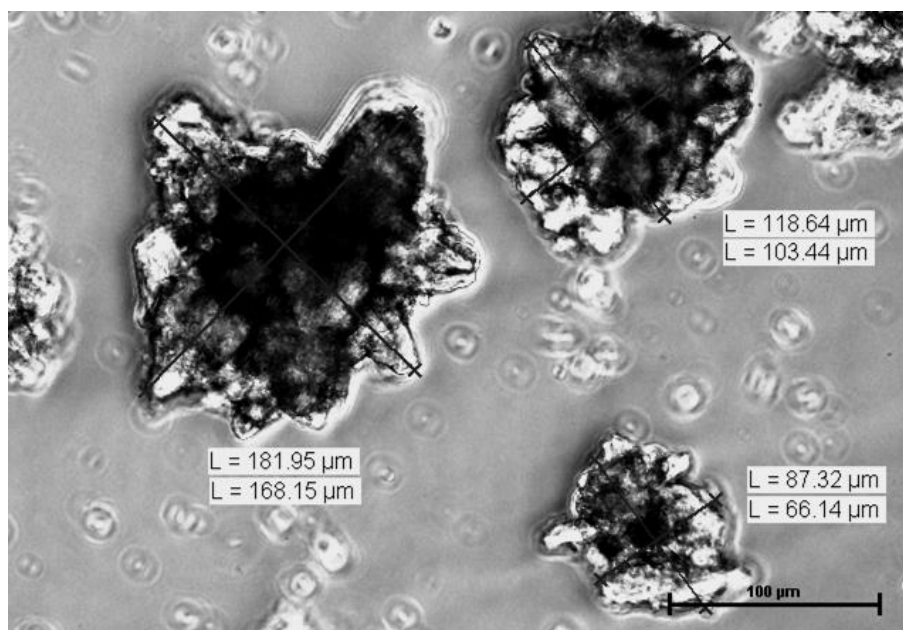
3.2. Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta analīzes

Zopiklona tablešu ražošanā izmanto firmas B (ASV), 3021 sērijas bezūdens kalcija hidroģēnfosfātu. Ar šīs sērijas bezūdens kalcija hidroģēnfosfātu var iegūt tablešu kodolus ar ražošanai atbilstošiem fizikāli-tehnoloģiskiem rādītājiem. Ar visām alternatīvajām bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta sērijām nav iespējams iegūt līdzīgas kvalitātes zopiklona tablešu kodolus, kā no 3021 sērijas. Tādēļ 3021 sērijas bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts ir uzskatāms par etalona sēriju zopiklona tablešu ražošanā.

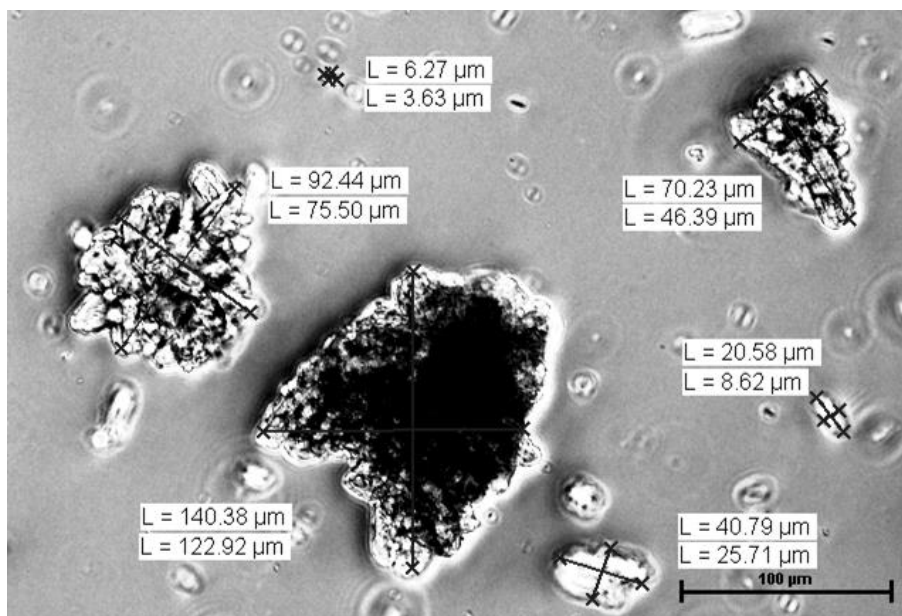
Lai ražotājam B (ASV) būtu kāds cits, alternatīvs bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta ražotājs, nepieciešams uzstrādāt alternatīvās sērijas tablešu kodolus un salīdzināt tos ar etalona sēriju. Ja no alternatīvā ražotāja bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta sērijas iegūst tablešu kodolus, kas uzrāda līdzīgus mehāniskās izturības un nobirzuma rezultātus, tad to varēs lietot zopiklona tablešu ražošanā.

Mikroskopija

Lai novērtētu alternatīvo ražotāju sēriju bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta paraugus pēc to daļiņu izmēriem, formas un procentuālā daudzuma, tiem tika veikta mikroskopija un lāzerdifrakcija. Veicot mikroskopiju, bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta paraugs tika izšķīdināts vazelīnēļļā, attēli tika uzņemti ar palielinājumu 100 μm. Visu sēriju bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta kristāli ir līdzīgi, nav būtisku atšķirību starp sēriju kristākiem. Tika uzņemtas etalona sērijas 3021 mikroskopijas ainas, kurās redzami, lielākas un mazākas, neregulāras formas kristāli (16. un 17. attēls).



16. attēls. Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts ražotājs B (ASV), sērija 3021



17. attēls. Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts firmas B (ASV), sērija 3021

Lāzerdifrakcija

Lāzerdifrakciju veic, lai noskaidrotu, kāds ir vielas daļiņu virsmas laukums paraugā. Analīze tika veikta 4 dažādām sērijām, un iegūtie dati tiks salīdzināti ar etalona sēriju (2. tabula).

Tika apskatīts daļiņu lielums pie 10%, 50% un 90%. Etalona sērijas daļiņas lielums 10% ir mazākas par 35,447 μm, 50% ir mazākas par 171,759 μm, bet 90% ir mazākas par 296,364 μm. Vislīdzīgākais daļiņu lieluma sadalījums etalona sērija 3021 B (ASV) uzrāda sērija 1665, kas iegūtas no viena ražotāja. Ražotāja A (Vācija) sērijas 13236/14 un ražotāja C (Vācija) sērijas 124134 daļiņu virsmas lielumi ir mazāki nekā etalona sērijai 3021.

2. tabula

Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāta sietu analīžu rezultāti

Sērijas Nr.	Daļiņu sadalījums		
	d = 0,1	d = 0,5	d = 0,9
13236/14; A(Vācija)	22,073 μm	129,494 μm	248,020 μm
1665; B(ASV)	33,147 μm	176,988 μm	310,558 μm
3021; B(ASV)	35,447 μm	171,759 μm	296,364 μm
124134; C(Vācija)	24,463 μm	137,704 μm	281,207 μm

Sietu analīze

Sieta analīzi veic, lai noskaidrotu, kāds ir vielas daļiņu sadalījums paraugā. Analīze tika veikta 4 dažādām sērijām, un iegūtie dati tiks salīdzināti ar etalona sēriju (3. tabula).

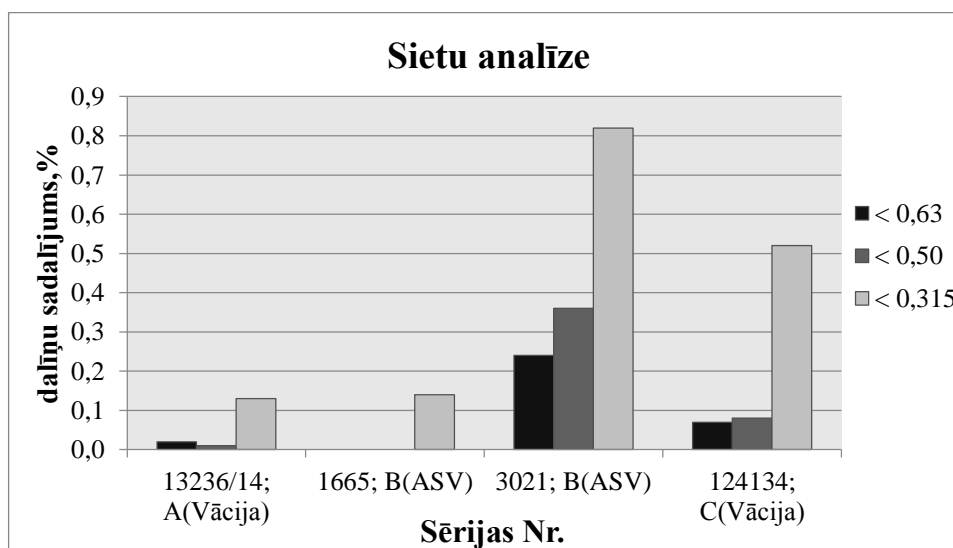
Ražotāja B (ASV) 3021 sērija uzrāda vislielāko izkliedi, kas pierāda, ka pulverim piemīt labs daļiņu sadalījums. Vislīdzīgāko rezultātu 3021 sērijai daļiņu sadalījumā starp visām pārējām pārbaudītajām sērijām uzrādīja 124134 sērija, kas ir iepirkta no C (Vācija) ražotāja. Sērija, kas uzrāda minimālāko daļiņu izkliedi ir 1665, firma B (ASV). Visu vielu paraugi vairāk nekā 80% uzkrājas pēdējā sietā un pamatnē, kas liecina, ka vielas sastāvā ir skaitliski liels daudzums daļiņu, kas mazākas par 10 µm. Šādas pulveris pēc Eiropas farmakopejas 2.9.12. metodes ir uzskatāms par ļoti smalku pulveri.

Rezultāti attēloti divās diagrammās, jo starp datiem ir liela izkliede (18. un 19. attēls).

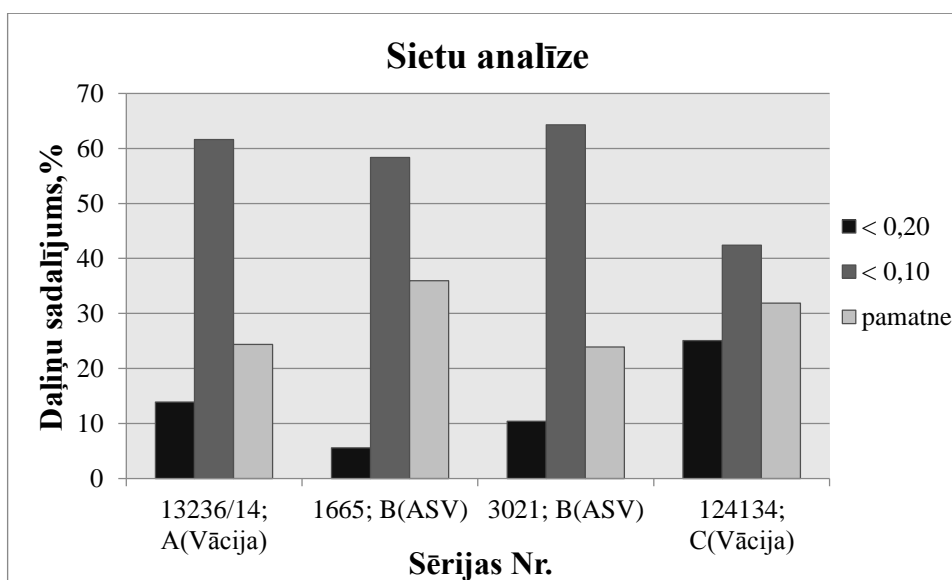
3. tabula

Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāta sietu analīžu rezultāti

Sērijas Nr.	Daļiņu izmēri, mm					Pamatne
	< 0,63	< 0,50	< 0,315	< 0,20	< 0,10	
13236/14; A(Vācija)	0,02	0,01	0,13	13,88	61,60	24,36
1665; B(ASV)	0,00	0,00	0,14	5,57	58,35	35,94
3021; B(ASV)	0,24	0,36	0,82	10,38	64,28	23,92
124134; C(Vācija)	0,07	0,08	0,52	25,05	42,40	31,88



18. attēls. Dažādu ražotāju bezūdens kalcija hidrogēnfosfāta sietu analīze ar acu izmēriem (> 0,63 mm)



19. attēls. Dažādu ražotāju bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta sietu analīze ar acu izmēriem (< 0,63 mm)

Tilpuma blīvums

Tilpuma blīvuma analīzi veica, lai noteiktu vielas sablīvēšanās īpašības, kas būtiski ietekmē tablešu presēšanas procesu. Cilindrā ieber 100 gramus analizējamās vielas un nolasa brīvi iebērtas vielas ieņemto tilpumu līdz tuvākai cilindra skalas iedaļai. Veic nepieciešamās sablīvēšanas kustības un atkārtoti nolasa. Pirmais nolasītais tilpuma blīvums no brīvā bēruma ir maz informatīvs, jo ir atkarīgs no tā, kā analizējamās vielas iesvars 100 g tiek pārnesti uz 250 ml cilindru. Otrais mērījums ir vairāk informatīvs rādītājs tilpuma blīvumam (sablīvēta 1250 vai 2500).

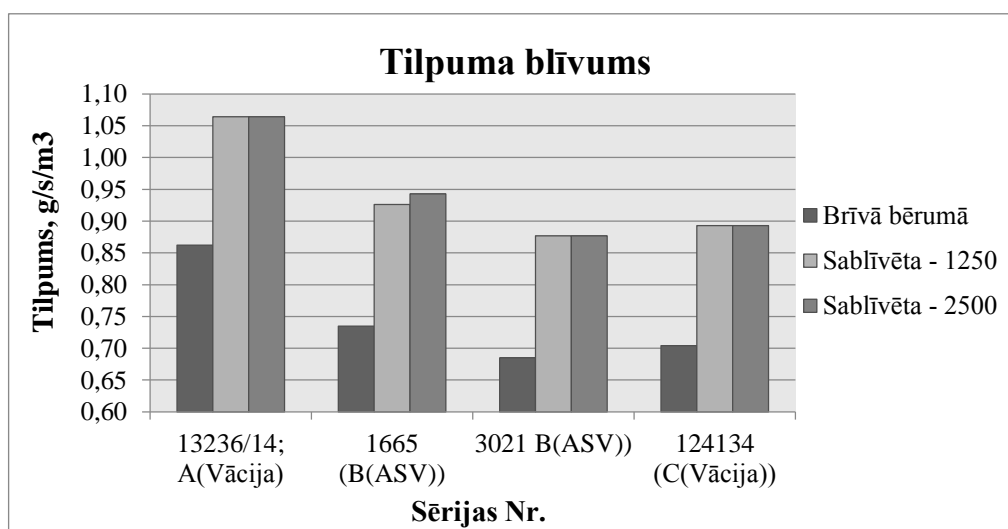
Katrai vielai ir savs sablīvēšanās maksimums, kad vairāk vielu nevar sablīvēt. Sēriju robežās tiem vajadzētu būt līdzīgiem.

Tika veikts tilpuma blīvums četrām dažādām bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta ražotāju sērijām (4. tabula). Pēc datiem var teikt, ka 3021 sērijas bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts ir gaisīgs, jo brīvā bērumā 100 gramu vielas aizņem lielāko tilpumu. Visatšķirīgākos rādītājus šajā sablīvēšanas analīzē uzrādīja 13236/14 sērija, jo brīvā bērumā tā aizņem vismazāko tilpumu. Tā vismazāk sablīvējas, uzrādot vismazākās vielas blīvējamības īpašības, kas raksturīgākas blīvām (kompaktām) vielām. Vislīdzīgākās īpašības etalona vielai (3021 sērija) uzrāda 124134 sērijas viela. Gandrīz visi analizējamie paraugi pēc 2500 sablīvēšanas kustībām vairs nevar sablīvēt, izņemot 1665 sērijas paraugu.

Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāta tilpuma blīvuma rezultāti

Sērijas Nr.	Tilpuma blīvums (100 g), g/cm ³		
	Brīvā bērumā	Sablīvēta – 1250	Sablīvēta - 2500
13236/14 (A(Vācija))	0,862	1,064	1,064
1665 (B(ASV))	0,735	0,926	0,943
3021 B(ASV))	0,685	0,877	0,877
124134 (C(Vācija))	0,704	0,893	0,893

Tabulā apkopotie dažādu ražotāju sēriju bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāta tilpuma blīvuma rezultāti attēloti grafiski (20. attēls).



20. attēls. Tilpuma blīvuma rezultāti

Birstamība

Birstamība ir analīze, kuru veic, lai noskaidrotu, vai vielai piemīt birstošas īpašības, vai nē. Šīs vielas īpašības ir svarīgas tabletēšanas procesā posmā, kad vielai jāiebirst matricē. Ja tablešu masai nepiemīt birstošas īpašības, tad tabletēšanas procesā tā sasprūst bunkurā, nobloķējot masas padevi.

Birstamības analīzē noteica laiku, kas nepieciešams, lai 100 gramu analizējamo bezūdens kalcijs hidrogēnfosfātu izbirtu pa slēdža atveri no piltuves. Bezūdens kalcijs hidrogēnfosfātam birstošas vielas īpašības, jo tās izbirst caur 10 mm (diametrā) platu slēdža atveri. Ja analizējamo paraugu nebirst pat caur lielāko atveri, kas ir 25 mm diametrā, tad tiek uzskatīts, ka paraugam nepiemīt birstošas vielas īpašības.

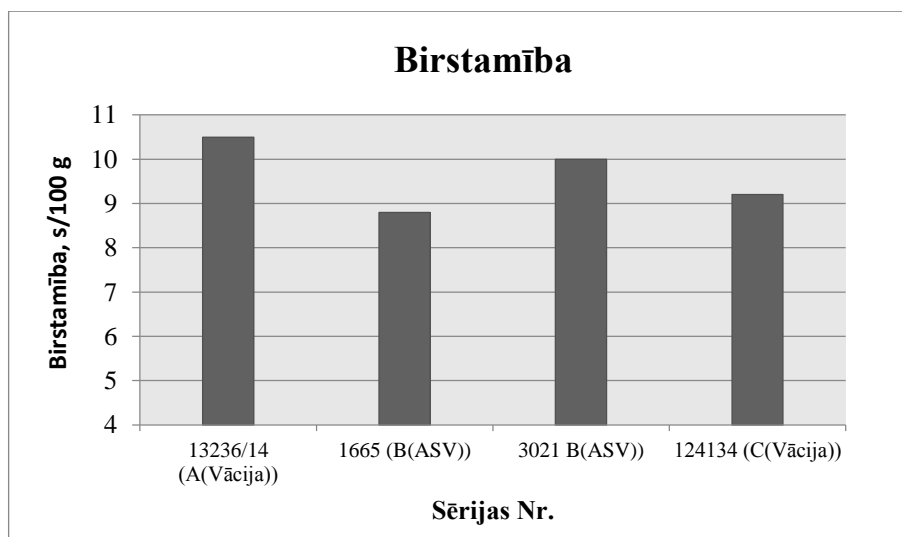
Tika veikta birstamība dažādu bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta ražotāju sērijām (5. tabula). Visām no četrām sērijām piemīt birstošas vielas īpašības. Sērija 3021 jeb etalona sērijas bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta 100 grami caur atveri izbirst 10 sekundes. Tā neuzrāda vislabāko rezultātu salīdzinājumā ar pārējām sērijām. Birstamības laiks 3021 sērijai ir tikai nedaudz labāks par visilgāko laika intervālu, ko uzrāda 13236/14 sērija. Vislabākās birstošas vielas īpašības uzrādīja 1665 sērija, šī un 124134 sērijas bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts ir ar labāku birstamību nekā etalona sērija.

5. tabula

Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta birstamības rezultāti

	Birstamība, s/100 g
13236/14 (A(Vācija))	10,50
1665 (B(ASV))	8,80
3021 B(ASV))	10,00
124134 (C(Vācija))	9,20

Tabulā apkopotie dažādu ražotāju bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta birstamības rezultāti attēloti grafiski (21. attēls).



21. attēls. Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta birstamības rezultāti

Salīdzinot četras dažādas sērijas pēc sietu, tilpuma blīvuma un birstamības analīžu rezultātiem var teikt, ka vislīdzīgākās īpašības etalona bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta 3021. sērijai uzrāda C (Vācija) ražotāja 124134. sērija. Krasi atšķiras ražotāja A (Vācija) sērijas 13236/14 bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta vielas īpašības salīdzinājumā ar etalona sēriju.

3.3. Zopiklona tablešu kodolu placebo fizikāli-tehnoloģisko rādītāju novērtēšana

Tika veikta zopiklona tablešu kodolu, uz kuriem no vienas puses ir iespiests firmas „LOGO” un otrā pusē iespiests „Z5”, fizikāli-tehnoloģisko rādītāju novērtēšana. Tablešu kodoli iegūti, presējot zopiklona tablešu kodolu placebo masas, kas pagatavotas, izmantojot bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta dažādas sērijas.

Zopiklona tablešu masas presēšana tika veikta ar puansoniem: diametrs \varnothing 6 mm, normālā sfēra ar izliekuma rādiusu 1,5 un diametrs \varnothing 7 mm, sfēra ar izliekuma rādiusu 1, apzīmējumi – logo un Z5. Presēšanas procesā tika mainīti sekojoši tabletēšanas parametri: augšējo, apakšējo puansonu pamatspiediens (*main pessure upper and lower*) un rotora griešanas ātrums (*rotor*). Nemainīgi parametri tabletēšanas laikā bija: barotāja griešanas ātrums (*feeder*) un piepresēšanas režīms – (*precompression*).

Mehāniskā izturība zopiklona placebo tablešu kodoliem \varnothing 7 mm

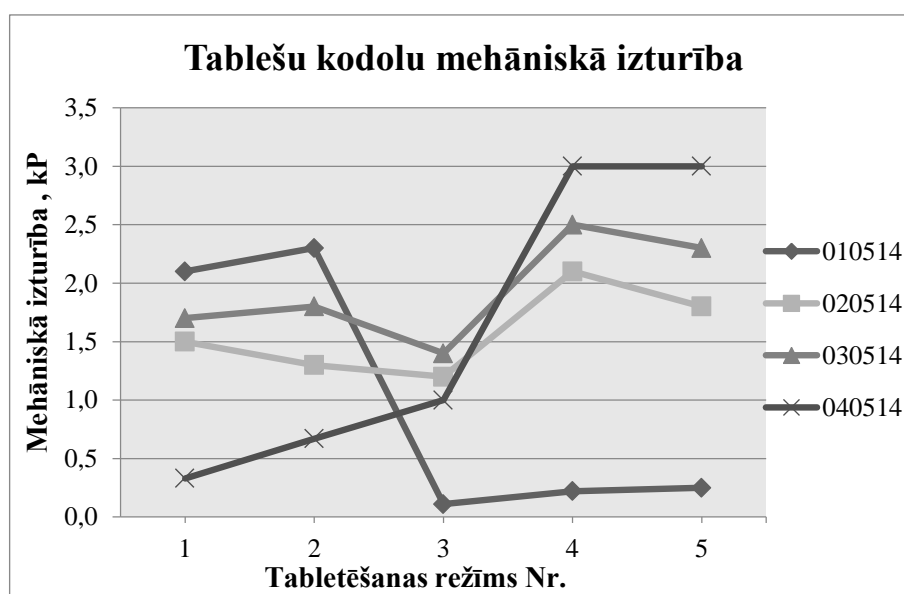
Zopiklona tablešu kodolu mehāniskai izturībai jābūt robežās no 1 – 3 kP, lai iegūt izturīgas tabletes. Ja mehāniskā izturība ir < 1 kP, iegūtie tablešu kodoli ir mīksti, rokās paņemot sadrūp, bet > 3 kP, tablešu kodoli var tikt pārpresēti, kā rezultātā rodas *capping* (tablete slāņojas).

Zopiklona tablešu kodolu (diametrs 7 mm, logo, Z5) presēšana tika veikta ar pieciem dažādiem tabletēšanas režīmiem (pielikums nr. 1 un 2). Tabletēšanas procesā tika iegūti zopiklona tablešu kodoli placebo 010514 sērija, kuras sastāvā ir 13236/14 (A; Vācija), 020514 – 1665 (B; ASV), 030514 – etalona sērijas 3021 (B; ASV) un 040514 – 124134 (C; Vācija) sērija. Tabletēšanas laikā tika mainīti tabletēšanas parametri iegūstot piecus dažādus tabletēšanas režīmus, katra režīma iegūtajiem tablešu kodoliem tika noteikta mehāniskā izturība (6. tabula). Tabletēšanas procesā, palielinot masas presēšanas spēku sērijas nr. 010514 tablešu kodoliem, veidojas *capping*, samazinās mehāniskā izturība. Tas liecina, ka bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta 13236/14 sērijai piemīt sliktas presējamības īpašības. Vislīdzīgāko mehānisko izturību etalona sērijai 3021 uzrāda tās pašas firmas 1665 sērija. Palielinot tabletēšanas spiedienu, var iegūt lielākas mehāniskās izturības 040514 sērijas tablešu kodolus. Piektajā režīmā pie tiem pašiem parametriem var iegūt 040514 sērijas izturīgākus tablešu kodolus salīdzinājumā ar 030514 sēriju.

Zopiklona placebo kodolu Ø 7 mm mehāniskās izturības rezultāti

Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts	Sērijas nr.	Tabletēšanas režīms				
		1	2	3	4	5
13236/14; A(Vācija)	010514	2,10	2,30	0,11	0,22	0,25
1665; B(ASV)	020514	1,5	1,3	1,2	2,1	1,8
3021; B(ASV)	030514	1,7	1,8	1,4	2,5	2,3
124134; C(Vācija)	040514	0,33	0,67	1,00	3,00	3,00

Tabulā norādītā zopiklona placebo tablešu kodolu mehāniskā izturības rezultāti attēloti grafiski (22. attēls).



22. attēls. Zopiklona placebo tablešu kodolu Ø 7 mm mehāniskās izturības rezultāti

Nobirzums zopiklona placebo tablešu kodoliem Ø 7 mm

Tablešu kodolu nobirzums ir parametrs, kas atgriezeniski saistīts ar mehāniskās izturības rādītājiem, tas ir, palielinoties mehāniskai izturībai, samazinās nobirzums.

Veicot nobirzumu, analīzei tika ņemti 58 tablešu kodoli, jo to kopējais svars ir vistuvāk 6,5 g parauga. Nobirzuma analīžu atbilstošs rezultāts ir ne vairāk kā 1%, jā tiek pārsniegta robeža jāmaina tabletēšanas parametri. Analīzes laikā jānovēro vai nevienam no tablešu kodoliem nav *capping*.

Tabletēšanas procesā tika izmantoti pieci dažādi tabletēšanas režīmi, pie katra no režīmiem tika noteikts tablešu nobirzums (7. tabula). Neviena no iegūtajām zopiklona placebo

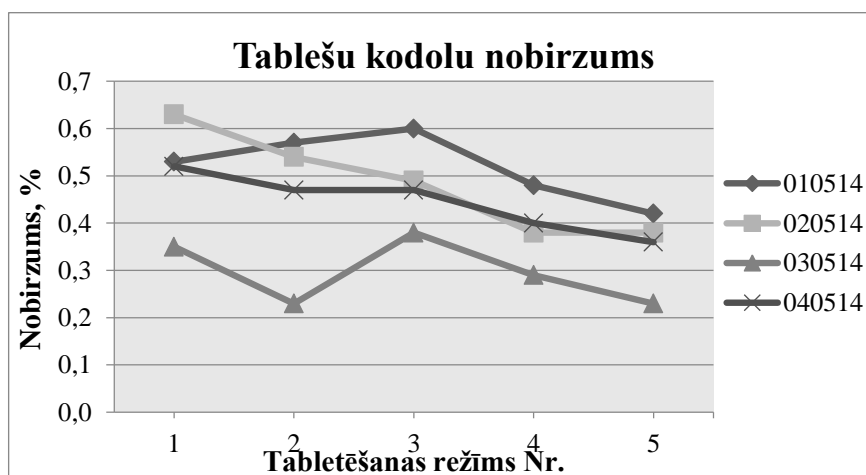
tablešu kodolu sērijām nepārsniedz 1% robežu. Vislielāko nobirzumu uzrāda 010514 sērijas tablešu kodoli, kuru sastāvā ir 13236/14 sērijas bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts. Šīs sērijas tablešu kodoliem ir novērojama neliela slāņošanās – izdrupšana logo zīmes vietā. Vislīdzīgākos nobirzuma rezultātus uzrāda 040514 sērijas tablešu kodoli, kaut gan tie ir lielāki nekā etalona 3021 sērijai. Visām sērijām ir novērojama tendence, palielinot presēšanas parametrus, samazināties nobirzumam izņemot 010514 sērijas tablešu kodoliem. Ražotāja B (ASV) 1665 sērija salīdzinājumā ar etalona sēriju pie tiem pašiem tabletēšanas parametriem iegūst kodolus ar mazāku mehānisko izturību.

7. tabula

Zopiklona placebo tablešu kodolu Ø 7 mm nobirzuma rezultāti

Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts	Sērijas Nr.	Tabletēšanas režīms				
		1	2	3	4	5
13236/14; A(Vācija)	010514	0,53	0,57	0,60	0,48	0,42
1665; B(ASV)	020514	0,63	0,54	0,49	0,38	0,38
3021; B(ASV)	030514	0,35	0,23	0,38	0,29	0,23
124134; C(Vācija)	040514	0,52	0,47	0,47	0,40	0,36

Tabulā norādītā zopiklona placebo tablešu kodolu nobirzuma rezultāti attēlot grafiski (23. attēls).



23. attēls. Zopiklona placebo tablešu kodolu Ø 7 mm nobirzuma rezultāti

Mehāniskā izturība zopiklona placebo tablešu kodoliem Ø 7 un Ø 6 mm

Zopiklona tablešu masa tika presēta, un iegūti 060514 un 080514 sērijas tablešu kodoli, kas uzstrādāti no 3021 sērijas bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta, bet 050514 un 070514

– no 1665 sērijas. Tablešu kodoli ar sērijas numuru 070514 un 080514 tika presēti ar presinstrumentiem, kuru diametrs ir 7 mm, kā arī uz tiem ir attēlots firmas logo un tabletes otrā pusē medikamenta raksturojošie iniciāļi Z5. Sērijas 050514 un 060514 tablešu kodoli tika presēti ar presinstrumentiem, kuru diametrs ir 6 mm (pielikums nr. 3).

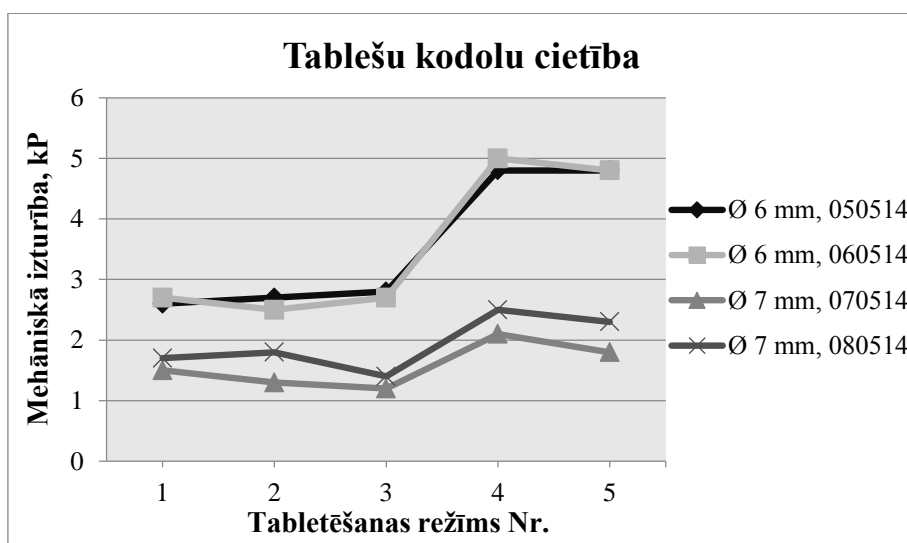
Iegūtie zopiklona placebo tablešu kodoli tika salīdzināti. Kodolus presējot ar presinstrumentiem, kuru diametrs ir 6 mm, iegūst augstākas mehāniskās izturības tablešu kodolus nekā tos, kas presēti - diametrs 7 mm, logo, Z5. Sērijas 050514 un 060514 tablešu kodolu presēšanas laikā mainot režīmus (palielinot presēšanas spēku), iegūst tablešu kodolus, kas pārsniedz 3 kP, tablešu kodoliem neveidojas *capping*. Šis faktors parāda, ka abu sēriju 3021 un 1665 bezūdens kalcija hidrogēnofsfāts uzrāda labas presējamības īpašības. Analogiski zopiklona (diametrs 6 mm) un (diametrs 7 mm, logo, Z5) tablešu kodolu kvalitatīvie rādītāji attēloti tabulās (8. un 9. tabula).

8. tabula

Zopiklona placebo kodolu Ø 6 un 7 mm mehāniskās izturības rezultāti

Bezūdens kalcija hidrogēnofsfāts	Sērijas Nr.	Tabletēšanas režīms				
		1	2	3	4	5
Ø 6 mm, 1665	050514	2,6	2,7	2,8	4,8	4,8
Ø 6 mm, 3021	060514	2,7	2,5	2,7	5,0	4,8
Ø 7 mm, 1665	070514	1,5	1,3	1,2	2,1	1,8
Ø 7 mm, 3021	080514	1,7	1,8	1,4	2,5	2,3

Tabulā apkopotie zopiklona placebo tablešu kodolu mehāniskās izturības rezultāti attēloti grafiski (24. attēls).



24. attēls. Zopiklona placebo tablešu kodolu Ø 6 un 7 mm mehāniskās izturības rezultāti

Nobirzums zopiklona placebo tablešu kodoliem Ø 7 un Ø 6 mm

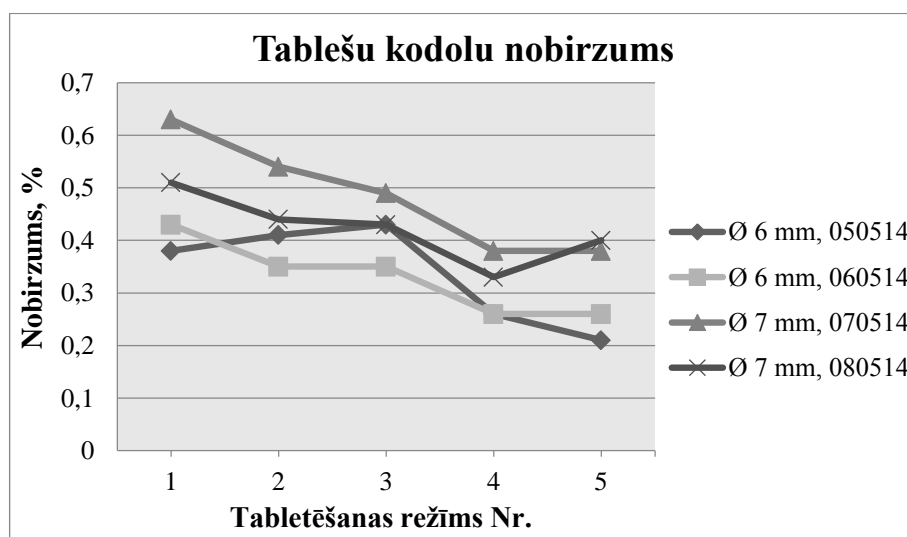
Iegūto četru sēriju tablešu kodoli nepārsniedz 1% nobirzuma robežu. Tablešu kodoli, kuri presēti ar 6 mm diametra presinstrumentiem uzrāda mazāku nobirzumu nekā, kas presēti ar 7 mm, logo, Z5. Pieaugot presēšanas spiedienam samazinās zopiklona tablešu kodolu nobirzums.

9. tabula

Zopiklona placebo tablešu kodolu Ø 6 un 7 mm nobirzuma rezultāti

Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts	Sērijas Nr.	Tabletēšanas režīms				
		1	2	3	4	5
Ø 6 mm, 1665	050514	0,38	0,41	0,43	0,26	0,21
Ø 6 mm, 3021	060514	0,43	0,35	0,35	0,26	0,26
Ø 7 mm, 1665	070514	0,63	0,54	0,49	0,38	0,38
Ø 7 mm, 3021	080514	0,51	0,44	0,43	0,33	0,40

Tabulā apkopotie zopiklona placebo tablešu kodolu nobirzuma rezultāti attēloti grafiski (25. attēls).



25. attēls. Zopiklona placebo tablešu kodolu Ø 6 un 7 mm nobirzuma rezultāti

Acīmredzams, ka kodolu diametra samazināšana no 7 mm uz 6 mm un bez iespiestiem uzrakstiem uz tablešu kodolu virsmas ļauj ievērojami palielināt mehānisko izturību.

Sērijas 010514 tablešu kodoli uzstrādāti izmantojot kompānijas A (Vācija) bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta sēriju 13236/14. Pēc nobirzuma testu tika novērotas izdrupušas vietas pie burta „Z” un cipara „5”, kā arī sānu malās. (26. attēls).



26. attēls. Zopiklona placebo tablešu kodoli 010514 sērijas pēc nobirzuma testa veikšanas

Palielinot tabletēšanas spēku, nevar iegūt tablešu kodolu (sērijas numurs 010514) ar lielāku mehānisko izturību. Tā rezultātā tablešu kodoli tiek pārpresēti - neiztur nobirzuma testu, notiek tablešu slāņošanās (*capping*).

Kopsummā var secināt, ka dažādu ražotāju bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta izmantošana pie vienādiem tabletēšanas parametriem ļauj iegūt tablešu kodolus ar dažādiem mehāniskās izturības rādītājiem.

Ierosinājumi

Pirms iepērk ražošanai bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta alternatīvo ražotāju vispirms jāveic paraugam (1-2 kg) pilna analīze no dažādām sērijām. Šiem paraugiem jānosaka: 1) tilpuma blīvums, 2) birstamība, 3) mikroskopija, 4) lāzerdifrakcija, 5) sietu analīze. No šiem paraugiem jāuzstrādā tablešu placebo kodoli, kuriem jānosaka sekojoši rādītāji: 1) mehāniskā izturība, 2) nobirzums. Uz iegūto analīžu rezultātu pamata tiks izdarīti secinājumi par bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta alternatīvo ražotāju izvēli atbilstoši tehnoloģiskām prasībām, kas nodrošina kvalitatīva zopiklona tablešu kodolu iegūšanu.

Iepērkot no ražotāja B (ASV) ražošanā vēl neizmantotas (jaunas) sērijas bezūdens kalcija hidrogēnfosfātu, jāveic tā pilna analīze un jāsalīdzina ar etalona sērijas 3021 rezultātiem.

SECINĀJUMI

1. Zopiklona tablešu kodolu receptūra, ja tabletēšanā izmanto puansonus, kuru diametrs ir 6 mm, ļauj iegūt kvalitatīvākās tabletes nekā to presēšanā, izmantojot 7 mm diametra (Logo, Z 5) puansonus.
2. Zopiklona tablešu kodolu receptūrā, izmantojot ražotāja A (Vācija) sērijas 13236/14 bezūdens kalcija hidroģēnfosfātu, nevar iegūt tabletes ar atbilstošiem kvalitātes rādītājiem – nobirzumu, tablešu mehānisko izturību. Tabletēšanas un analīzes veikšanas laikā veidojas tablešu kodolu slāņošanās.
3. Izmantojot ražotāja B (ASV) sērijas 1665 bezūdens kalcija hidroģēnfosfātu zopiklona tablešu kodolu ražošanā, var iegūt līdzīgas kvalitātes tablešu kodolus, kādus iegūst no etalona 3021 sērijas bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta. Viena ražotāja dažādu sēriju bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts ietekmē tablešu kvalitatīvos rādītājus pie vienādiem tabletēšanas parametriem.
4. Vienas kompānijas dažādu sēriju bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts var atšķirīgi ietekmēt zopiklona tablešu kodolu kvalitāti.
5. Uz iegūto datu pamata tika atrasts jauns alternatīvs ražotājs C (Vācija). Ar tā ražoto bezūdens kalcija hidroģēnfosfāta palīdzību var iegūt līdzīgas kvalitātes zopiklona tablešu kodolus, kādus iegūst no etalona sērijas 3021.
6. Hipotēze apstiprinās, jo bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts no dažādiem ražotājiem, kā arī viena ražotāja sērijas dažādi ietekmē tablešu kodolu fizikāli-tehnoloģiskos parametrus.

PATEICĪBA

Bakalaura darbs izstrādāts A/S „Grindeks” gatavo zāļu formu izstrādes nodaļā.

Pateicība tiek izteikta A/S „Grindeks” gatavo zāļu formu izstrādes nodaļas laboratorijas, cieto formu grupas vadītājai Dzintrai Saukānei par darba tēmas ideju un praktiskās daļas izpildes iespējām.

Paldies Mg. Biol., Ulrika Beitnere par atbalstu darba izstrādes procesā un tapšanā.

LITERATŪRAS APSKATS

1. Advokat D.C., Comaty E.J., Julien M.R., Julien's Primer fo Drug Action, Worth publishers, 2014, 443. – 450.
2. Alibaba, Sieves test, 1999, [tiešsaiste]-[atsauce 2015. gada 2. marts]. Pieejams: http://www.alibaba.com/product-detail/ISO-approved-SUS304-high-frequency-vibration_1849893230.html.
3. Ankit G., Bilandi A., Kumar M.K., Neetu K., Tablet coating techniques: concepts and recent trends, International Research Journal of Pharmacy, 2012, 3 (9), 50. – 58.
4. Ansel C.H., Popovich G.N., Allen V.L., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2010, 9, 479. – 481.
5. Atack J.R., Anxiolytic compounds acting at the GABAA receptor benzodiazepine binding site, Curr Drug Targets CNS Neurol Disor, 2004, 2 (4), 213. – 232.
6. Bakar N.F., Mujumdar A., Urabe S., Takano K., Nishii K., Horio M., Improvement of sticking tendency of granules during tableting process by pressure swing granulation, Elsevier, Powder Technology, 2007, 176 (3), 137. – 147.
7. Bennett P.N., Brown M.J., Clinical pharmacology, Churchill Livingstone, 2003, 9, 403. – 404.
8. Bikšone G., Medikamentožā ārstēšana un aprūpe, Kerena, Rīga, 2008, 734.
9. Bramness J.G., Olsen H, Adverse effects of zopiclone, Tidsskr Nor Laegeforen, 1998, 118 (13), 2029. - 2032.
10. British Pharmacopoeia Commission, Optical microscopy, British Pharmacopoeia Appendix XVII O, 2012, A480. – A482.
11. British Pharmacopoeia Commission, Particle Size of Powders, Sieve and Filters, Test Sieve, British Pharmacopoeia Appendix XVII, 2012, A461. – A465.
12. British Pharmacopoeia Commission, Resistance to Ceushing of Tablets, British Pharmacopoeia Appendix XVII J, 2012, A488. – A489.
13. Chalsterjee B, Applying Lean Six Sigma in the Pharmaceutical Industry, Gower Publishing Limited, 2014, 3 (1), 170.
14. Chen L.F., Lin E.C., Chou Y.C., Mao W.C., Chen Y.C., Tzeng N.S., A comparison of complex sleep behaviors with two short-acting Z-hypnosedative drugs in nonpsychotic patients, Neuropsychiatr Dis Treat, 2013, 9, 1159. – 1162.
15. Clive P.P., Curtis M., Sutter M., Walker M., Hoffman B., Integrated Pharmacology, Mosby International, 2002, 2, 160.

16. Cole G.C., Hogan J., Michael A., Pharmaceutical Coating Technology, Taylor & Francis Ltd, Philadelphia 1995, 1. – 5.
17. Dahl J., Animation of a tablet press, 2008, [tiešsaiste]-[atsauce 2015. gada 29. aprīlis]. Pieejams: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tablet_press_animation.gif.
18. Davies P.N., Newton J.M., In Pharmaceutical Powder Compaction Technology, New York, 1995, 7, 419. – 500.
19. Doldan C., Souto C., Concheiro A., Pacheco M.R., Gomez-Amoza J.L., Dicalcium phosphate dihydrate and anhydrous dicalcium phosphate for direct compression: A comparative study, International Journal of Pharmaceutics, 1995, 124 (1), 69. – 74.
20. Dorozhkin S.V., Calcium orthophosphates, J. Mater. Sci., 42, 2007, 1061.–1095.
21. European Directorate for Anality of Medicine, European pharmacopoeia 6.0, Cedex: Starsbourg, 2007, 3308.
22. European Directorate for the Quality Control of Medicines&Health Care, Calcii hydrogenophosphas anhydricus, European pharmacopoeia 5.0, 2005, 1160. – 1163.
23. European Directorate for the Quality Control of Medicines&Health Care, Tabletes, Compressi, European pharmacopoeia 8.0, 2014, 809. – 812.
24. European Directorate for the Quality Control of Medicines&Health Care, Method 2.9.37, Oprical microscopy, European pharmacopoeia 7.0, 2011, 311. – 312.
25. European Directorate for the Quality Control of Medicines&Health Care, Sieve test, European pharmacopoeia 7.0, 2011, 270. – 271.
26. European Directorate for the Quality Control of Medicines&Health Care, Bulk density and tapped density of powders, European pharmacopoeia 7.0, 2011, 305. – 308.
27. European Directorate for the Quality Control of Medicines&Health Care, Bulk density and tapped density of powders, European pharmacopoeia 3.0, 2011, 305. – 308.
28. European Directorate for the Quality Control of Medicines&Health Care, Friability of uncoated tabletes, European pharmacopoeia 8.0, 2014, 298. – 299.
29. Felton L.A., Porter, S.C., An update on pharmaceutical film coating for drug delivery, Expert Opinion on Drug Delivery, 2013, 10 (4), 421. – 435.
30. FORD 4 Viscosity Cup, 2010, [tiešsaiste]-[atsauce 2015. gada 4. aprīlis]. Pieejams: <http://www.spraygunindustry.com/Information2/Viscosity.html>.
31. Friability Test Apparatus, 2011, [tiešsaiste]-[atsauce 2015. gada 1. maijs]. Pieejams: http://stabilitystudies.blogspot.com/2012_06_01_archive.html.
32. Gaillot J., Heusse D., Houghton G.W., Marc A.J., Dreyfus J.F., Pharmacokinetics and metabolism of zopiclone, Pharmacology, 1983, 27 (2), 76. – 91.

33. Gendre C., Genty M., César da Silva J., Tfayli A., Boiret M., Lecoq O., Baron M., Chaminade P., Péan J. M., Comprehensive study of dynamic curing effect on tablet coating structure, *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 2012, 81, 657. – 665.
34. Gold G., Duvall R.N., Palermo B.T., New instrumentation for determining flexure breaking strength of capsule-shaped tabletes, *J. Pharm. Sci.*, 1980, 69 (4), 384. – 386.
35. Griffiths A.N., Jones D.M., Richens A., Zopiclone produces effects on human performance similar to flurazepam, lormetazepam and triazolam, *Br J Clin Pharmacol*, 1986, 21 (6), 647.– 653.
36. Hansten D.P., Horn R.J., *Drug Interactions Analysis and Management*, Wolters Kluwer Health, 2012, 1902.
37. Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A., Cheng C., King D., Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia, *CMAJ*, 2000, 162 (2), 225. – 233.
38. Jerussi P.T., Senanayake H.C., Rubin D.P, McConville A.F., Administering n-desmethylzopiclone, or its pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or clathrate for prophylaxis or therapy of anxiety., *Drugs*, 2002, 32 (1), 48. – 65.
39. Jivraj M., Martini L.G., Thomson C.M., An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets, *Pharmaceutical Science and Technology Today*, 2000, 3, 58. – 63.
40. Khan K. A., Rhodes T. C., Effect of Variation in Compaction Force on Properties of Six Direct Compression Tablet Formulations, *Pharm. Sci.*, 1976, 65 (12), 1830. – 1978.
41. Ķīmenis A., Paliņš A., Šuster J., *Farmakoloģija ar receptūru*, Latvijas Valsts izdevniecība, Rīga, 1964, 298.
42. Lantz J.R., H.A.Lieberman., Lachman L.H., Schwartz B.J., *Pharmaceutical Dosage Forms*, New York: Marcel Dekker, INC, 1989, 2, 107. - 200.
43. Lee B.J., *Pharmaceutical Manufacturing Handbook Production and Processes*. Pharmaceutical preformulation: Physiochemical Properties of Excipients and Powders and Tablet Characterizatio, Wiley-Interscience, New Jersey, 2008, 1370.
44. Matheson I., Sande H.A., Gaillot J., The excretion of zopiclone into breast milk, *Br J Clin Pharmacol*, 1990, 30 (2), 267. – 271.
45. Mendel Company, *Tablet Coating Process*, 2015, [tiešsaiste]-[atsauce 2015. gada 29. marts]. Pieejams: <http://www.mendelco.com/process/tablet-coating-process>.
46. MULTI-TIP TABLET TOOLING, The Elizabeth Companies, 2014, [tiešsaiste]-[atsauce 2015. gada 5. maijs]. Pieejams: <http://www.eliz.com/multi-tip-compression-tooling.html>.

47. Nahla N.S., Hala E.Z., Lobna M.H., Maissa Y.S., and Laila E.F., Thin-Layer Chromatographic Enantioseparation of Ofloxacin and Zopiclone using Hydroxy-Propyl-BetaCyclodextrin as Chiral Selector and Thermodynamic Studies of Complexation, *Journal of Planar Chromatography*, 2014, 27, 3.
48. *Niazi S.K.* Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Compressed Solid Products, 1, CRS Press USA, 2004, 296.
49. Noble S., Langtry H.D., Lamb H.M., Zopiclone. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of insomnia., *Drugs*, 1998, 55 (2), 277. – 302.
50. Ozkan Y., Ceyhan T., Arslan N., Narin Y., İşimer A., In-vivo gamma scintigraphic evaluation and determination of a gastro-resistant etodolac tablet in humans, *Comb Chem High Throughput Screen*, 2010, 13 (6), 490. – 506.
51. Pharma Test Group, Tapping Density and Apparent Volume Tester, 2015, [tiešsaiste]-[atsauce 2015. gada 7. maijs]. Pieejams:<http://www.pharma-test.de/pt-td200/21>.
52. Purviņš I., Purvia A., Praktiskā farmakoloģija, Zāļu infocentrs, Rīga, 2011, 4, 896.
53. Rawle A., Kippax P., Setting New Standards for Laser Diffraction Particle Size Analysis, *American Laboratory*, 2010. 32.
54. Romāne E., Saprovska I., Latvijas farmindekss 2013, Latvijas Ārstu biedrība, Rīga, 2013, 1394. – 1395.
55. Rowe C., Paul J. Sheskey, Sian C.Owen, Calcium Phosphate, Dibasic Anhydrous, *Handbook of Pharmaceutical Excipients (fifth edition)*, APhA Publications, USA, 2005, 93. – 95.
56. Sarkar S, Ooi S.M., Liew C.V., Chan L.W., Heng P.W. GEA-NUS Pharmaceutical Processing Research Laboratory, National University of Singapore, 1983, 4 (2), 29. - 35.
57. Sawicki W., Mazgalski J., Hot tableting as a new method for obtaining tablets from slow release-coated pellets, 2009, 35 (7), 857. – 865.
58. Sivertsen B., Omvik S., Cognitive therapy superior to zopiclone for insomnia. *Farm Pract*, 2006, 55 (10), 845.
59. Skutelis A., Zāļu rokasgrāmata, Nacionālais apgāds, Rīga, 2009, 374.
60. Suzzi D., Radl S., Khinast G.J., Local analysis of the tablet coating process: Impact of operation conditions on film quality., *Chemical Engineering Science*, 2010, 65, 5699. – 5715.

61. Takami K., Machimura H., Takado K., Inagaki M., Kawashima Y., Novel preparation of free flowing spherically granulated dibasic calcium phosphate anhydrous for direct tableting, Chem Pharm Bull (Tokyo), 1996, 44, 868. – 870.
62. Total Lab Systems, Granulate flow testers, New Zealand, 2013, [tiešsaiste]-[atsauce 2015. gada 7. maijs]. Pieejams:
<http://www.totallab.co.nz/productfull/?prodid=964&agencyid=21>.
63. United States Pharmacopoeia, Physical Tests, Laser-Diffraction Technique., United States Pharmacopoeia 35, 2009, 357. – 358.
64. United States Pharmacopoeia., Powder Fineness, United States Pharmacopoeia 32, 2009, 357. – 358.
65. United States Pharmacopoeia, Powder Flow, United States Pharmacopoeia 29, 2005, 3017. – 3018.
66. United States Pharmacopoeia., Tablet Breaking Force, United States Pharmacopoeia 37, 2012, 868. - 870.

PIELIKUMI

**Zopiklona placebo tablešu kodolu Ø 7 mm (logo, Z5) 020514
un 030514 sēriju tabletēšanas režīmu (1 – 5) parametri**

	Sērija Nr. 030514					Sērija Nr. 020514				
	Sērija Nr. 3021, ražotājs B(ASV)					Sērija Nr. 1665, ražotājs B(ASV)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Filling [mm]	3,23	3,23	3,23	3,23	3,23	3,23	3,23	3,23	3,23	3,23
Precompression [mm]	2,05	2,06	2,07	2,07	2,07	2,07	2,07	2,07	2,08	2,08
Compression [mm]	0,65	0,65	0,65	0,55	0,55	0,65	0,65	0,65	0,55	0,55
Feeder [rpm]	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Rotor[rpm]	30	50	70	30	50	30	50	70	30	50
Mainpressurer upper [kN]	7,4	8,2	8,3	9,6	10,3	7,6	7,8	7,7	9,9	10,1
Mainpressurer lower [kN]	8,6	8,6	8,6	10,8	10,9	8,6	8,6	8,7	10,8	11,1
Prepressure[kN]	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Ejection force [N]	152	154	152	178	179	134	136	137	155	156
Mehāniskā izturība [kP]	1,7	1,8	1,4	2,5	2,3	1,5	1,3	1,2	2,1	1,8
Nobirzums [%]	0,51	0,44	0,43	0,33	0,40	0,63	0,54	0,49	0,38	0,38

**Zopiklona placebo tablešu kodolu Ø 7 mm (logo, Z5) 010514
un 040514 sēriju tabletēšanas režīmu (1 – 5) parametri**

	Sērija Nr. 010514					Sērija Nr. 040514				
	Sērija Nr. 13236/14, ražotājs A (Vācija)					Sērija Nr. 124134, ražotājs C (Vācija)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Filling [mm]	3,06	3,06	3,06	3,06	3,06	3,06	3,06	3,06	3,06	3,06
Precompression [mm]	2,07	2,07	2,07	2,08	2,08	2,07	2,07	2,07	2,08	2,08
Compression [mm]	0,65	0,65	0,65	0,55	0,55	0,65	0,65	0,65	0,55	0,55
Feeder [rpm]	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Rotor[rpm]	30	50	70	30	50	30	50	70	30	50
Mainpressurer upper [kN]	7,5	8,2	8,6	10,2	10,6	4,6	8,4	9,2	9,8	10,4
Mainpressurer lower [kN]	9,6	9,4	10,2	10,9	11,5	9,2	9,1	8,9	10,5	10,8
Prepressure[kN]	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Ejection force [N]	154	152	152	182	176	154	153	155	165	172
Mehāniskā izturība [kP]	2,10	2,30	0,11	0,22	0,25	0,33	0,67	1,00	3,00	3,00
Nobirzums [%]	0,53	0,57	0,60	0,48	0,42	0,52	0,47	0,47	0,40	0,36

**Zopiklona placebo tablešu kodolu Ø 6 mm (logo, Z5) 050514
un 060514 sēriju tabletēšanas režīmu (1 – 5) parametri**

	Sērija Nr. 050514					Sērija Nr. 060514				
	Sērija Nr. 3021, ražotājs B (ASV)					Sērija Nr. 124134, ražotājs B (ASV)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Filling [mm]	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
Precompression [mm]	2,07	2,07	2,07	2,07	2,07	2,07	2,07	2,07	2,07	2,07
Compression [mm]	1,35	1,35	1,35	1,20	1,20	1,35	1,35	1,35	1,20	1,20
Feeder [rpm]	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Rotor[rpm]	30	50	70	30	50	30	50	70	30	50
Mainpressurer upper [kN]	6,9	7,1	7,3	9,9	10,1	6,8	7,0	7,1	9,6	9,9
Mainpressurer lower [kN]	7,7	7,9	8,1	10,5	10,6	7,6	7,8	7,9	10,3	10,7
Prepressure[kN]	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Ejection force [N]	221	229	232	285	296	199	199	193	250	243
Mehāniskā izturība [kP]	2,7	2,5	2,7	5,0	4,8	2,6	2,7	2,8	4,8	4,8
Nobirzums [%]	0,43	0,35	0,35	0,26	0,26	0,38	0,41	0,43	0,26	0,21

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Bakalaura darbs „BEZŪDENS KALCIJA HIDROĢENFOSFĀTA
IZMANTOŠANA ZOPIKLONA APVALKOTO TABLEŠU RAŽOŠANĀ” izstrādāts LU
Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā
norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: Uģis Kūms
(vārds, uzvārds) (paraksts)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai
Vadītāja: Mg. Biol., Ulrika Beitnere
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____
(paraksts)

Bakalaura darbs aizstāvēts bakalaura studiju programmas „Farmācija” Bakalaura
gala pārbaudījuma komisijas sēdē _____ 2015., prot. Nr. _____.

Komisijas sekretāre: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts)