

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

LEON KUSTEC

MAGISTRSKA NALOGA
ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2017

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



LEON KUSTEC

**VPLIV IZBRANIH PARAMETROV GRANULIRANJA V HITRO VRTEČEM
MEŠALNIKU NA LASTNOSTI ZRNC S HIPROMELOZO**

**INFLUENCE OF SELECTED PARAMETERS OF GRANULATION IN A HIGH-
SHEAR MIXER ON CHARACTERISTICS OF GRANULES WITH
HYPROMELLOSE**

Ljubljana, 2017

Magistrsko delo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Ilije German Ilića. Slike vrstične elektronske mikroskopije smo posneli na Kemijskem inštitutu.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Iliji German Iliću za mentorstvo, strokovne nasvete in diskusije, ki sva jih imela tekom izvajanja magistrske naloge. Zahvalil bi se tudi vsem ostalim zaposlenim na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, ki so mi kakorkoli pomagali pri izvedbi magistrske naloge. Zahvala Petru Grdešiču, mag. farm. za usmerjanje in nabavo materialov, prof. dr. Odonu Planinšku za vodenje do prihoda doc. dr. Ilije German Ilića in za zajem slik na vrstičnem elektronskem mikroskopu.

Posebna zahvala gre mojih bližnjim, posebej staršem, ki so mi omogočili študij in me spodbujali ter motivirali tekom študija.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo izdelal samostojno pod mentorstvom doc. dr. Ilije German Ilića.

Leon Kustec

Predsednica komisije: prof. dr. Marija Sollner Dolenc

Član komisije: izr. prof. dr. Robert Roškar

KAZALO

POVZETEK	iii
ABSTRACT	iv
SEZNAM OKRAJŠAV	v
1 UVOD.....	1
1.1 Granuliranje	1
1.1.1 Vlažno granuliranje – granuliranje s hitro vrtečimi mešalniki	2
1.1.2 Hitro vrteči mešalnik	3
1.1.3 Procesi, ki se odvijajo med vlažno granulacijo	3
1.1.4 Vpliv procesnih parametrov na lastnosti granulata	4
1.2 Tablete in tabletiranje	7
1.2.1 Metode izdelave tablet.....	8
1.2.2 Obnašanje delcev med procesom stiskanja	9
1.2.3 Preučevanje stisljivosti tablet	10
1.3 Razvoj z vgrajeno kakovostjo.....	14
1.3.1 Načrtovanje eksperimentov	15
2 NAMEN	17
3 MATERIALI IN METODE DELA.....	18
3.1 MATERIALI	18
3.1.1 Hipromeloza	18
3.1.2 Laktoza	19
3.1.3 Hidrofobni koloidni silicij	19
3.1.4 Magnezijev stearat.....	19
3.2 Laboratorijski pribor	20
3.3 Naprave.....	20
3.4 Metode	21

3.4.1	Eksperimentalni načrt	21
3.4.2	Vlažno granuliranje s hitro vrtečim mešalnikom	22
3.4.3	Sušenje in določanje vsebnosti vlage	23
3.4.4	Sejalna analiza in določanje porazdelitve velikosti delcev	23
3.4.5	Priprava tabletne zmesi.....	24
3.4.6	Merjenje nasipne in zbite gostote	24
3.4.7	Merjenje pretočnega časa	25
3.4.8	Merjenje prave gostote	25
3.4.9	Tabletiranje	25
3.4.10	Vrednotenje tablet.....	26
3.4.11	Vrednotenje stisljivosti tablet	26
3.4.12	Morfološke lastnosti granulotov – vrstična elektronska mikroskopija (SEM)	26
3.4.13	Analiza rezultatov s statističnim programom	28
4	REZULTATI IN RAZPRAVA	29
4.1	Vpliv izbranih procesnih parametrov na pretočne lastnosti granulata.....	29
4.1.1	Velikost delcev (d_{50}) in delež kepic.....	29
4.1.2	Porazdelitev velikosti delcev (PSW)	32
4.1.3	Nasipna in zbita gostota.....	34
4.1.4	Pretočne lastnosti	36
4.1.5	Morfološke lastnosti	37
4.2	Vpliv izbranih procesnih parametrov na stisljivost zrnca.....	40
4.2.1	Kompresibilnost	40
4.2.2	Kompaktibilnost	45
5	SKLEPI.....	46
6	LITERATURA	48

POVZETEK

V farmacevtski industriji imamo pogosto opravka s praški s slabimi pretočnimi lastnosti in slabo stisljivostjo. Za izboljšanje teh lastnosti jih pogosto obdelamo s postopki granuliranja. Granuliranje je proces združevanja manjših delcev v večje, obstojne agregate (zrnca oz. granule), v katerih lahko še vedno razločimo originalne primarne delce. Zrnca lahko uporabimo kot samostojno farmacevtsko obliko, veliko pogosteje pa jih izdelamo kot vmesno stopnjo pri izdelavi tablet ali kapsul. Za ugotavljanje vplivov procesnih parametrov na kakovost farmacevtskega izdelka uporabljamo razvoj z vgrajeno kakovostjo. Med razvojem zdravil iščemo pomembne spremenljivke in poskušamo razumeti, kako spremenljivke vplivajo na lastnosti produkta. Z uporabo statističnega pristopa prihranimo čas in vire. Namen magistrske naloge je bil ugotoviti vpliv treh izbranih parametrov vlažne granulacije s hitro vrtečim mešalnikom na pretočne lastnosti in stisljivost izdelanih zrn s hipromelozo. Najprej smo v okviru preliminarne poskusov naredili prenos procesnih parametrov iz industrijskega na laboratorijski nivo ter določili izhodiščno točko za eksperimentalni načrt (DOE). S pomočjo DOE pristopa smo načrtovali in izvedli eksperimente. Kot kritične procesne parametre oz. vstopne faktorje v našem eksperimentalnem načrtu smo obravnavali količino granulacijske tekočine, hitrost mešala in čas gnetenja. Odzivne spremenljivke oz. kritične lastnosti kakovosti zrn pa so bile pretočne lastnosti in stisljivost izdelanih zrn. Pretočne lastnosti smo vrednotili z določanjem pretočnega časa, nasipne in zbite gostote, Carrovega indeksa ter nihanjem mase in trdnosti stisnjenih tablet. Stisljivost zrn smo vrednotili z uporabo Heckelove in Walkerjeve analize, kompaktilnostnega profila in indeksa elastične relaksacije. Ugotovili smo, da je bila preučevana formulacija s hipromelozo izredno robustna na spreminjanje procesnih parametrov granuliranja s hitro vrtečim mešalnikom. Ne glede na njihovo vrednost smo izdelali zrnca, ki so si bila podobna po svojih lastnostih. Največji vpliv na pretočne lastnosti je imela količina granulacijske tekočine. Najboljše pretočne lastnosti smo dobili pri večji količini granulacijske tekočine, saj so imeli vzorci z večjo količino dodane granulacijske tekočine manjši Carrov indeks in večja zrnca, ki so bila bolj sferična z bolj gladkimi površinami. Količina granulacijske tekočine je imela prav tako največji vpliv na stisljivost zrn. Veliko vplivov pa je bilo neznčilnih in lahko smo samo opazovali blage trende. Vseeno moramo biti pozorni, kakšne procesne parametre izberemo, saj smo v določenih območjih dobili boljše lastnosti zrn.

ABSTRACT

Pharmaceutical industry often processes powders with bad flow and compaction properties. To improve these properties powders often go through the process of granulation. Granulation is a process of combining smaller particles into larger, stable aggregates (granules) in which we can still distinguish the original, primary particles. Granules can be used as a stand-alone dosage form, but is more commonly just an intermediate step in the manufacture of tablets or capsules. To determine the effects of processing parameters on the quality of pharmaceutical products we use quality by design. During the development of drugs we are examining important variables and trying to understand how these affect the properties of the product. To save time and resources, we use the statistical approach. The purpose of this Master's Thesis was to determine the influence of three selected parameters of wet granulation with high-shear mixer on flow and compaction properties of granules produced with hypromellose. First, in the context of the preliminary experiments, we transferred the process parameters from industrial to laboratory scale and set a starting point for our experimental design (DOE). With the help of the DOE approach we planned and performed the experiments. The critical process parameters or input factors of our experimental design were amount of granulation liquid, impeller speed and wet massing time. Response variables or critical quality attributes of granules were their flow and compaction properties. Flow properties were evaluated using flow time, tapped and bulk density, Carr index and tablet mass and hardness variation. Compaction properties were determined with the use of Heckel and Walker models, compactibility profile and elastic relaxation index. We found that the studied hypromellose formulation with was extremely robust to changing the process parameters of granulation with high-shear mixer. Regardless of the conditions, we produced granules of similar properties. The biggest impact on the flow properties had the amount of granulation liquid. Granules with best flow properties were obtained with greater amount of granulation liquid, since the samples with highter amount of added granulation liquid had lowest Carrov index and largest granules which were more spherical and had smoother surfaces. The amount of granulation liquid also had the biggest impact on compaction properties. A lot of effects were not significant and we could only observe mild trends. However, we must still carefully choose process parameters, because at certain conditions we obtained granules with improved properties.

Ključne besede: Granuliranje, pretočnost, kompresibilnost, kompaktilnost, hipromeloza, načrtovanje eksperimentov.

Key words: Granulation, flow properties, compressibility, compactibility, hypromellose, DOE.

SEZNAM OKRAJŠAV

CI – Carrov indeks

C_p – naklon kompaktilnostnega profila

d_{50} – srednji premer delcev

ER – indeks elastične relaksacije

K – Heckelov koeficient

σ – natezna trdnost

P – tlak

PSDW – širina porazdelitve velikosti delcev (angl. *particle size distribution width*)

P_y – mejni tlak plastične deformacije

R^2 – koeficient determinacije

w' – Walkerjev koeficient

1 UVOD

1.1 Granuliranje

Granuliranje je proces združevanja manjših delcev v večje, obstojne agregate (zrnca oz. granule) v katerih lahko še vedno razločimo originalne primarne delce. Izraz »granuliran« izhaja iz latinske besede »granulatum«, kar pomeni zrnat. Proces povečevanja delcev oz. granulacije je v farmaciji znan že več stoletij. Tehnologija granuliranja pa je doživela hitrejši razvoj sredi 19. stoletja, z izumom tabletirke. Še večji napredek je granuliranje doživelo v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja, z razvojem rotacijskih tabletirk in avtomatskih kapsulirk. V današnjih časih tehnologijo granulacije – poleg farmacevtske industrije – uporablja mnogo drugih industrij, od agrokemične pa do premogovne. V teh industrijah se proces granuliranja pogosto uporablja z namenom zmanjšanja prašenja in bolj enostavnega rokovanja s praški (1).

Na splošno imajo lahko zrnca v farmaciji razpon velikosti od 0,2 do 4,0 mm, odvisno od tega, čemu so namenjene za nadaljnjo uporabo. Lahko jih uporabimo kot samostojno farmacevtsko obliko (velikost od 1 do 4 mm), veliko pogosteje pa jih izdelamo kot vmesno stopnjo pri izdelavi tablet ali kapsul (velikost od 0,2 do 0,5 mm). Razlogi za pripravo granulata kot vmesne stopnje so naslednji (2):

Preprečitev segregacije delcev v zmesi prahov: Do segregacije ali razslojevanja pride predvsem zaradi razlik v velikosti, obliki in/ali gostoti delcev v zmesi; manjši in gostejši delci se bodo koncentrirali na dnu posode, medtem ko bodo večji/manj gosti delci nad njimi. Z granuliranjem v idealnem primeru dosežemo, da vsako zrncico vsebuje enak delež različnih prahov, s čimer preprečimo razmešanje in dosežemo, da je učinkovina v končnem izdelku enakomerno porazdeljena.

Izboljšanje pretočnih lastnosti praškaste zmesi: Mnogo prahov je zaradi njihove majhnosti, nepravilnih oblik in zaradi površinskih lastnosti kohezivnih, zato ne tečejo dobro. Zaradi tega pride pri tabletiranju do neenakomernega polnjenja matrične vdolbine in posledično do široke variacije mase tablet oz. odmerka. Z granulacijo dobimo večje, bolj okrogle delce, s čimer izboljšamo pretočne lastnosti zmesi.

Izboljšanje stisljivosti praškaste zmesi: Nekatere zmesi praškov je težko stisniti v tablete, pa čeprav imajo dodana kompaktibilna veziva. Zrnca z enako sestavo kot praškaste zmesi so na splošno bolj stisljive in iz njih dobimo mehansko bolj trdne tablete, kot če bi uporabili samo zmes prahov.

Drugi razlogi: Z granulacijo zmanjšamo prašenje. To je še posebej pomembno pri visoko aktivnih učinkovinah in toksičnih praških, saj z vgradnjo le-teh v zrnca zmanjšamo tveganje, ki nastane pri rokovanju z njimi. Praški, ki so higroskopni, se lahko adherirajo in tvorijo pogačo. Z granulacijo zmanjšamo tveganje za nastanek pogače, saj zrnca zaradi večje velikosti absorbirajo manj vlage (2).

1.1.1 Vlažno granuliranje – granuliranje s hitro vrtečimi mešalniki

Postopek granuliranja lahko glede na mehanizem v splošnem razdelimo na dva tipa: suho in vlažno granuliranje. Pri suhem granuliranju primarne delce združimo v večje delce s pomočjo visokega tlaka in brez dodajanja granulacijske tekočine. Uporablja se predvsem za učinkovine, ki se ne morejo direktno tabletirati in so občutljive na vlago ali temperaturo, saj vlaženju sledi korak sušenja. Z vlažnim granuliranjem pa združevanje delcev dosežemo tako, da suhim primarnim delcem dodamo granulacijsko tekočino. Granulacijska tekočina mora biti netoksična in hlapna, da jo lahko pozneje odstranimo s sušenjem. Alternativno vlažni granulaciji, se še uporablja granuliranje s talinami, kjer praške segrevamo in dodajamo talino veziva (2).

Vlažno granuliranje lahko glede na uporabljene naprave in procese razdelimo na več tipov: granuliranje v zvrtničenih plasteh, granuliranje z mešalniki nizkega striga in granuliranje z mešalniki visokega striga oz. hitro vrtečimi mešalniki. Granuliranje s hitro vrtečimi mešalniki ima pred drugimi metodami naslednje prednosti (3):

1. Kratek čas trajanja procesa.
2. Vsestranskost v izdelavi široke palete formulacij za produkte s takojšnjim in s prirejenim sproščanjem.
3. Manjša potreba po vezivnih sredstvih (glede na mešalnike z nizkim strigom).
4. Zmožnost obdelave visoko-kohezivnih materialov.
5. Dobimo bolj trdna zrnca, ki se manj krušijo.
6. Porazdelitev velikosti delcev je ponovljiva.

7. Manj prašenja.
8. Predvidljiva končna točka granulacije.

Ima pa tudi nekaj slabosti:

1. Manjša stisljivost zrn (glede na mešalnike z nizkim strigom).
2. Ozko delovno območje.

1.1.2 Hitro vrteči mešalnik

Večina hitro vrtečih mešalnikov je sestavljena iz cilindrične mešalne posode, mešala s tremi rezili, navpično postavljenega sekala in motorja, ki vse to poganja. Funkcija mešala je, da zmeša praškasto zmes in razširi granulacijsko tekočino po celotnem volumnu granuliranih praškov, tipično se vrti od 100 do 500 vrtljajev na minuto. Običajno ima mešalnik tudi drugo, manjše mešalo, ki se imenuje sekalo. Namen sekala je, da lomi večje aglomerate ali povzroči rast manjših aglomeratov. Tipično se vrti na veliko višjih hitrostih, od 1000 do 3000 vrtljajev na minuto. Granulacijsko tekočino v hitro vrtečih granulatorjih dovajamo s pomočjo šobe, bodisi z razprševanjem, bodisi s kapljanjem (3).

Procesni parametri, ki so pomembni pri granuliranju s hitro vrtečim mešalnikom (3):

- Masa praškov v granulacijski posodi oz. napolnjenost posode.
- Hitrost vrtenja mešala.
- Hitrost vrtenja sekala.
- Hitrost dodajanja granulacijske tekočine.
- Način dodajanja granulacijske tekočine.
- Čas gnetenja.

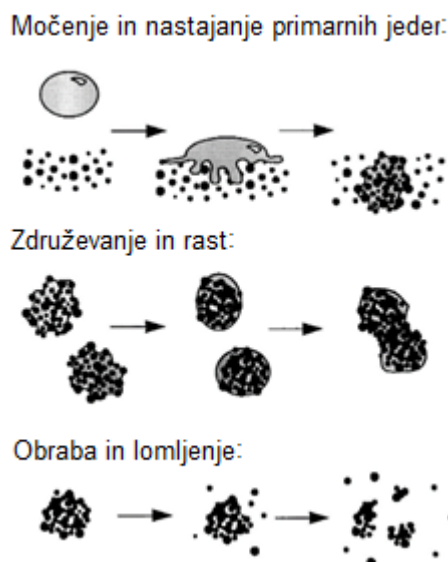
1.1.3 Procesi, ki se odvijajo med vlažno granulacijo

Vlažna granulacija je kompleksen proces, v katerem se prepleta več fizikalnih pojavov, ki v končni fazi vodijo do nastanka zrn. Od teh pojavov oz. procesov je odvisna velikost zrn, porazdelitev velikosti, poroznost ter mnogo drugih pomembnih lastnosti zrn. Te pojave razdelimo v tri skupine (3–5) in so prikazani na Sliki 1:

Močenje in nastajanje primarnih jeder: granulacijska tekočina v coni razprševanja pride v stik s površino suhega praška, se razporedi po površini in prodira v pore med delci. Kapljice zajamejo praškaste delce, ti se povežejo in formirajo se primarna granulacijska jedra.

Združevanje in rast zrn: do združevanja pride, ko omočena primarna jedra trčijo z drugimi zrci in s praškastimi delci. Za uspešno združevanje delcev je pomembno, da delci absorbirajo dovolj energije ob trku, da se ne odbijejo in da se med delci ob stiku tvorijo močne vezi.

Obraba in lomljenje zrn: do lomljenja zrn pride v mešalni posodi in izven nje. V mešalni posodi se mokra zrnca obrabljajo zaradi sil, ki delujejo na njih med granulacijo. Obraba je v ravnotežju z združevanjem in rastjo zrn. Tako lahko tudi kontroliramo maksimalno velikost zrn. Izven mešalne posode se suha zrnca drobijo v sušilnih posodah in ko rokujejo z njimi.



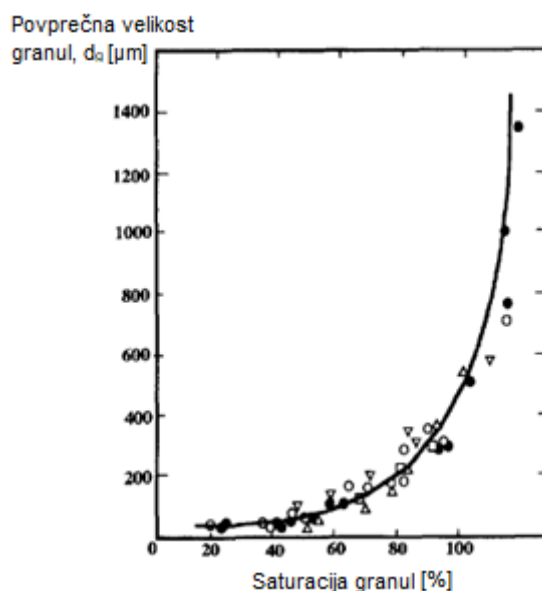
Slika 1: Prikaz procesov, ki se odvijajo med vlažno granulacijo

1.1.4 Vpliv procesnih parametrov na lastnosti granulata

1.1.4.1 Količina dodane granulacijske tekočine

Za vlažno granulacijo je značilno, da je spodbujena z dodajanjem granulacijske tekočine in tako lahko sklepamo, da več granulacijske tekočine povzroči večjo mero granulacije in večje delce (6–8). Saturacija zrn, ki je razmerje med volumnom tekočine in volumnom vseh por/intersticijskim volumnom zrn, se poveča, ko dodamo več granulacijske tekočine. Pri nizki saturaciji rasti delcev sprva skorajda ne opazimo. Tako se na splošno v večini prahov

granulacija začne, ko presežemo kritičen prag saturacije, nad katerim se rast delcev hitro povečuje, prevelik dodatek granulacijske tekočine pa lahko vodi do presaturiranja (nastanek suspenzije), kar vodi v neustrezno granuliranje in običajno rezultira v skepanju izdelka. Višja saturacija je neposredno povezana z rastjo delcev, zveza pa je eksponentna in prikazana na Sliki 2.



Slika 2: Vpliv saturacije zrn oz. granul na povprečno velikost med granuliranjem (9).

Enačba za izračun saturacije (S) se glasi:

$$S = \frac{H(1-\varepsilon)}{\varepsilon} \rho \quad [\text{enačba 1}]$$

kjer je S nasičenje s kapljevino, H razmerje med maso tekočine in maso trdnih delcev v granulatorju, ε je poroznost delcev in ρ je prava gostota delcev. Poznamo štiri različna stanja saturacije. Prvo je pendularno stanje, ko je $S < 25$ %, delci vsebujejo malo vlage in interpartikularni prostori niso zapolnjeni s tekočino. Delce skupaj držijo tekočinski mostički s pomočjo površinske napetosti. Saturacijo med 25 in 80 % imenujemo fonikularno stanje in ko je stopnja saturacije večja od 80 % imamo kapilarno stanje. V kapilarnem stanju v interpartikularnih prostorih med delci ni več zraka in delce skupaj držijo kapilarne sile. Med sušenjem, tekočinski mostički postanejo snovni mostički, ko trdni material rekristalizira in voda izpari, najprej na površini in nato tudi znotraj delcev. Če presežemo 100 % stopnjo saturacije dobimo nezaželeno kapljično stanje, suspenzijo. Za večino formulacij je idealna

količina granulacijske tekočine, ko dosežemo kapilarno stanje in stopnjo saturacije čimbolj približamo 100 % (10).

1.1.4.2 Vpliv mešala in sekala

Funkcija mešala in sekala je mešanje in homogeniziranje praškaste zmesi. Poleg tega s spreminjanjem njune hitrosti vplivamo tudi na vnos energije v sistem. Vpliv mešala in sekala je torej odvisen od tega kako se zrnca odzovejo na ta vnos energije. Če je posledica povečanja energije združevanje zrn, potem bomo dobili večja zrnca. Če pa je energija previsoka in združevanje zrn vodi do obrabe in lomljenja zrn, povečanje hitrosti mešala vodi do zmanjšanja velikosti delcev. To pojasni zakaj včasih s povečanjem hitrosti mešala dobimo manjša zrnca (5, 11).

Hitrost mešala in čas gnetenja vplivata tudi na stisljivost zrn. Če povečamo hitrost mešala in čas gnetenja, zmanjšamo poroznost zrn, kar vodi do zmanjšanja trdnosti tablet. S povečanjem hitrosti mešala dobimo tudi bolj homogena zrnca, z manj finimi delci in ožjo porazdelitvijo velikosti (10).

1.1.4.3 Čas trajanja procesa

Pričakuje se, da s povečanjem časa granulacije, dobimo večjo velikost zrn, vendar ni vedno tako. Na začetku granulacije imamo fazo brez rasti, kateri sledi faza hitre rasti zrn. V fazi, ko ni rasti delcev, gostota delcev narašča zaradi nenehnih trkov med delci, medtem ko je saturacija še vedno premajhna, da bi prišlo do rasti zrn. Faza brez rasti traja, dokler saturacija ni dovolj visoka, da omogoči nastanek tekočinskih mostičkov in združevanje delcev. Posledica trkov lopatic mešala z zrci povzroča povečevanje gostote zrn. To se zgodi, ker se delci v zrcih zaradi dalj trajajoče mehanske obremenitve bolj približajo en drugemu in se zmanjša interpartikularni volumen. To je tudi razlog, zakaj običajno pride do zmanjšanja poroznosti s povečevanjem časa granulacije. V začetku procesa se poroznost zrn zmanjšuje, medtem ko skoraj ni sprememb, ko je proces daljši. S povečanjem časa granulacije ravno tako običajno dobimo ožjo porazdelitev velikosti delcev (5).

1.1.4.4 Drugi parametri

Drugi procesni parametri granulacije s hitro vrtečim mešalnikom so lahko: napolnjenost posode, način dodajanja granulacijske tekočine in temperatura v posodi med procesom.

Napolnjenost posode: Zmanjšanje mase materiala za granuliranje privede do manjše povprečne velikosti zrn. V posodi moramo imeti zadostno količino materiala, da zagotovimo enakomerno in kontrolirano mešanje granulacijske mase ter posledično homogeno razporeditev tekočine. Če imamo premalo mase za granuliranje, bo to vodilo do nastanka večjih kep, kjer so zrnca prekomerno omočena in do slabše ponovljivosti procesa (5).

Način dodajanja granulacijske tekočine: Na splošno, ko dodajamo granulacijsko tekočino z razprševanjem, dobimo zrnca z ožjo porazdelitvijo velikosti, kot pa če bi dodajali le s kapljanjem (10).

1.2 Tablete in tabletiranje

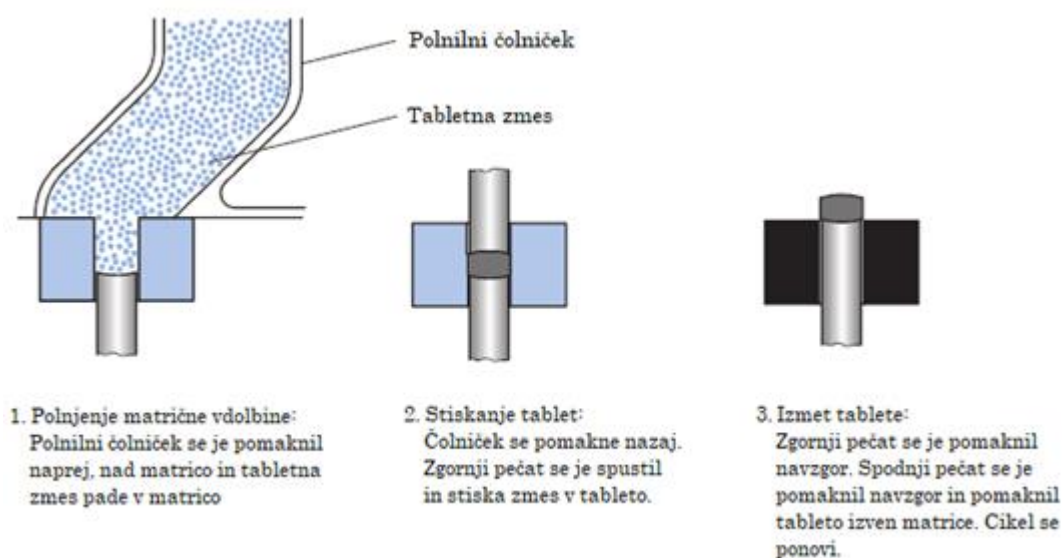
Tablete so trdne farmacevtske oblike, ki vsebujejo enkratni odmerek ene ali več aktivnih učinkovin. Izdelajo se s stiskanjem enotnega volumna delcev ali z drugimi ustreznimi tehnologijami, kot so ekstruzija, ulivanje ali liofilizacija. Namenjene so za peroralno aplikacijo. Nekatere tablete pogoltnemo cele, nekatere raztopimo ali prežvečimo v ustih, druge pa pred aplikacijo dispergiramo ali raztopimo v vodi. Tablete so običajno ravni, okrogli valji, ki pa imajo lahko tudi konveksni stranici. Po sredini imajo lahko razdelilno zarezo ali kakšen drug simbol ali oznako (12).

Latinsko ime farmacevtske oblike tableta v Evropski Farmakopeji je »*Compressi*«, kar odraža dejstvo, da je najpogostejši način izdelave tablet stiskanje enotnega volumna delcev. Ta proces imenujemo tabletiranje, kjer delce približamo med seboj in omogočimo nastanek povezav med njimi. Stiskanje poteka v matrični vdolbini, s pomočjo dveh pečatov, spodnjega in zgornjega. Z obliko in velikostjo matrične vdolbine določimo prerez in obliko tablet, medtem ko z razdaljo med spodnjim in zgornjim pečatom določimo debelino tablete. Oblika zgornjega in spodnjega roba tablete, konveksna ali ravna, je odvisna od oblike pečatov. Proces tabletiranja prikazuje Slika 4 in ga lahko razdelimo v tri faze (13, 14):

Polnjenje matrične vdolbine: V tej fazi je polnilni čolniček nad matrično vdolbino in delci tabletne zmesi s pomočjo gravitacije padejo v matrično vdolbino. Spodnji pečat je v najnižjem položaju in določa volumen zmesi v matrični vdolbini in posledično maso tablete ter odmerek. Polnjenje je volumetrično, zato mora zmes za tabletiranje imeti dobre pretočne lastnosti, če želimo zagotoviti enakomerno maso tablet (14).

Stiskanje tablet: Zgornji pečat se spušča v matrično vdolbino in stiska delce. Tablete nastanejo tako, da zmanjšujemo razdaljo med spodnjim in zgornjim pečatom. Poroznost tabletne zmesi se zmanjšuje, delci se približujejo en drugemu, se deformirajo, fragmentirajo, formirajo se interpartikularne privlačne sile med delci, kar vodi do nastanka trdnega kompakta oz. tablete. Najmanjša razdalja med pečatom določi silo, s katero bomo stisnili tableto, kar bo določilo trdnost tablete. Pomembno je, da se delci povežejo in ostanejo povezani tudi po prenehanju delovanja sile in izmetu tablete (14).

Izmet tablete: Zgornji pečat se dvigne iz matrične vdolbine in odpravi silo, ki je delovala na tableto. Nato se dvigne tudi spodnji pečat, ki iz matrične vdolbine potisne tableto. Med dviganjem spodnjega pečata pride med tableto in steno matrične vdolbine do trenja. To vidimo kot povišano silo izmeta tablete. Za uspešen izmet tablete je pomembno, da ni adhezije med tableto in stenami matrice (14).



Slika 3: Faze izdelave tablete: polnjenje, stiskanje, izmet (13)

1.2.1 Metode izdelave tablet

Glede na pripravljalne procese tabletne zmesi ločimo dve metodi tabletiranja: direktno tabletiranje in tabletiranje s predhodnim granuliranjem (več v poglavju 1: Granulacija). Direktno tabletiranje je enostaven in poceni proces, saj potrebujemo, zaradi manj korakov za izdelavo tablet, manj naprav in prostorov; porabimo manj energije in zmanjšamo čas izdelave. Prednost direktnega tabletiranja je tudi, da lahko tabletiramo zdravilne učinkovine občutljive na vlago in temperaturo, saj nimamo procesa vlaženja in sušenja, kot pri

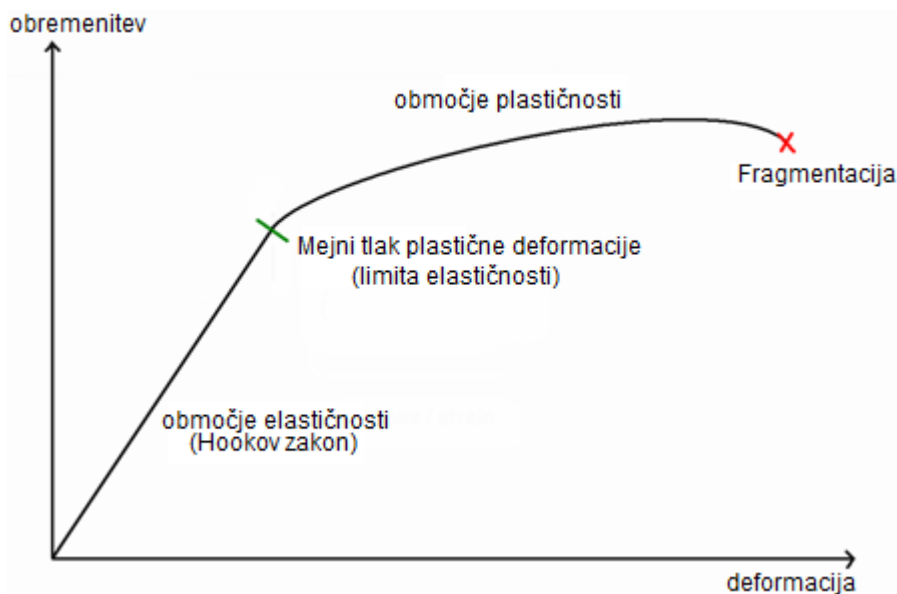
granulaciji. Glavna slabost direktnega tabletiranja je, da rabimo pomožne snovi z dobro pretočnostjo in stisljivostjo. Večina zdravilnih učinkovin ima slabe pretočne lastnosti in slabo stisljivost, zato direktno tabletiranje ni primerno za visoko odmerne zdravilne učinkovine. Imamo pa tudi problem enakomerne vsebnosti, saj pri direktnem tabletiranju prej pride do segregacije komponent. Pri granulaciji so delci povezani v zrnca in imajo ožjo porazdelitev velikosti, zato je možnost za segregacijo manjša (14, 16).

1.2.2 Obnašanje delcev med procesom stiskanja

Osnovni mehanizem ob stiskanju delcev se od leta 1843, ko je William Brockendon dobil britanski patent za stiskanje tablet v matricah, ni spremenil (15). Da bi razumeli tvorbo tablet in njihove lastnosti, moramo razumeti obnašanje delcev med procesom stiskanja.

Med stiskanjem pride najprej do prerazporejanja delcev. Delci v matrični vdolbini drsijo en mimo drugega in poroznost se zmanjša. Ta faza je običajno povezana s fragmentacijo večjih, aglomeriranih delcev (npr. pri stiskanju zrn), saj se grobe površine gibljejo relativno blizu in pride do obrabe. Pri določeni obremenitvi, gibanje delcev zaradi zmanjšanja prostora in povečanega interpartikularnega trenja, ni več mogoče. Nadaljnjo povečanje sile stiskanja lahko povzroči elastično deformacijo, plastično deformacijo ali fragmentacijo. Od lastnosti uporabljenega materiala je odvisno, kateri od teh procesov bo prevladoval. Končni rezultat je nadaljnje zmanjšanje poroznosti in povečanje interpartikularnih stikov (13, 14).

Procesi elastične in plastične deformacije ter fragmentacije na ravni več komponent potekajo sočasno in se med seboj prepletajo. Na ravni enega samega delca, pa ti procesi potekajo zaporedno, kar je prikazano na Sliki 4. V začetni fazi imamo linearno razmerje med deformacijo in obremenitvijo. Če v tej fazi silo odstranimo, se bo delec povrnil v prvotno stanje. Temu pravimo elastična deformacija, ki je popolnoma reverzibilna in jo lahko opišemo s Hookovim zakonom. Če obremenitev še naprej povečujemo, pridemo do točke, kjer izgubimo linearnost. Temu pravimo limita elastičnosti ali mejni tlak plastične deformacije, obremenitev nad to točko povzroči ireverzibilno plastično deformacijo in delec se ne bo povrnil v prvotno stanje. Nadaljnje povečevanje obremenitve bo na koncu privedlo do fragmentacije delca, ki je prav tako ireverzibilen proces (14).



Slika 4: Graf deformacije enega delca v odvisnosti od obremenitve

Za uspešno tvorbo tablete mora nastati dovolj velikih stičnih ploskev s čistimi površinami. K temu pripomoreta plastična deformacija in fragmentacija delcev. Plastična deformacija s tem, da ireverzibilno poveča stično površino med delci. S tem se poveča možnost tvorbe vezi med delci v neposredni bližini. Fragmentacija delcev pa ustvari gladke, čiste površine, ki so sposobne tvoriti močne povezave. Elastična deformacija pa povzroči pretrganje vezi, ki so nastale v fazi stiskanja in ni zaželena, saj zaradi tega povzroča zmanjšanje trdnosti tablet, laminacijo in nastanek kapic (17).

1.2.3 Preučevanje stisljivosti tablet

Na kakovost izdelanih tablet ključno vplivajo mehanske lastnosti prahov oz. stisljivost. Stisljivost razdelimo na dva pojma: kompresibilnost in kompaktibilnost. Kompresibilnost je sposobnost deformacije snovi zaradi delovanja zunanje sile. Kompaktibilnost pa je sposobnost snovi za tvorbo kompakto med stiskanjem (18).

1.2.3.1 Kompresibilnost

Za preučevanje kompresibilnosti zmesi in posameznih praškov se uporabljajo različne analizne metode in modeli. Dve izmed njih in najpogostejše uporabljani sta Heckelova in Walkerjeva analiza.

1.2.3.1.1 Heckelova analiza

Heckelova analiza proučuje zmanjševanje poroznosti tablet pod vplivom tlaka stiskanja. Heckelova enačba predpostavlja, da proces zmanjševanja poroznosti med stiskanjem sledi kinetiki 1. reda (19):

$$-\ln \varepsilon = \ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = K \cdot P + A \quad [\text{enačba 2}]$$

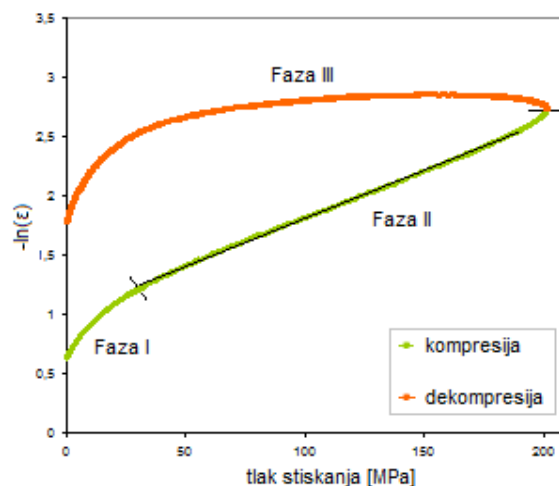
kjer je D relativna gostota tablete (razmerje med navidezno in pravo gostoto pri tlaku P); ε poroznost $1/(1 - D)$; K Heckelov koeficient (naklon linearnega dela krivulje); A konstanta, dobljena iz presečišča ekstrapoliranega dela premice z osjo y (opisuje zgoščevanje prahov na račun prerazporeditve delcev).

Konstanta K ali Heckelov koeficient predstavlja merilo sposobnosti delcev za plastično deformacijo pri stiskanju (20). Večja vrednost Heckelovega koeficienta pomeni večjo plastično deformacijo zmesi. Obratna vrednost konstante K je znana kot mejni tlak plastične deformacije:

$$P_y = \frac{1}{K} \quad [\text{enačba 3}]$$

kjer je P_y najmanjši tlak, pri katerem pride do plastične deformacije snovi med stiskanjem tablet. Nizke vrednosti P_y pomenijo dovzetnost proučevane snovi za plastično deformacijo. Obratno je pri visokih vrednostih, kjer so snovi manj dovzetne za plastično deformacijo in se zgoščujejo večinoma z mehanizmom fragmentacije (17).

Heckelov profil, ki je prikazan na Sliki 5, lahko razdelimo na tri faze. V ukrivljeni fazi I, poroznost tablet pada, zaradi fragmentacije večjih delcev (aglomeratov). Ob povečevanju tlaka pridemo v fazo II, ki je za plastično deformabilne snovi linearna in poroznost tablet se zmanjšuje predvsem zaradi plastične deformacije. Če je faza II ukrivljena, gre za snovi s prevladujočim fragmentirajočim mehanizmom zmanjševanja volumna. Po končanem stiskanju sledi faza III, torej faza dekompresije, kjer zaradi elastične relaksacije pride do povečanja poroznosti (17, 18).



Slika 5: Primer Heckelovega profila s prikazanimi fazami stiskanja tablete (18)

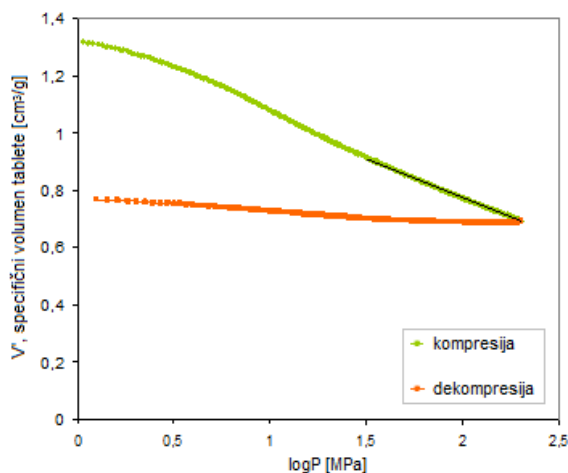
1.2.3.1.2 Walkerjeva analiza

Walkerjeva analiza prikazuje linearno odvisnost specifičnega volumna tablete od logaritemske vrednosti tlaka stiskanja tablete:

$$V' = w' \cdot \log P + V_{sp}' \quad [enačba 4]$$

kjer je V' specifični volumen tablete (cm^3/g), w' Walkerjev koeficient (naklon krivulje), P tlak stiskanja (MPa) in V_{sp}' specifični volumen tablete pri tlaku stiskanja 1 MPa (18,21).

w' predstavlja linearni del krivulje na Sliki 6. Običajno uporabljamo pozitivni 100-kratnik vrednosti w' , da predstavimo zmanjšanje volumna v odstotkih ob 10-kratnem povečanju tlaka. Snovi z višjimi absolutnimi vrednostmi w' veljajo za bolj kompresibilne in plastične, saj se njihov volumen hitreje zmanjšuje ob povečevanju tlaka stiskanja (18).



Slika 6: Primer Walkerjevega profila (18)

Heckelovo in Walkerjevo analizo lahko izvedemo na dva načina: izvenmatrično (*angl. out-die*) in znotrajmatrično (*angl. in-die*). Z izvenmatrično metodo izmerimo dimenzije tablet, stisnjenih pri različnih silah stiskanja po izmetu iz matrične vdolbine. Z izmerjeno debelino in premerom tablet lahko nato izračunamo njihov volumen in poroznost ter izvedemo Heckelovo in Walkerjevo analizo. Slabost te metode je, da je dolgotrajna, saj moramo izdelati večje število tablet pri različnih tlakih stiskanja. Prednost izvenmatrične metode je, da upoštevamo elastično relaksacijo po izmetu tablete iz matrične vdolbine. Za izvedbo znotrajmatrične metode rabimo posebne senzorje, ki v kratkih časovnih intervalih spremljajo višino stolpca zmesi v matrični vdolbini v odvisnosti od tlaka stiskanja. Je krajša in enostavnejša, saj dobimo celotni profil stiskanja iz ene same tablete. Njena pglavlitna slabost je, da ne upošteva elastične relaksacije tablete, kar nam onemogoča ločiti med plastično in elastično deformacijo (17, 18).

1.2.3.1.3 Indeks elastične relaksacije

Z indeksom elastične relaksacije (*ER*) določimo elastičnost snovi. Izračunamo ga s pomočjo enačbe, ki sta jo razvila Armstrong in Hainess-Nutt (22):

$$ER = \frac{h - h_0}{h_0} \cdot 100 \quad [enačba\ 5]$$

kjer je *ER* indeks elastične relaksacije (%), *h*₀ debelina tablete v matrični vdolbini pri največji tlačni obremenitvi oz. pri najnižji legi zgornjega pečata (mm), *h* debelina tablete po določenem času, običajno 24 ur po stiskanju (mm).

1.2.3.2 Kompaktibilnost

Kompaktibilnost je sposobnost snovi za tvorbo kompakto med stiskanjem. Da se tvorijo koherentni kompakti se morajo posamezni delci med seboj povezati. Povežejo se s tem, da tvorijo povezave, ki jih razdelimo na (13, 23):

- Snovne mostičke (povezave na nivoju atomov; do njih pride zaradi taljenja, sintranja atomov na stičnih površinah, rekristalizacije raztopljenega materiala).
- Tekočinske mostičke (povezave zaradi kapilarnih sil in površinske napetosti).
- Povezave zaradi veziva (predvsem pri stiskanju zrn, ki vsebujejo vezivo).
- Intermolekularne privlačne sile (delujejo na večjih razdaljah, od 100 do 1000 Å in jih razdelimo na vodikove, Van der Waalove in elektrostatske vezi).

- Mehansko zagozdenje (do tega pride, če so delci nepravilnih oblik in imajo hrapavo površino)

Da tablete ostanejo cele in nepoškodovane v procesih, ki sledijo tabletiranju (npr. pakiranje, rokovanje s strani bolnika) morajo imeti ustrezno trdnost. Trdnost tablet odraža namreč moč povezav, ki so nastale med tabletiranjem. Vpliva tudi na krušljivost ter razpadnost tablet in je eden ključnih parametrov v kontroli kakovosti v industriji. Trdnost tablete definiramo kot silo, ki je potrebna za lom tablete v premeru. Postopek za določanje najdemo v Evropski Farmakopeji (2.9.8 Resistance to crushing of tablets) (24). Trdnost tablete je odvisna od dimenzij tablete pri določenem tlaku stiskanja, zato jo normaliziramo na njene dimenzije, kar imenujemo natezna trdnost. Za izračun natezne trdnosti valjastih tablet, z ravnimi robovi uporabimo naslednjo enačbo (25):

$$\sigma_t = \frac{2 \cdot H}{\pi \cdot d \cdot h} \quad [\text{enačba 6}]$$

kjer je σ_t natezna trdnost tablete, H trdnost tablete, d premer tablete in h debelina tablete.

Kompaktibilnost najenostavneje določimo tako, da naredimo enotočkovno oceno natezne trdnosti. Pri tej oceni primerjamo tlake stiskanja, ki so potrebni za nastanek tablete določene trdnosti ali pa primerjamo natezne trdnosti tablet pri določenem tlaku stiskanja. Lahko pa izdelamo kompaktibilnostni profil, kjer prikažemo odvisnost natezne trdnosti od tlaka stiskanja. Krivulja kompaktibilnostnega profila je sigmoidne oblike. Pomemben je njen linearni del in naklon, ki ga dobimo iz njega (C_p), saj omogoča primerjavo kompaktibilnosti različnih snovi. Snovi, ki so bolj kompaktibilne, imajo bolj strm linearni del in višji C_p (18).

1.3 Razvoj z vgrajeno kakovostjo

Za proučevanje vstopnih materialov, procesnih parametrov in njihovih vplivov na kakovost končnega farmacevtskega izdelka uporabljamo razvoj z vgrajeno kakovostjo (*angl: Quality by Design oz. QbD*). QbD je sistematičen, proaktiven pristop k farmacevtskemu razvoju, ki temelji na oceni tveganj, znanstveno dokazanih dejstvih in obvladovanju tveganj kakovosti. Začne se z vnaprej določenimi cilji in poudarja razumevanje končnega izdelka in procesov. Razvoj in razumevanje farmacevtskega izdelka s QbD procesom vključuje identifikacijo kritičnih lastnosti vstopnih materialov (*angl: Critical material attributes ali CMA*) in kritičnih procesnih parametrov (*angl: Critical process parameters ali CPP*). CMA so

fizikalne, kemijske, biološke ali mikrobiološke lastnosti vstopnih materialov, pomožnih snovi, surovin, itd. CPP pa so procesne spremenljivke, ki imajo signifikanten vpliv na kritične lastnosti kakovosti (*angl. Critical quality attributes ali CQA*). CQA so fizikalne, kemijske, biološke, mikrobiološke lastnosti ali karakteristike izstopnih materialov oz. produkta izbranega procesa. Med razvojem trdnih farmacevtskih oblik poskušamo najti in analizirati CPP, ki bi lahko vplivali na CQA in jim postavimo meje, znotraj katerih zagotovimo proizvodnjo izdelkov z ustrezno kakovostjo. Primer za granulacijo v hitro vrtečem mešalniku je prikazan v Preglednici I (26).

Preglednica I: Kritični procesni parametri in lastnosti kakovosti pri granulaciji:

Proces	Kritični procesni parametri	Kritične lastnosti kakovosti
Vlažno granuliranje v hitro vrtečem mešalniku.	– Čas mešanja pred dodatkom granulacijske tekočine. – Hitrost mešala in sekala. – Hitrost in količina dodajanja granulacijske tekočine. – Čas gnetenja.	– Vsebnost vlage. – Velikost nastalih zrn in porazdelitev velikosti. – Pretočne lastnosti

1.3.1 Načrtovanje eksperimentov

Med razvojem zdravil iščemo pomembne spremenljivke in imamo namen razumeti, kako spremenljivke vplivajo na lastnosti produkta in ugotoviti, kako jih lahko spreminjamo, da dobimo boljše rezultate. Z omejitvami glede virov in časa je pomembno, da čim več informacij dobimo iz karseda manj poskusov. Statistični pristop je zelo učinkovit za ta namen. Načrtovanje eksperimentov (*angl. Design of experiments ali DOE*) je planiran pristop za določanje povezav med vzroki in posledicami. Lahko se uporablja pri vsakem procesu, pri katerem lahko izmerimo vstopne in iztopne spremenljivke. Statistično načrtovanje eksperimentov se je najprej uporabljalo za agrikulturne namene, med 2. svetovno vojno in zatem pa je postalo splošno orodje za izboljševanje kakovosti (27).

Obstaja veliko metod in modelov za statistično načrtovanje eksperimentov. Literature, ki opisuje statistično-matematično ozadje teh modelov je veliko. Ena izmed teh metod je načrtovanje eksperimentov s pomočjo odgovornih površin (*angl. Response surface methodology ali RSM*).

1.3.1.1 Načrti odgovornih površin

RSM oz. načrti odgovornih površin ponujajo DOE orodja, ki vodijo do največje učinkovitosti procesov in temeljijo na matematičnih modelih. Ta metodologija omogoča, da vse naše rezultate združimo preko prefinjene optimizacije, ki v končni fazi vodi do odkritja točk ali območij, kjer bomo dosegli vse specifikacije ob minimalnih stroških (28). S temi modeli lahko napovedujemo, kako se sistem obnaša po celotnem eksperimentalnem prostoru. Takšen pristop lahko uporabimo, če na primer preučujemo kakovost zrn z granuliranjem v hitro vrtečem mešalniku in spreminjamo procesne ali formulacijske parametre procesa. Najprej definiramo faktorje, ki jih bomo spreminjali (npr. hitrost vrtenja mešala, količina dodane granulacijske tekočine, čas gnetenja kot x_a , x_b in x_c), potem pa definiramo lastnosti kakovosti zrn, ki jih bomo spremljali kot odzivne spremenljivke (y), denimo velikost in porazdelitev velikosti delcev, pretočne lastnosti ali stisljivost zmesi. Kot rezultat dobimo model oz. enačbo, ki opisuje sočasen vpliv vseh treh vstopnih spremenljivk procesa in njihovih kombinacij na določeno lastnost zrn oz. opazovano spremenljivko. Na splošno lahko takšno zvezo opišemo z naslednjo enačbo (29):

$$y = k_1 + k_2 \cdot x_a + k_3 \cdot x_b + k_4 \cdot x_c + k_5 \cdot x_a x_b + k_6 \cdot x_a x_c + k_7 \cdot x_b x_c + k_8 \cdot x_a x_b x_c$$

[Enačba 7: Primer modela]

kjer je y poljubno izbrana odzivna spremenljivka oz. lastnost izdelanih zrn, x_a , x_b in x_c izbrane tri procesne spremenljivke, k_1 - k_8 pa faktorji modela.

S tem pristopom lahko torej opazujemo variiranje procesnih in odzivnih spremenljivk in tudi numerično ocenjujemo statistično značilnost vpliva posameznih parametrov granuliranja na določeno lastnost izdelanih zrn. Z opazovanjem povezav spoznavamo naš proces in iščemo optimalno območje eksperimentalnega prostora, kjer bo kvaliteta izdelanih zrn najboljša.

2 NAMEN

V farmacevtski industriji imamo veliko prahov s slabimi pretočnimi lastnosti in slabo stisljivostjo. Za izboljšanje teh lastnosti, praške pogosto obdelamo s postopki granuliranja. Namen magistrske naloge je ugotoviti vpliv treh izbranih parametrov vlažne granulacije s hitro vrtečim mešalnikom na pretočne lastnosti in stisljivost izdelanih zrn s hipromelozo.

V okviru magistrske naloge bomo najprej za eno izbrano realno placebo formulacijo v okviru preliminarne poskusov naredili prenos procesnih parametrov (*angl. scale-down*) iz industrijskega na laboratorijski nivo. Pri tem bomo primerjali lastnosti zrn izdelanih s 300-litrskim industrijskim granulatorjem z lastnostmi zrn izdelanih z laboratorijskim 4-litrskim granulatorjem. V tej fazi želimo najti procesne parametre, s katerimi bomo v laboratoriju izdelali zrnca oziroma granule, katerih lastnosti se bodo najbolj približale zrnem iz industrijskega merila. Ti bodo namreč predstavljali našo izhodiščno točko za eksperimentalni načrt.

S pomočjo DOE pristopa bomo načrtovali in izvedli eksperimente. Kot kritične procesne parametre oz. vstopne faktorje v našem eksperimentalnem načrtu bomo obravnavali količino granulacijske tekočine, hitrost mešala in čas gnetenja. Odzivne spremenljivke oz. kritične lastnosti kakovosti zrn pa bodo pretočne lastnosti in stisljivost izdelanih zrn, ključni lastnosti za uspešno izdelavo tablet kot končne farmacevtske oblike. Pretočne lastnosti bomo vrednotili z določanjem pretočnega časa, nasipne in zbite gostote, Carrovega indeksa ter nihanjem mase in trdnosti stisnjenih tablet. Stisljivost zrn bomo vrednotili z uporabo Heckelove in Walkerjeve analize, kompaktilnostnega profila in indeksa elastične relaksacije. Rezultate eksperimentov bomo ovrednotili s pomočjo statističnega programa Design-Expert® (7.0 verzija, Stat-Ease Inc., Minneapolis, USA).

Na podlagi rezultatov bomo poskušali ugotoviti, kako in v kakšnem obsegu vplivajo izbrani parametri na lastnosti zrn in sklepali na morebitne mehanizme.

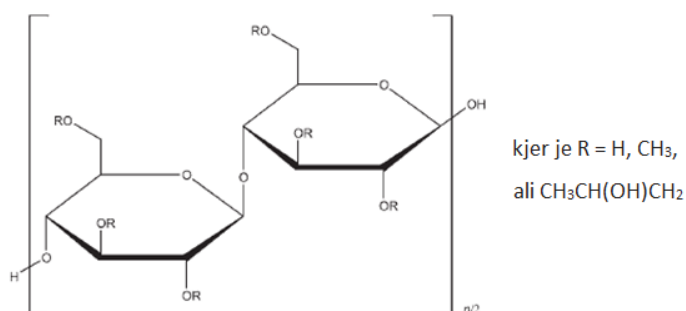
3 MATERIALI IN METODE DELA

3.1 MATERIALI

Za pripravo zrn v raziskovalnem delu magistrske naloge smo za izdelavo vsake serije uporabili hipromelozo oz. hidroksipropilmetilcelulozo, laktozo in hidrofobni koloidni silicij. Tabletno zmes smo pripravili tako, da smo zrnem vmešali še 1 % magnezijevega stearata.

3.1.1 Hipromeloza

Hipromeloza je bel do umazano bel vlaknast ali zrnat prah brez vonja in okusa. Gre za polsintezni derivat celuloze. Osnovna veriga je iz glukočnih enot, ki so povezane z 1,4- β glikozidno vezjo in imajo pripete metilne ter hidroksipropilne skupine, kot je prikazano na Sliki 7 (30):



Slika 7: Strukturna formula hipromeloze

Hipromeloza ima široko uporabo, in sicer v formulacijah za peroralno, nazalno in topikalno uporabo. V izdelkih za peroralno uporabo se uporablja predvsem pri filmskem oblaganju, pogosto, kot vezivo za tablete in je osnova za tablete s podaljšanim sproščanjem (30). Mi smo hipromelozo uporabili, kot vezivo in sredstvo za kontrolirano sproščanje za ogrodne tablete s podaljšanim sproščanjem. V raziskovalnem delu smo uporabili hipromelozo s komercialnim imenom Methocel™ K100M CR Premium, ki smo jo pridobili od proizvajalca Dow Chemical Company (Michigan, ZDA).

3.1.2 Laktoza

Laktoza je v obliki belih do sivo-belih kristalnih delcev ali prahu. Je brez vonja in ima rahlo sladek okus. Pogosto se uporablja kot polnilo v tabletah in kapsulah. V manjši meri se uporablja v liofiliziranih izdelkih in formulacijah za dojenčke. Prav tako se uporablja kot polnilo oz. nosilec v inhalacijah, ki vsebujejo suhe praške (31).

Običajno se za izdelavo tabletne zmesi z metodo vlažne granulacije uporabljajo fine frakcije laktoze, saj se laktoza v obliki manjših delcev boljše zmeša z drugimi sestavinami formulacije in se tako učinkoviteje uporabi kot polnilo. V raziskovalnem delu smo uporabili laktozo 200 mesh s komercialnim imenom GranuLac[®] 200, ki smo jo pridobili od proizvajalca Meggle Pharma Excipients & Technology (Wasserburg, Nemčija).

3.1.3 Hidrofobni koloidni silicij

Hidrofobni koloidni silicij je bel do skoraj bel, lahek, fin, amorfni prah, ki se ne omoči z vodo. Hidrofobni koloidni silicij ima primarne delce v nanometerskem velikostnem razredu in veliko specifično površino. Zaradi tega zagotavlja dobre pretočne lastnosti v praških, ki se uporabljajo za tablete in kapsule (32). Uporablja se predvsem, kot pravo drsilo z namenom izboljšanja pretočnih lastnosti. V raziskovalnem delu smo uporabili hidrofobni koloidni silicij, s komercialnim imenom Aerosil[®] 200, ki smo ga pridobili od proizvajalca Evonik Industries AG (Essen, Nemčija).

3.1.4 Magnezijev stearat

Magnezijev stearat je svetlo bel prah z nizko nasipno gostoto, ki ima rahel vonj po stearinski kislini. Je masten na dotik in se takoj adherira na kožo. Magnezijev stearat se v prvi vrsti uporablja kot antiadheziv v proizvodnji tablet in kapsul v koncentracijah med 0,25 % in 5,0 % w/w (33). Glavni namen magnezijevega stearata je, da zmanjšamo lepljenje tabletne zmesi na pečate in trenje med steno tabletirke ter tabletno zmesjo. V raziskovalnem delu smo uporabili magnezijev stearat, ki smo ga pridobili od proizvajalca FACI (Genova, Italija).

3.2 Laboratorijski pribor

- Patene, spatule, žličke, lopatke, lepilni trak za pripravo SEM vzorcev, plastične vrečke, merilni valji, sita, 1,5 L posoda iz nerjavečega jekla, pladnji iz alufolije za sušenje praškov.
- Grafirni svinčnik za pisanje po tabletah, stoparica.

3.3 Naprave

- Hitro vrteči granulater Formatrix 4M8-Trix, ProCept, Belgija.
- Termogravimetrična tehtnica B-302, Büchi, Švica.
- Analitske tehtnice: Mettler Toledo AG245 (Mettler Toledo, Švica), Sartorius AX224 (Sartorius mechatronics, Nemčija).
- Precizne tehtnice: Mettler Toledo XS205 (Mettler Toledo, Švica), Sartorius CPAA2025 (Sartorius mechatronics, Nemčija).
- Sušilnik Kambič SP – 45, Kambič, Slovenija.
- Vibracijski sejalnik Retsch AS 200, Nemčija.
- Merilni valj in Vankel Tap Density Tester 50-1100.
- Helijev piknometar, AccuPyc 1330 Pycnometer, Micromeritics, ZDA.
- Mešalnik Inversina Tumbler Mixer 21, Bioengineering, Švica.
- Hidravlična tabletirka na udarec, Killian SP 3000, IMA, Nemčija.
- Precizno digitalno kljunasto merilo PMS 150 M 823-160, Meßschieber, Nemčija.
- Naprava za določanje trdnosti tablet, Tablet hardness tester VK 200, Vanderkamp, ZDA.
- Visokoločljivostni elektronski mikroskop SUPRA 35VP-24-13 opremljen z energijsko disperzijskim spektrometrom Inca 400 (Oxford instruments), Carl Zeiss, Nemčija.

3.4 Metode

3.4.1 Eksperimentalni načrt

Za izvedbo poskusov smo uporabili eksperimentalni načrt odgovornih površin, in sicer središčni mešani načrt s tremi faktorji. Središčni mešani načrt je bil sestavljen iz 2-nivojskega popolnega faktorskega načrta in načrta v obliki zvezde s petimi ponovitvami v centralni točki. Nivoja sta bila kodirana z »-1« in »1«, kjer je oznaka »-1« predstavljala minimalno, oznaka »1« pa maksimalno vrednost faktorja. K faktorskemu načrtu smo dodali načrt v obliki zvezde, to so bile točke s kodiranimi vrednostmi »-1,68« ter »1,68« in centralna točka (0). Z dodatkom točk z ekstremnimi vrednostmi (-1,68 in 1,68) smo poskušali izboljšati oceno ukrivljenosti eksperimentalnega prostora in zmanjšati neujemanje (angl. *lack of fit*) modelov drugega reda. Če bi naš eksperimentalni načrt upodobili v 3D prostoru, bi imel obliko sfere, saj so vse točke imele enako oddaljenost od centralne točke. Namen ponovitev v centralni točki je bil, da smo lahko ocenili varianco. Centralno točko za naš eksperimentalni načrt smo določili s preliminarnimi poskusi. Natančen eksperimentalni načrt s kodiranimi in pravimi vrednostmi faktorjev je prikazan v Preglednici II.

V preliminarnih poskusih smo naredili zmanjšanje velikosti serije (angl. *scale-down*) iz industrijskega (300 L) na laboratorijski nivo (4 L) na tri različne načine. Ob tem smo primerjali lastnosti zrn (velikost, pretočne, stisljivost) izdelanih s 4 L granulatorjem z lastnostmi zrn izdelanih s 300 L granulatorjem. Odločili smo se za tiste procesne parametre 4 L granulatorja, s katerimi smo dobili zrnca, ki so se z lastnostmi najbolj približale lastnostnim zrn iz 300 L granulatorja. Ti procesni parametri so prikazani v Preglednici III in to je predstavljalo našo izhodiščno (centralno) točko. Variirali smo tri faktorje oz. procesne parametre, ki jih bomo preučevali, in sicer: hitrost mešala, količina granulacijske tekočine ter čas gnetenja.

Preglednica II: Eksperimentalni načrt odgovornih površin: Središčni mešani načrt s tremi faktorji s kodiranimi in pravimi vrednostmi izbranih procesnih parametrov, ki smo jih preučevali:

Granulat	Kodirane vrednosti			Prave vrednosti		
	Hitrost mešala (obr/min)	Količina dodane granulacijske tekočine (L)	Čas gnetenja (s)	Hitrost mešala (obr/min)	Količina dodane granulacijske tekočine (L)	Čas gnetenja (s)
1	1	-1	-1	465	0,06	30
2	-1	1	-1	155	0,18	30
3	-1	-1	1	155	0,06	90
4	1	1	-1	465	0,18	30
5	1	-1	1	465	0,06	90
6	-1	1	1	155	0,18	90
7	1	1	1	465	0,18	90
8	-1	-1	-1	155	0,06	30
9	1,68	0	0	570	0,12	60
10	0	1,68	0	310	0,22	60
11	0	0	1,68	310	0,12	110
12	-1,68	0	0	50	0,12	60
13	0	-1,68	0	310	0,02	60
14	0	0	-1,68	310	0,12	10
15	0	0	0	310	0,12	60
16	0	0	0	310	0,12	60
17	0	0	0	310	0,12	60
18	0	0	0	310	0,12	60
19	0	0	0	310	0,12	60
20	0	0	0	310	0,12	60

3.4.2 Vlažno granuliranje s hitro vrtečim mešalnikom

Granulacijo smo izvedli s hitro vrtečim mešalnikom (Formatrix 4M8-Trix) z uporabo 4 L procesne posode. Vsaka serija je vsebovala 701,4 g praška, in sicer: 299 g hipromeloze, 400 g laktoze in 2,4 g hidrofnobnega koloidnega silicija. Količino in sestavo zmesi za granuliranje smo dobili iz *scale-down* izračunov, sestava pa je ostala enaka, kot je bila v realni placebo formulaciji iz industrijskega nivoja. Posamezne praške smo natehtali na precizni tehtnici Sartorius CPA 4202S in jih prenesli v polivinilno vrečko. Zmes praškov smo v vrečki s krožnimi gibi enakomerno zmešali in jo po končanem mešanju prenesli v 4 L posodo hitro vrtečega mešalnika. Preden smo začeli z granulacijo smo na kontrolni plošči granulatorja nastavili procesne parametre (Preglednica II in III). Pri vsakem poskusu smo najprej vklopili mešalo in sekalo in mešali 1 minuto. Nato smo vklopili zrak za razprševanje in črpalko, ki je dovajala granulacijsko tekočino. Po končani granulaciji smo produkt posušili.

Preglednica III: Procesni parametri za centralno točko pri granuliranju s hitro vrtečim mešalnikom:

Procesni parameter	Vrednost
Hitrost razprševanja granulacijske tekočine:	12 g/min
Hitrost mešala:	310 obratov/minuto
Hitrost sekala:	1000 obratov/minuto
Količina dodane granulacijske tekočine:	0,12 L
Čas gnetenja:	60 s
Hitrost mešala pri gnetenju:	550 obratov/minuto
Hitrost sekala pri gnetenju:	2500 obratov/minuto

3.4.3 Sušenje in določanje vsebnosti vlage

Po končanem granuliranju smo granulat na alufolijah posušili v sušilniku Kambič SP - 45 pri 70 °C. Sušili smo toliko časa, da smo dosegli vsebnost vlage približno 2 %. Vsebnost vlage smo določili s termogravimetrično analitsko tehtnico BÜCHI B-302. Na alu-pladenj smo natehtali 3–4 g vzorca in ga enakomerno razporedili. Nastavili smo program sušenja, ki je bil 15 min pri temperaturi 85 °C. Naprava nam je podala rezultat v % (ut/ut) vlage v vzorcu.

3.4.4 Sejalna analiza in določanje porazdelitve velikosti delcev

Sejalno analizo smo izvedli po farmakopejski metodi 2.9.12 Sieve test (35) na stresalniku Retsch AS 200. Uporabili smo 9 sit, ki so imela velikost odprtin 45, 63, 125, 180, 250, 355, 500, 710 in 1000 µm. Najprej smo stehali dno posode ter posamezna prazna sita in jih po naraščajoči velikosti odprtin zložili skupaj. Za sejalno analizo smo uporabili 100 g posušenega granulata, ki smo ga stresli na zgornje, največje sito. Sita smo namestili na stresalnik, pritrdili pokrov in stresali 10 min pri amplitudi 30. Po končanem stresanju smo ponovno stehali dno ter posamezna sita in iz razlike mas polnih in praznih sit izračunali maso zrnca na vsakem situ. Za primerjavo rezultatov smo za vsako frakcijo izračunali srednji premer delcev (d_{50}). Srednji premer delcev je premer delcev, od katerega je manjših 50 % ut/ut delcev. Določili smo tudi porazdelitev velikosti delcev za vsako serijo. Porazdelitev velikosti delcev (angl. »Particle size width« ali »PSW«) smo izračunali po spodnji enačbi:

$$PSW = \frac{d_{84} - d_{16}}{d_{50}} \quad [enačba 8]$$

kjer je PSW širina porazdelitve velikosti delcev (%); d_{84} premer, od katerega je manjših 84 % ut/ut delcev; d_{16} premer, od katerega je manjših 16 % ut/ut delcev; d_{50} od katerega je manjših 50 % ut/ut delcev.

3.4.5 Priprava tabletne zmesi

Vse izdelane granulate smo presejali skozi sito z velikostjo odprtin 1000 μm . Vsako frakcijo smo posebej stehali in s pomočjo mas posameznih frakcij izračunali delež prekomerno aglomeriranih kepic (delcev večjih od 1 mm):

$$\% \text{ kepic} = \frac{m_L}{m_L + m_G} \times 100 \quad [\text{enačba 9}]$$

kjer je m_L masa delcev, večjih od 1000 μm (kepic); m_G masa delcev, manjših od 1000 μm (uporabna frakcija granulata).

Za vsako serijo smo pripravili 300 g tabletne zmesi. Zrnecem, manjšim od 1000 μm smo dodali 1 % (ut/ut) magnezijevega stearata. Zmes smo mešali v 1,5 L posodi iz nerjavečega jekla. To posodo smo pritrdili v mešalnik s tridimenzionalnim gibanjem in mešali 1 minuto na 3/10 stopnji mešalnika.

3.4.6 Merjenje nasipne in zbite gostote

Izdelani zmesi za tabletiranje smo nasipno gostoto izmerili tako, da smo v 100 mL plastični merilni valj vsuli 20 g granulata in odčitali volumen, ki ga je granulat zavzel (nasipni volumen). Po merjenju nasipnega volumna smo valj previdno, brez stresanja, namestili na mehanski stresalnik (VanKel, model 50-1100) ter stresali 5 minut pri frekvenci 250 dvigov in spustov na minuto, kar predstavlja 1250 dvigov in spustov. Po končanem stresanju smo odčitali zbiti volumen. Volumne smo odčitali na 0,5 mL natančno in za vsako tabletno zmes naredili tri ponovitve.

Povprečno nasipno in zbito gostoto smo izračunali iz odčitanih volumnov in natehtane mase:

$$\rho_{\text{nasipna}} = \frac{m}{V_{\text{nasipni}}} \quad [\text{enačba 10}]$$

$$\rho_{\text{zbite}} = \frac{m}{V_{\text{zbite}}} \quad [\text{enačba 11}]$$

kjer je m masa natehtanega granulata (g); ρ_{nasipna} nasipna gostota (g/cm^3); V_{nasipni} nasipni volumen (cm^3); ρ_{zbite} zbita gostota (g/cm^3); V_{zbite} zbiti volumen (cm^3).

Pretočne lastnosti tabletne zmesi smo določili s pomočjo nasipne in zbite gostote z izračunom Carrovega indeksa (CI) (34):

$$CI = \frac{\rho_{zbite} - \rho_{nasipna}}{\rho_{zbite}} \quad [enačba 12]$$

3.4.7 Merjenje pretočnega časa

Za merjenje pretočnega časa smo v pateno natehtali 50 g tabletne zmesi. Nato smo v lij, ki je bil vpet na stojalo, stresli natehtano tabletno zmes. Dno lija je bilo zaprto s plastično kartico. Ko smo odmaknili kartico, smo sprožili štoparico in izmerili čas, potreben, da celoten granulati steče skozi lij. Za vsako serijo smo poskus ponovili trikrat in izračunali povprečni pretočni čas (na desetinko sekunde natančno) za 50 g granulata.

3.4.8 Merjenje prave gostote

Pravo gostoto smo izmerili s helijevim piknometrom AccuPyc 1330 (Micromeritics, ZDA). Tabletno zmes smo natehtali v za to pripravljeno posodo na 0,1 mg natančno s tehtnico Mettler Toledo AG245 (Mettler Toledo, Švica). Podatek o masi smo vnesli v piknometar. Ta je vsakemu granulatu trikrat izmeril pravi volumen in izračunal pravo gostoto. Končni rezultat je podal, kot povprečje treh meritev (g/cm^3). Pravo gostoto smo uporabili za izračun stisljivosti zrn.

3.4.9 Tabletiranje

Tablete smo stisnili s tabletirko na udarec, Killian SP300 (IMA, Nemčija). Pri tem smo uporabili okrogle, ravne Euro B pečate s premerom 12 mm. Najprej smo nastavili hitrost tabletiranja na 33 tablet na minuto in pripravljeno zmes za tabletiranje vsuli v gravitacijski polnilni čolniček od tabletirke. S položajem spodnjega pečata smo nastavili maso tablet na 500 mg, s položajem zgornjega pečata pa smo poiskali najnižjo silo na zgornjem pečatu, pri kateri so bile tablete dovolj mehansko trdne za vrednotenje in pri tej sili smo stisnili prvo tableto. Vsako naslednjo tableto smo stisnili pri 1–2 kN višji sili, dokler nismo prišli do maksimalne sile na zgornjem pečatu 26–30 kN. Vsako tableto smo označili s svinčnikom in v prej pripravljeno tabelo izpisali položaja spodnjega in zgornjega pečata (mm), sile na zgornjem in spodnjem pečatu (kN) ter silo izmeta tablete (N). Tablete smo za 24 ur shranili v polivinilne vrečke.

3.4.10 Vrednotenje tablet

Izdelanim tabletam smo 24 ur po izdelavi določili maso, debelino in trdnost. Tablete smo stehali na precizni tehtnici (Sartorius AX224, Sartorius mechatronics, Nemčija) na 0,1 mg natančno. Debelino tablet smo izmerili z digitalnim kljunastim mikrometrom (PMS 150 M 823-160, Meßschieber, Nemčija) na 0,01 mm natančno. Na koncu smo izmerili trdnost tablet z napravo za določanje trdnosti tablet, Tablet hardness tester VK 200 (Vanderkamp, ZDA). Naprava je izmerila trdnost izdelanih tablet na 0,1 N natančno.

3.4.11 Vrednotenje stisljivosti tablet

Kompresibilnost zmesi smo določali z izvenmatrično (angl. *out-die*) Hecklovo in Walkerjevo analizo. Iz lastnosti izdelanih tablet (dimenzije in masa) in parametrov tabletiranja (sila stiskanja) smo opravili kompleksne izračune (Preglednica IV), s katerimi smo prišli do rezultatov stisljivosti. Kompaktibilnost smo določili z natezno trdnostjo (Preglednica IV, enačba 19), elastičnost pa smo opredelili z indeksom elastične relaksacije (ER) (Preglednica IV, enačba 5).

3.4.12 Morfološke lastnosti granulatov – vrstična elektronska mikroskopija (SEM)

Morfološke lastnosti granulatov smo določili s pomočjo visokoločljivostnega vrstičnega elektronskega mikroskopa SUPRA 35VP-24-13 (Carl Zeiss, Nemčija). Najprej smo na samolepilni, dvostranski, ogljikov lepilni trak pritrdili delce zrn, ki smo jih nato obstreljevali s snopom elektronov. Z detektorjem SE2 (angl. *secondary electron detector*) smo preko računalniškega vmesnika dobili vizualizirano podobo delcev. Iz slik, ki smo jih dobili, smo ocenili morfologijo (hrapavost in obliko) in velikost delcev.

Preglednica IV: Enačbe za izračun stisljivosti tablet:

Kompresibilnost		
<i>Heckelov model</i>		
Volumen tablete [enačba 13]	$V_{tab} = \left(\frac{D}{2}\right)^2 \cdot \pi \cdot h \cdot 0,001$	V_{tab} = volumen tablete (cm^3) D = premer tablete (mm) h = debelina tablete (mm)
Gostota tablete [enačba 14]	$\rho_{tab} = \frac{m}{1000 \cdot V_{tab}}$	ρ_{tab} = gostota tablete (g/cm^3) m = masa tablete (mg)
Poroznost tablete [enačba 15]	$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{tab}}{\rho_{prava}}$	ε = poroznost tablete (/) ρ_{prava} = prava gostota tabletne zmesi (g/cm^3)
Površina pečata [enačba 16]	$S = \frac{r_{pečat}^2 \pi}{(1000^{-3})^2}$	S = površina pečata (m^2) $r_{pečat}$ = polmer pečata (mm)
Tlak stiskanja [enačba 17]	$P = \frac{F}{S \cdot 1000}$	P = tlak stiskanja (MPa) F = sila na zgornjem pečatu (kN)
Heckelova enačba [enačba 2]	$-\ln \varepsilon = \ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = k \cdot P + A$	k = Heckelova konstanta (naklon linearnega dela krivulje) (MPa^{-1}) A = konstanta, ki predstavlja presečišče ekstrapolirane premice z ordinatno osjo
Mejni tlak plastične deformacije [enačba 3]	$P_Y = \frac{1}{k}$	P_Y = mejni tlak plastične deformacije (MPa)
<i>Walkerjev model</i>		
Specifični volumen tablete [enačba 18]	$V' = \frac{V_{tab}}{m}$	V' = specifični volumen tablete (cm^3/g)
Walkerjeva enačba [enačba 4]	$V' = w' \cdot \log P + V'_{sp}$	w' = Walkerjev koeficient V'_{sp} = specifični volumen pri tlaku 1 MPa
Kompaktibilnost		
Natezna trdnost [enačba 6]	$\sigma = \frac{2 \cdot H}{\pi \cdot D \cdot h}$	σ = natezna trdnost (Mpa) H = trdnost tablete ali sila potrebna za, da tableta počne (N)
Enačba za kompaktibilnostni profil [enačba 19]	$\sigma = C_p \cdot P + TS_{100}$	C_p = Kompaktibilnostni koeficient TS_{100} = konstanta, ki predstavlja presečišče ekstrapolirane premice z ordinatno osjo
Elastičnost		
Debelina tablete pri največji tlačni obremenitvi [enačba 20]	$h_0 = x_{sp} + F_{sp} \cdot def_{sp} - x_{zg} + F_{zg} \cdot def_{zg}$	h_0 = debelina tablete pri največji tlačni obremenitvi (MM) x_{sp} = odmik spodnjega pečata (mm) F_{sp} = največja sila na spodnjem pečatu (kN) def_{sp} = deformacija spodnjega pečata (mm/kN) x_{zg} = odmik zgornjega pečata (mm) F_{zg} = največja sila na zgornjem pečatu (kN) def_{zg} = deformacija zgornjega pečata (mm/kN)
Indeks elastične relaksacije [enačba 5]	$ER = \frac{h - h_0}{h} \cdot 100$	ER = indeks elastične relaksacije (%)

3.4.13 Analiza rezultatov s statističnim programom

Rezultate, ki so prikazani v Preglednici VI, na strani 30, smo nastavili, kot odzive v našem eksperimentalnem načrtu. Vsak odziv je predstavljal svoj model in za vsak model smo posebej ovrednotili in zanj ugotavljali vplive treh izbranih procesnih parametrov (hitrost mešala, količina granulacijske tekočine, čas gnetenja). Analizo rezultatov smo opravili s programom Design-Expert® (7.0 verzija, Stat-Ease Inc., Minneapolis, USA).

Obdelavo smo izvedli pri vseh odzivih na enak in v nadaljevanju opisan način. Za vsak odziv nam je program glede na rezultate predlagal model, ki se je razlikoval v redu oz. potenci faktorjev polinoma, ki opisuje zvezo med faktorji in odzivom. Modeli so si po kompleksnosti sledili glede na red: ničelni red – povprečna vrednost, prvi red – linearni model, drugi red – dvofaktorska interakcija, drugi red – kvadratni model in tretji red – kubični model. Program je vsakemu modelu izračunal naslednje parametre:

- SMSS (angl. *Sequential Model Sum of Squares*): zaželeno je značilnost oz. signifikanca, kadar je $p < 0,05$.
- Stopnja neujemanja (angl. *lack of fit*): zaželeno je neznačilno oz. nesignifikantno neujemanje, kadar je $p > 0,10$.
- R^2 , prilagojen R^2 (Pril. R^2 , angl. *adjusted R^2*) in napovedni R^2 (Nap. R^2 , angl. *predicted R^2*): merilo prileganja podatkov modelu – višje vrednosti so boljše.
- PRESS (angl. *predicted residual error sum of squares*): predvidena rezidualna napaka vsote kvadratov, ki je merilo, kako dobro model ustreza vsaki posamezni točki v eksperimentu – nižje vrednosti so boljše.

Na podlagi rezultatov teh izračunov nam je program predlagal najenostavnejši model, ki je opisoval vpliv faktorjev na naš odziv, katerega smo potem izbrali za diagnosticiranje in vrednotenje vplivov izbranih procesnih parametrov na odzive. S programom smo izvedli ANOVA analizo na izbranem modelu in na podlagi p -vrednosti opredelili model in faktorje (hitrost mešala, količina granulacijske tekočine, čas gnetenja in možne interakcije), kot značilne (signifikantne, $p < 0,05$) oz. neznačilne (nesignifikantne, $p > 0,05$). Izbrane značilne faktorje smo grafično ovrednotili. Ob grafičnem vrednotenju faktorjev so preostali faktorji, ki niso bili vrednoteni, bili v centralni točki in konstantni.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

Vsem izdelanim serijam zrn in zmesem za tabletiranje smo določili velikost delcev (d_{50}), porazdelitev velikosti delcev (PSW), vlago, nasipno in zbito gostoto, Carrov indeks, nihanje mase in trdnosti, Heckelov koeficient, Walkerjev koeficient, kompaktilnostni profil ter indeks elastične relaksacije. Rezultati so prikazani v Preglednici VI na naslednji strani.

4.1 Vpliv izbranih procesnih parametrov na pretočne lastnosti granulata

V okviru pretočnih lastnosti zrn smo statistično ovrednotili vpliv procesnih parametrov na velikost delcev, porazdelitev velikosti delcev, delež kepic, pretočni čas, nasipno in zbito gostoto, Carrov indeks ter nihanje mase in trdnosti tablet.

4.1.1 Velikost delcev (d_{50}) in delež kepic

Vpliv procesnih parametrov na d_{50} je najboljšje opisal model interakcij dveh faktorjev. Rezultati statističnih parametrov modela so prikazani v Preglednici V. Linearni model smo izločili zaradi prenizkega R^2 . Čeprav je imel kvadratni model manj značilno neujemanje, večje R^2 , prilagojen R^2 in napovedni R^2 vrednosti ter manjši PRESS, smo se odločili za model interakcij dveh faktorjev, saj je p -vrednost iz SMSS analize pri kvadratnem modelu pokazala na preveliko neznačilnost.

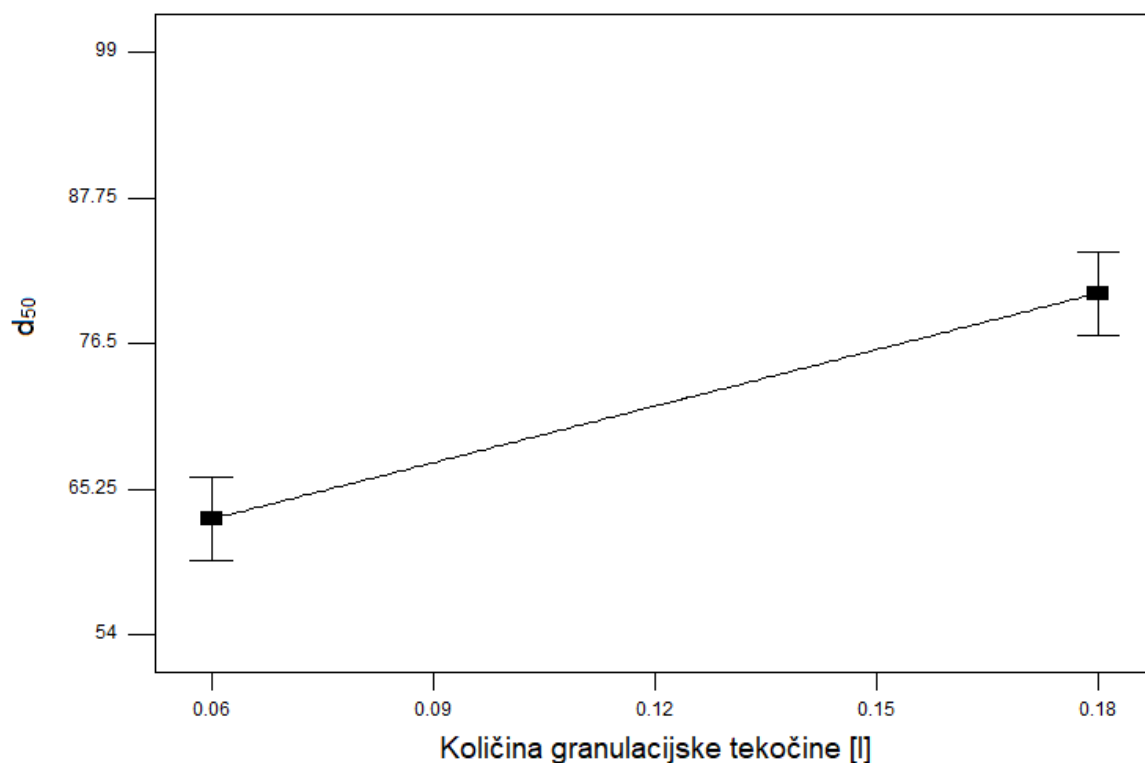
Preglednica V: Zbrani rezultati statističnih parametrov za odziv d_{50} :

Model	SMSS (p)	Stopnja neujemanja (p)	R^2	Pril. R^2	Nap. R^2	PRESS
Linearni	0,0046	0,2252	0,5471	0,4622	0,2239	1604,1
Dvofaktorska interakcija	0,0688	0,3737	0,7327	0,6094	0,3562	1330,7
Kvadratni	0,0912	0,6277	0,8559	0,7263	0,3892	1262,6

Preglednica VI: Zbrani rezultati vseh eksperimentov in izračunov:

Granulat	ODZIV													
	d_{50} (μm)	PSW (%)	Kepice (%)	Vlaga (%)	CI	Pretočni čas (s)	Nasipna gostota (g/cm^3)	Zbita gostota (g/cm^3)	Nihanje mase (%)	Nihanje trdnosti (%)	K (MPa^{-1})	w'	C_p	ER
1	68,3	131,6	6,3	1,3	33,20	4,3	0,49	0,74	1,73	17,29	0,00777	0,391	0,00900	25,6
2	68,3	127,5	23,2	1,3	34,95	4,1	0,45	0,69	1,69	14,23	0,00731	0,385	0,00876	28,2
3	64,9	130,1	4,5	0,8	33,05	4,5	0,50	0,74	1,15	9,54	0,00789	0,408	0,00939	27,6
4	91,4	122,8	16,8	1,6	33,31	4,6	0,44	0,67	2,29	17,44	0,00765	0,408	0,00835	24,4
5	60,1	135,3	5,7	1,6	33,05	4,8	0,51	0,76	1,08	9,19	0,00821	0,379	0,01030	26,8
6	83,7	127,9	17,4	2,1	32,86	4,3	0,44	0,65	3,62	24,26	0,00804	0,405	0,00874	24,7
7	70,8	123,0	26,0	1,4	34,23	3,9	0,46	0,70	1,01	12,69	0,00788	0,427	0,00852	23,6
8	54,3	142,0	8,2	1,2	34,17	4,5	0,51	0,77	1,07	9,03	0,00757	0,388	0,00985	27,1
9	75,1	132,0	10,7	2	34,74	4,3	0,47	0,72	1,77	13,04	0,00962	0,449	0,00918	21,6
10	98,2	122,4	24,4	2,2	34,50	3,9	0,42	0,65	1,57	11,21	0,00814	0,453	0,00986	23,3
11	72,6	132,5	16,5	1,7	34,94	4,8	0,45	0,69	2,72	21,42	0,00857	0,445	0,00957	22,9
12	67,9	135,3	13,2	2,0	34,68	5,4	0,45	0,69	3,61	28,17	0,00898	0,418	0,00968	21,4
13	66,9	114,8	1,8	0,7	36,43	7,6	0,51	0,80	4,00	28,80	0,00738	0,393	0,00932	25,4
14	61,4	134,7	16,7	2	34,37	3,4	0,47	0,71	1,13	9,37	0,00847	0,476	0,00981	23,3
15	77,5	131,8	12,3	1,8	35,90	4,6	0,44	0,69	3,89	28,14	0,0087	0,452	0,00894	22,5
16	68,1	134,1	16,0	1,3	35,64	3,5	0,44	0,69	1,23	9,55	0,00829	0,506	0,00882	24,1
17	74,5	132,1	12,8	2,5	36,87	4,7	0,44	0,69	1,91	8,75	0,00907	0,481	0,00952	22,9
18	61,8	134,4	14,9	2,7	36,46	3,5	0,45	0,71	0,64	5,38	0,00857	0,472	0,00927	22,6
19	71,3	130,3	13,0	2,2	36,49	3,5	0,44	0,69	1,09	7,73	0,00873	0,474	0,01020	22,9
20	76,1	131,3	10,1	3,5	34,89	4,6	0,43	0,66	1,52	11,02	0,00939	0,465	0,00933	22,9

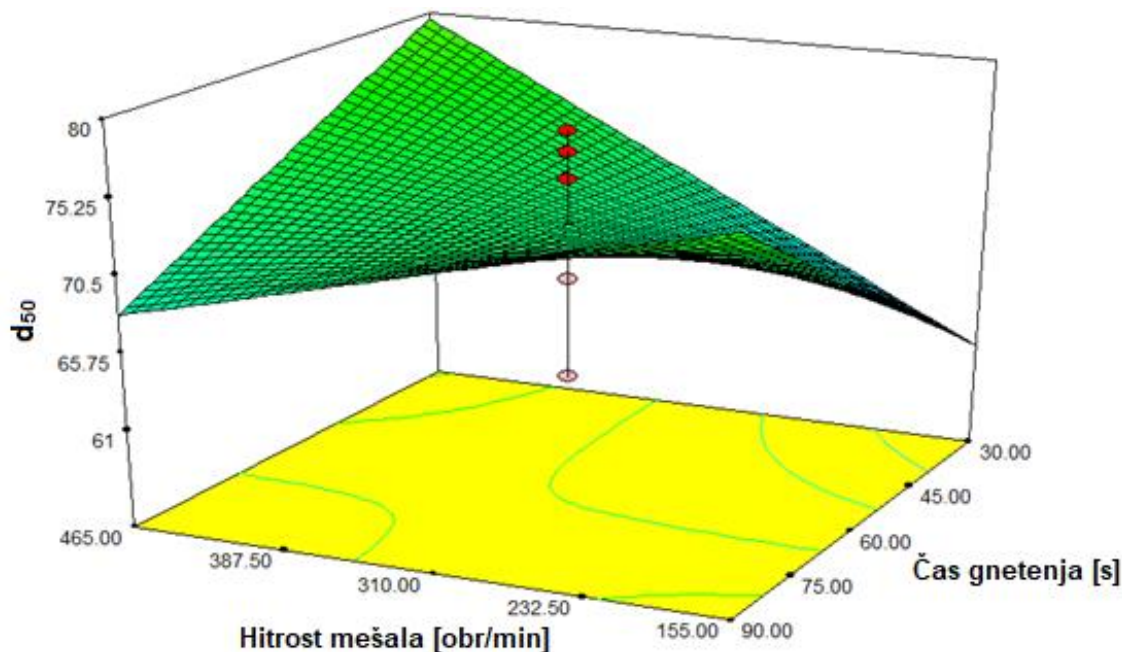
Na izbranem modelu interakcij dveh faktorjev smo naredili ANOVA analizo. Model interakcij dveh faktorjev, ki je opisoval d_{50} , je bil značilen ($p = 0,0036$). Ugotovili smo, da na velikost delcev značilno vplivata količina granulacijske tekočine ($p = 0,0003$) in interakcija med hitrostjo mešala in časom gnetenja ($p = 0,0107$). Izmed obeh dejavnikov je na velikost delcev najbolj vplivala količina granulacijske tekočine, kar je prikazano na Sliki 8 (intervali v končnih točkah predstavljajo intervale (95 %) najmanj značilne razlike). Velikost delcev se je s povečevanjem količine dodane granulacijske tekočine povečevala. S povečevanjem količine granulacijske tekočine se povečuje tekočinsko nasičenje zrn in to posledično vodi do večje velikosti delcev [6–9]. Več kot je na voljo granulacijske tekočine, več delcev se omoči in združuje v večja zrnca.



Slika 8: Prikaz d_{50} v odvisnosti od količine dodane granulacijske tekočine

V nasprotju s količino granulacijske tekočine pa hitrost mešala in čas gnetenja nista pokazala značilnega vpliva. Značilno pa je vplivala interakcija med njima, kar je prikazano na Sliki 9. Ugotovili smo, da se velikost delcev zmanjša pri visoki hitrosti mešala in daljšem času gnetenja. Najverjetnejši razlog za to je, da s temi procesnimi parametri v proces vnesemo preveč kinetične energije, kar lahko vodi do povečane obrabe zrn in manjše velikosti izdelanih zrn. Pri kombiniranem vplivu hitrosti mešala in časa gnetenja smo opazili še en

zanimiv efekt. Manjša zrnca smo izdelali tudi pri pogojih nizke hitrosti mešala in ob kratkem času gnetenja – torej v ravno obratnih pogojih kot prej. V tem primeru sumimo, da v proces ni vneseno dovolj energije za nastanek zrnč. Prenizke strižne obremenitve namreč delcev ne mešajo dovolj intenzivno, zato je distribucija granulacijske tekočine zmanjšana in oteženo je združevanje in rast zrnč. Iz rezultatov vidimo, da se skozi hitrost mešala in čas gnetenja rast in obraba zrnč prepletata. V enem območju sta v ravnotežju, v drugih pa prevladuje eden izmed procesov in to vpliva na velikost izdelanih zrnč.



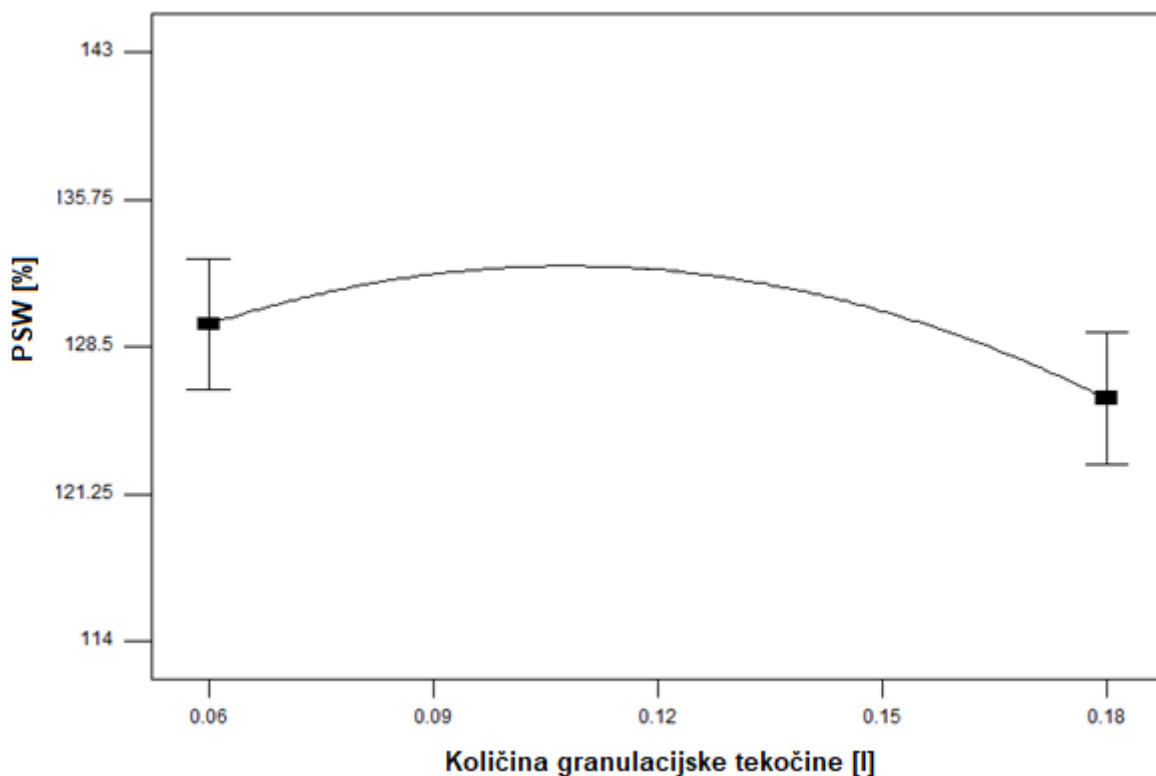
Slika 9: Prikaz d_{50} v odvisnosti od hitrosti mešala in časa gnetenja

Model, ki je najboljše opisoval delež izdelanih kepic, je bil linearen ($p < 0,0001$). Edini značilen vpliv na delež kepic je imela količina granulacijske tekočine ($p < 0,0001$). S povečevanjem količine dodane granulacijske tekočine, je rasel tudi delež kepic. Odnos med količino granulacijske tekočine in deležem kepic je bil logičen in tudi pričakovan, saj s povečanjem količine vode, raste tudi tekočinsko nasičenje zrnč, ki spodbuja združevanje v večje skupke. S povečanjem tekočinskega nasičenja je na površini zrnč na razpolago več tekočine in to poveča verjetnost, da se zrnca združijo, ko trčijo ena ob drugo.

4.1.2 Porazdelitev velikosti delcev (PSW)

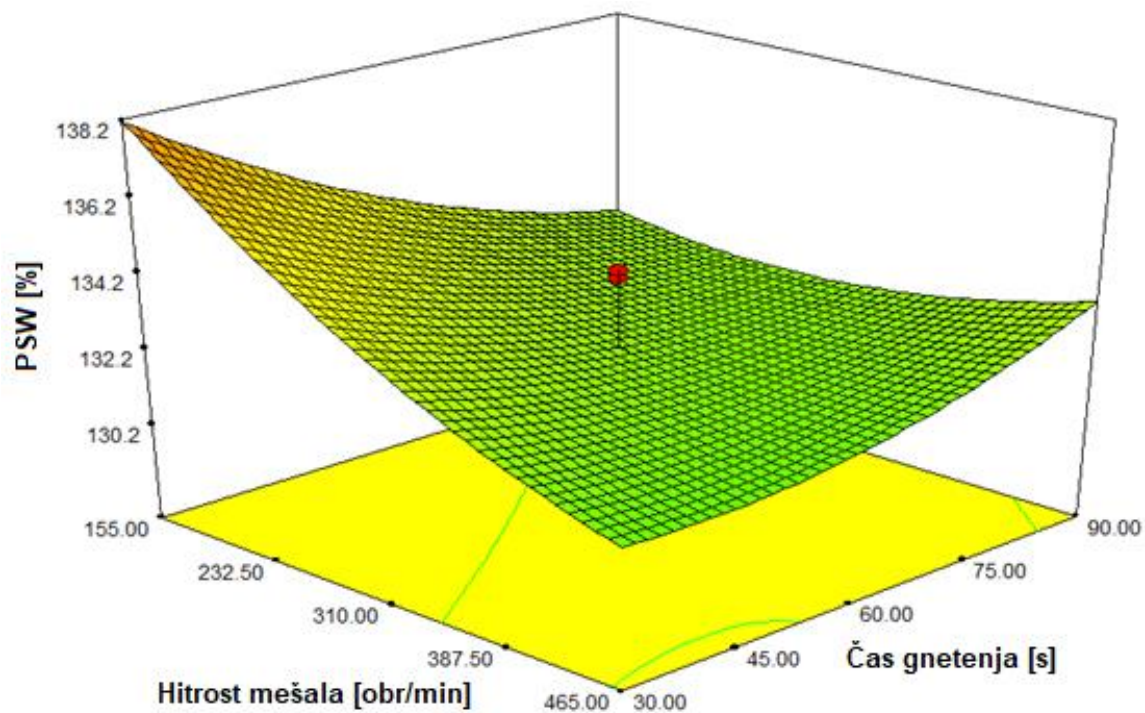
Model, ki je najboljše opisoval vpliv procesnih parametrov na porazdelitev velikosti delcev ni bil značilen ($p = 0,0962$) in je imel značilno stopnjo neujemanja ($p = 0,0044$). Vplivi

procesnih parametrov so bili kompleksni, pokazali pa so se nekateri trendi. Za količino granulacijske tekočine smo ugotovili, da obstaja območje, kjer imamo nekoliko širšo porazdelitev velikosti delcev. Če pa gremo izven tega območja in dodamo več ali manj granulacijske tekočine, pa se PSW zmanjša, kot je prikazano na Sliki 10.



Slika 10: Prikaz vpliva granulacijske tekočine na širino porazdelitve velikosti delcev

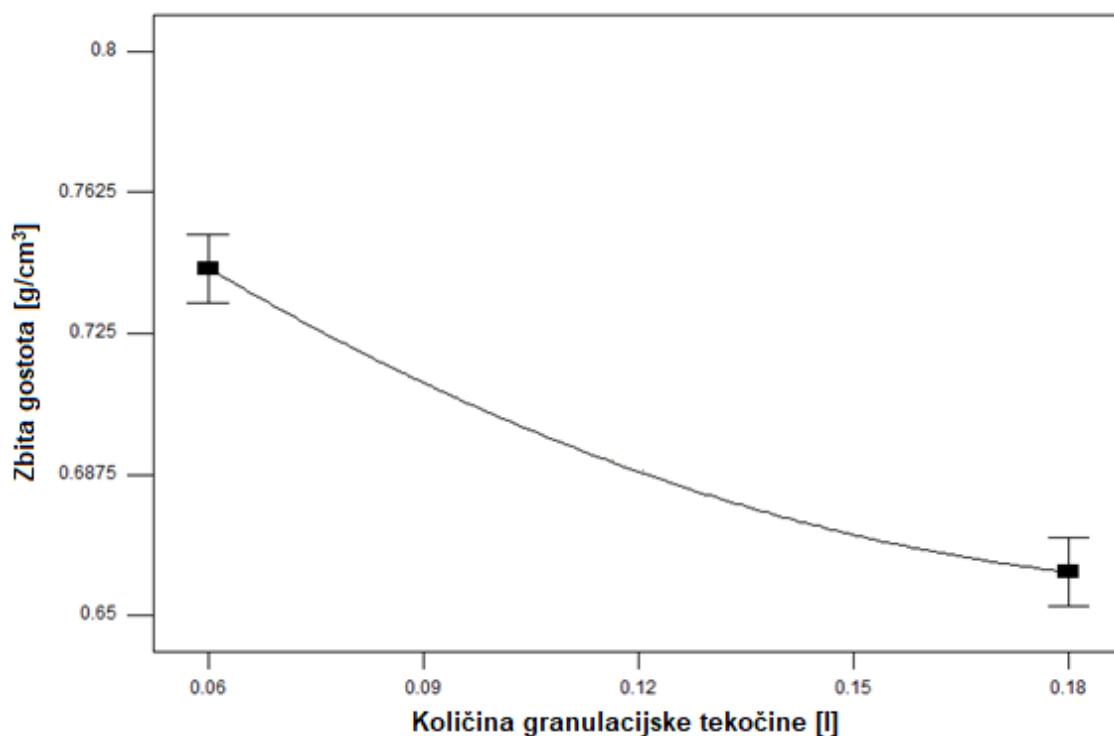
Vpliv hitrosti mešala in časa gnetenja na PSW je prikazan na Sliki 11. Trendi so pokazali, da smo največji PSW dobili pri nizki hitrosti mešala in kratkem času gnetenja. V tem primeru predvidevamo, da zopet nismo vnesli dovolj mehanske energije v proces. Hitrost mešala ni bila dovolj velika in prišlo je do slabe distribucije granulacijske tekočine. Omočili so se samo nekateri prašni delci, medtem ko se drugi niso. Omočeni delci so se začeli združevati v zrnca in rasti v večje delce, neomočeni pa so ostali nezgranulirani in tako smo imeli na eni strani prevelika zrnca in kepice, na drugi strani pa majhne fine začetne negranulirane primarne delce. Opazili smo tudi, da je PSW v odvisnosti od hitrosti mešala bolj naraščal, če smo imeli krajši čas gnetenja. Hitrost mešala je tako imela manjši vpliv pri daljšem času gnetenja.



Slika 11: PSW v odvisnosti od hitrosti mešala in časa gnetenja

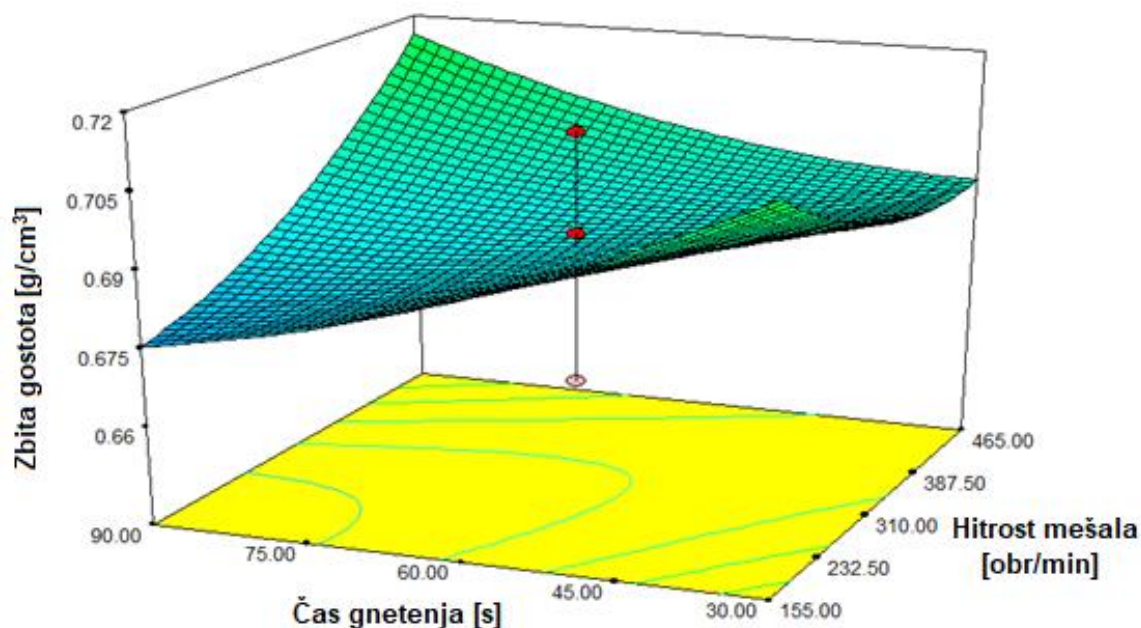
4.1.3 Nasipna in zbita gostota

Vplivi procesnih parametrov in interakcij na nasipno in zbita gostoto so bili zelo kompleksni. Model, ki je najbolje opisoval vplive je bil kvadratni in značilen ($p < 0,0001$). Največji in hkrati značilen vpliv na nasipno gostoto je imela količina dodane granulacijske tekočine ($p < 0,0001$), kar je prikazano na Sliki 12. Iz nje je razvidno, da se je nasipna gostota z dodajanjem granulacijske tekočine nelinearno zmanjševala. Zmanjšanje nasipne gostote je verjetno neposredno povezano z velikostjo delcev. Ob povečanju količine granulacijske tekočine se je povprečna velikost delcev povečala. Ker smo dobili večja zrnca, je primanjkovalo manjših delcev, ki bi zapolnili interpartikularne prostore med večjimi zrnici in interpartikularna poroznost se je povečala. Posledično se je nasipna gostota zmanjševala. Enaki vplivi procesnih parametrov, kot na nasipno gostoto, so se pokazali tudi za zbita gostoto.



Slika 12: Nasipna gostota v odvisnosti od količine dodane granulacijske tekočine

Drugi zelo pomemben vpliv na nasipno in zbito gostoto je imela tudi interakcija med hitrostjo mešala in časom gnetenja ($p = 0,0617$), kar je za nasipno gostoto prikazano na Sliki 13. Kot vidimo iz Slike 13, je imela interakcija dokaj kompleksen vpliv. Največje gostote smo dosegli pri visoki hitrosti mešala ter daljšem času gnetenja, ko smo v proces uvedli več mehanske energije. Podoben efekt smo opazili pri nizki hitrosti mešala in krajšem času gnetenja, kjer smo v proces uvedli premalo energije. Oba robna pogoja sta imela za posledico manjšo velikost izdelanih delcev. Le-to pa ima za posledico povišanje gostote, saj lahko frakcija najmanjših delcev, polni interpartikularne prostore med večjimi delci. Podoben vpliv interakcij med procesnimi parametri smo opazili za nasipno gostoto.



Slika 13: Vpliv interakcije hitrosti mešala in časa gnetenja na zbito gostoto izdelanih zrn

4.1.4 Pretočne lastnosti

Vplivi procesnih parametrov na pretočne lastnosti, točneje pretočni čas, Carrov indeks ter nihanje mase in trdnosti tablet niso bili značilni. Modeli vseh redov so bili po SMSS analizi neznačilni, z značilno stopnjo neujemanja, negativnimi vrednostmi Nap. R^2 in nizkimi vrednostmi PRESS. Povprečne vrednosti so v tem primeru boljše opisale odzive, kot bolj kompleksni modeli. V primeru pretočnega časa se je pokazal trend, in sicer s povečevanjem količine dodane granulacijske tekočine se je pretočni čas zmanjšal – torej so se pretočne lastnosti izdelanih zrn izboljševale. Vrednosti pretočnega časa so se gibale od 3,5 do 7,6 sekund. Najdaljši pretočni čas (7,6 sekund) smo dobili pri poskusu, ko smo dodali najmanj granulacijske tekočine. Slabe pretočne lastnosti te zmesi prav tako potrjuje največja variacija mase tablet (4,00 %), ki se je sicer gibala od 0,64 do 4,00 %. To nam je pokazalo, da z večjim dodatkom granulacijske tekočine naredimo večja in posledično bolj pretočna zrnca.

Povprečna vrednost Carrovega indeksa boljše opiše vpliv procesnih parametrov, kot katerikoli model, saj so bili vsi bolj kompleksni modeli za Carrov indeks neznačilni. Tudi iz samega pregleda vrednosti Carrovega indeksa je razvidno, da se le-ta giblje v ozkem območju od 32,9 do 36,9 %. Razlog za to, da so bile vrednosti Carrovega indeksa relativno konstantne skozi vse poskuse, je verjetno v tem, da so procesni parametri imeli podobne vplive na nasipno in zbito gostoto. Gostoti sta se podobno spreminjali, zato je razmerje med

gostotama, iz katerega izračunamo Carrov indeks, ostalo relativno konstantno. Glede na povprečno vrednost Carrovega indeksa, ki je znašala 34,7 %, smo naša zrnca po klasifikaciji iz Evropske farmakopeje 8 (34) razvrstili med zmesi z zelo slabo pretočnostjo.

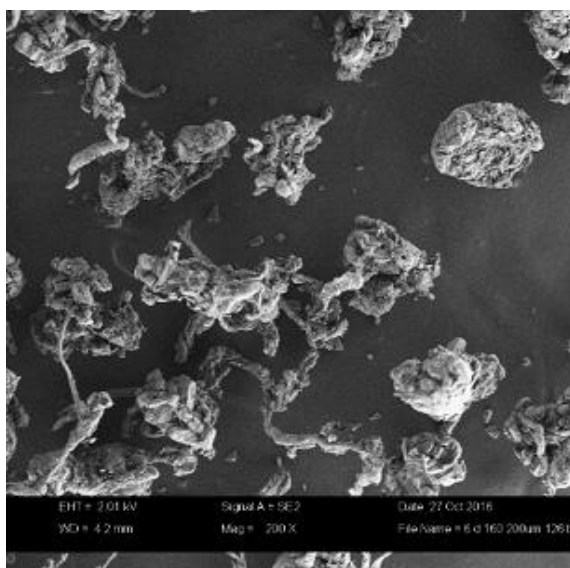
4.1.5 Morfološke lastnosti

Na pretočne lastnosti ne vplivata samo velikost delcev in porazdelitev velikosti delcev. Pomembno vlogo imata tudi hrapavost in oblika delcev. Da bi vrednotili ti dve lastnosti oz. morfologijo delcev, smo s pomočjo visokoločljivostnega, vrstičnega, elektronskega mikroskopa posneli SEM slike šestim izbranim granulatom. Vzorce, katerim smo ovrednotili morfologijo, smo izbrali glede na rezultate, ki smo jih dobili iz vrednotenja pretočnih lastnosti:

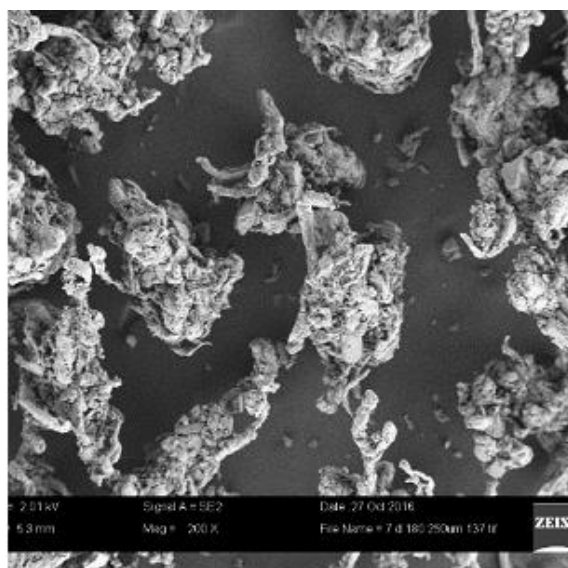
- Granulat 6 je imel najmanjši Carrov indeks (32,86 %) izmed vseh granulatov.
- Granulat 7 je imel najnižje nihanje mase (1,01 %) izmed vseh granulatov, ki niso bili v centralni točki eksperimenta.
- Granulat 11 smo pripravili z najdaljšim časom gnetenja.
- Granulat 12 je imel visok pretočni čas (5,4 s) ter visoko nihanje mase (3,61 %).
- Granulat 13 je imel najdaljši pretočni čas (7,6 s), največji Carrov indeks (36,4 %) in največje nihanje mase izmed vseh granulatov (4,0 %).
- Granulat 15 je imel največje nihanje mase (3,89 %) izmed granulatov, ki so bili v centralni točki eksperimenta.

Na SEM slikah se je videlo tudi nekaj nezgranuliranega materiala (najmanjši, drobni delci). Predvidevamo, da je to bila laktoza. Nitasta, fibrilarna snov, vidna na vseh slikah je bila hipromeloza. Iz slik je razvidno, da so bila zrnca iz več primarnih delcev, pri nekaterih so ven štrlele nitke hipormeloze. Velikost zrnec, ki je bila določena s sejalno analizo je generalno ustrezala velikostnemu razredu zrnec na SEM slikah. Iz slik je razvidno, da sta imela granulata 6 in 7 nekoliko bolj sferična zrnca z več gladkimi površinami in manj nezgranuliranega materiala, kot granulata 12 in 13, ki sta imela več zrnec nepravilnih, podolgovatih oblik ter več nezgranuliranega materiala. Če upoštevamo vse rezultate pretočnih lastnosti in SEM slike, sta granulata 6 in 7 imela najboljše pretočne lastnosti. Ta dva vzorca sta imela nizke vrednosti CI ter nihanja mase in večja zrnca (večji d_{50} ali večji odstotek kepic), ki so bila bolj okrogla in so imela bolj gladke površine. Te lastnosti lahko pripišemo predvsem večji količini dodane granulacijske tekočine. Prav tako je količina vnesene mehanske energije

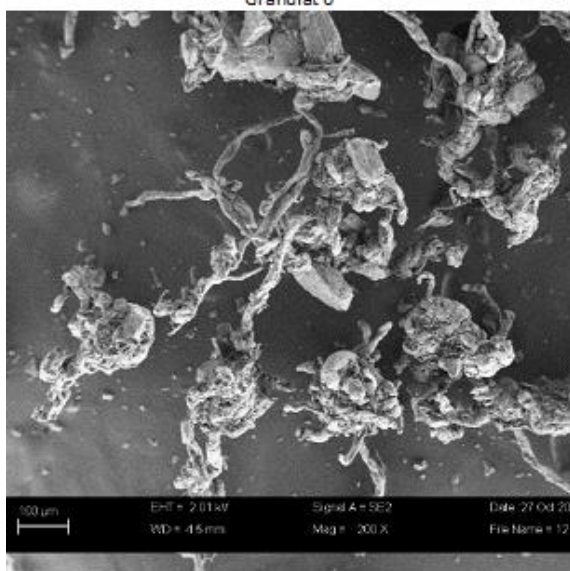
(daljši čas gnetenja pri granulatu 6, visoka hitrost mešala pri granulatu 7, najdaljši čas gnetenja pri granulatu 11) pokazala pozitivni vpliv na obliko delcev, saj so bila zrnca pri teh vzorcih bolj sferična, kot pri ostalih treh vzorcih. V nasprotju s tem, sta vzorca z najslabšimi pretočnimi lastnostmi (granulata 12 in 13) vsebovala več nezgranuliranega materiala in manjša zrnca, ki so bila bolj nepravilnih oblik – kar je imelo negativen vpliv na pretočne lastnosti. Granulat 15, ki je bil v centralni točki eksperimenta, je vseboval manj sferična zrnca od vzorcev 6 in 7, vendar bolj sferična zrnca od granulotov 12 in 13. Razlog za to je bil, da je imel več dodane granulacijske tekočine, kot granulata 12 in 13 ter višjo hitrost mešala, kot granulata 12, vpliv obeh teh procesnih parametrov je bil za obliko delcev in posledično pretočne lastnosti očitno ugoden.



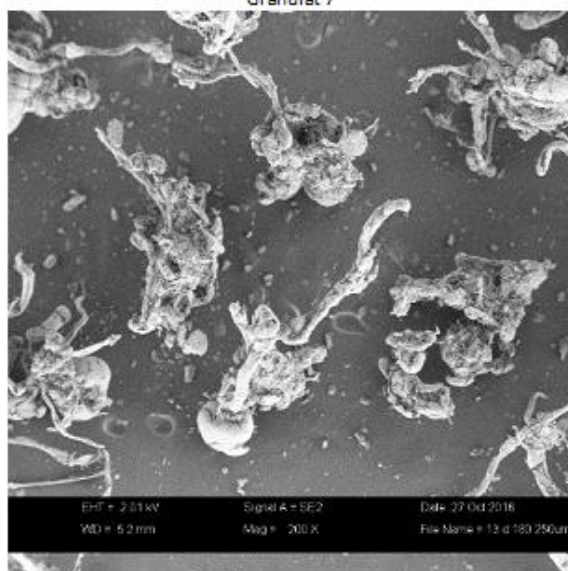
Granulat 6



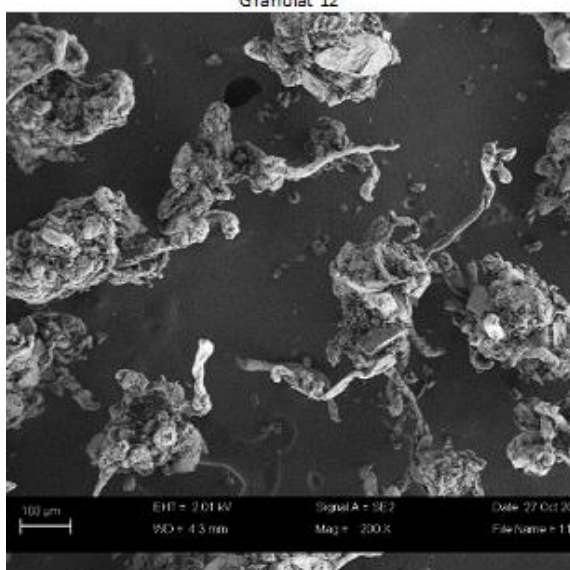
Granulat 7



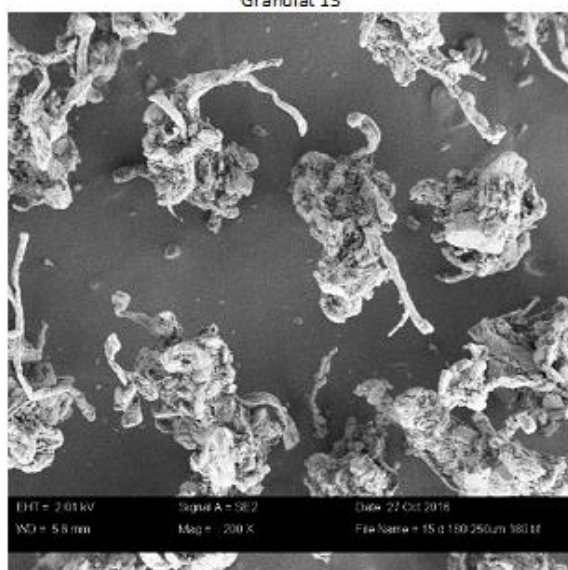
Granulat 12



Granulat 13



Granulat 11



Granulat 15

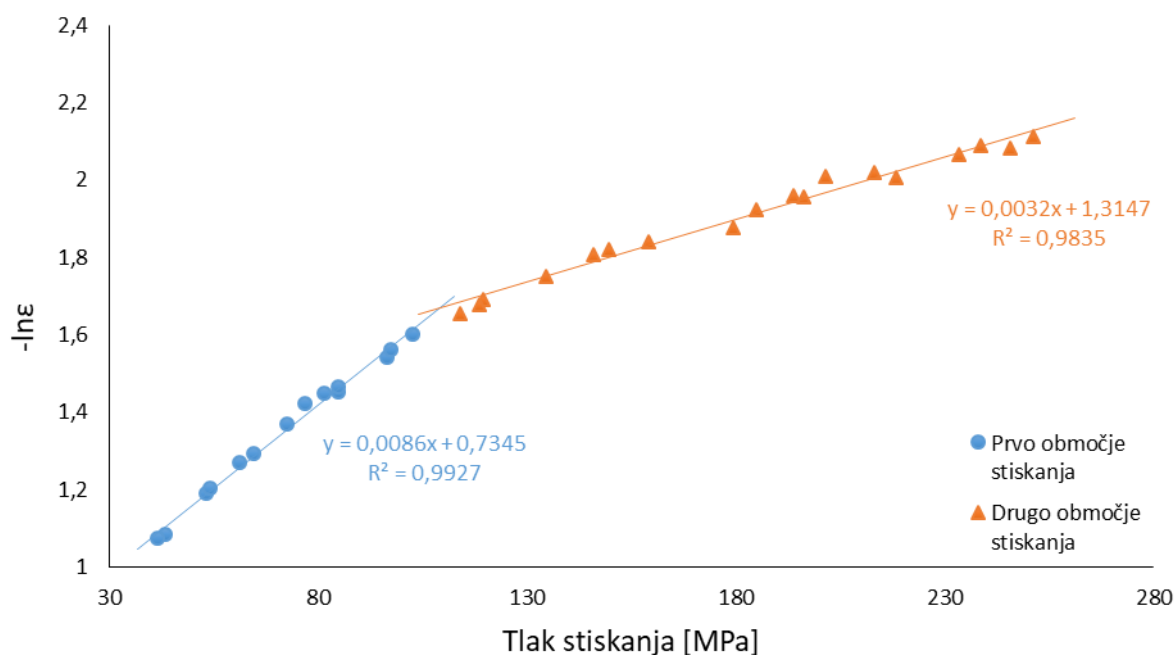
Slika 14: SEM slike izbranih vzorcev (200x povečava)

4.2 Vpliv izbranih procesnih parametrov na stisljivost zrn

Vpliv procesnih parametrov na stisljivost zrn smo statistično vrednotili s proučevanjem Heckelovega in Walkerjevega koeficienta, naklona kompaktilnostnega profila ter indeksa elastične relaksacije.

4.2.1 Kompresibilnost

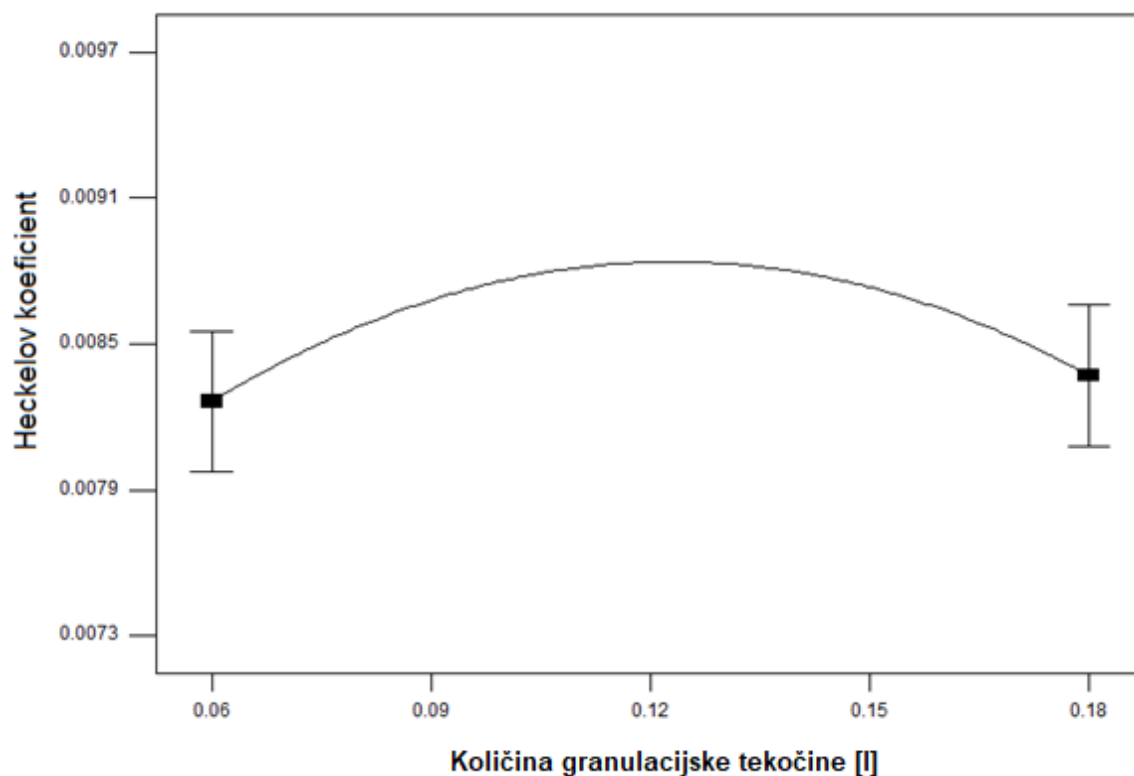
Za oceno kompresibilnosti smo uporabili Heckelovo in Walkerjevo analizo, s katerima lahko določamo plastično deformacijo zmesi za tabletiranje. Višje vrednosti Heckelovega in Walkerjevega koeficienta predstavljajo bolj kompresibilno oz. plastično zmes in obratno. Iz Hecklovih in Walkerjevih profilov smo opazili, da imajo vsi vzorci dve območji kompresije. Prvo območje je segalo do tlaka stiskanja približno 110 MPa, kjer smo opazili bistveno spremembo v naklonu premic, kot je prikazano na primeru enega izmed vzorcev na Sliki 15. To območje je predstavljalo fazo kompresije, kjer je prišlo do večine plastične deformacije. V drugem območju, to je pri tlakih stiskanja večjih od 110 MPa, se je stopnja plastične deformacije znižala, saj je verjetno že prišlo do maksimalne plastične deformacije zmesi, kar je bilo vidno v bolj položni premici z bistveno manjšim naklonom. Zaradi tega smo se odločili, da bomo pri statističnem ovrednotenju kompresibilnostnih profilov (Heckelova in Walkerjeva analiza) upoštevali samo koeficiente, ki so bili izračunani v tlačnem območju do 110 MPa, saj se je le-to izkazalo bolj relevantno v smislu plastičnosti izdelanih zrn.



Slika 15: Heckelov profil vzorca 18, kjer vidimo dve tlačni območji

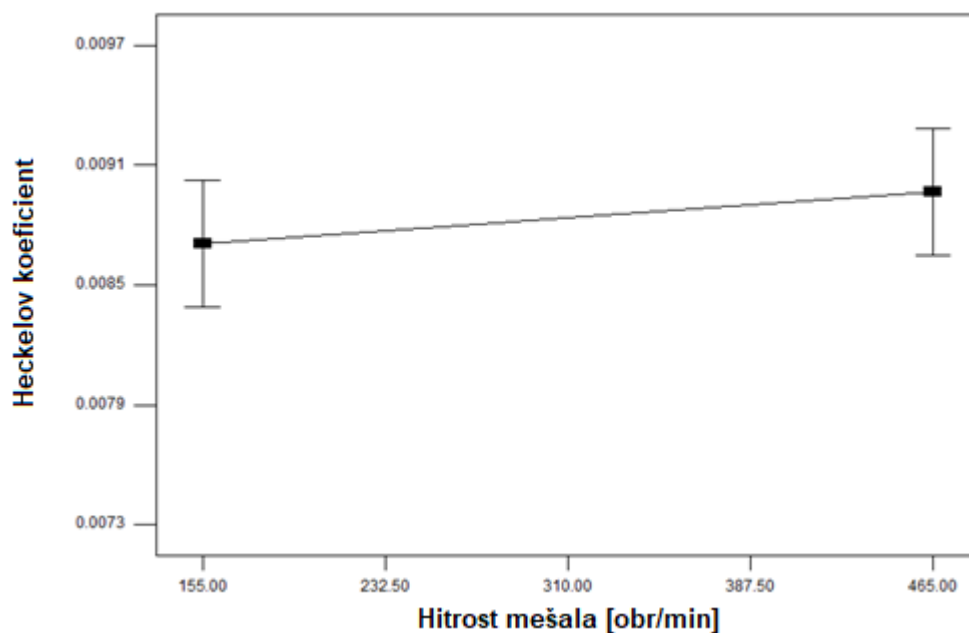
4.2.1.1 Heckelov koeficient

V primeru statističnega vrednotenja vplivov procesnih parametrov na Heckelov koeficient, smo dobili kvadratni model. Model po ANOVA analizi ni bil značilen ($p = 0,1537$), vplivi posameznih parametrov pa so bili dokaj kompleksni. Največji in edini značilen vpliv na Heckelov koeficient je imela količina dodane granulacijske tekočine ($p = 0,0045$). Pri vplivu granulacijske tekočine na Heckelov koeficient je obstajalo območje, kjer smo imeli večji Heckelov koeficient in s tem najvišjo plastičnost izdelanih zrn. Če pa smo šli izven tega območja, torej smo dodali več ali manj granulacijske tekočine, pa se je Heckelov koeficient zmanjšal, kot je prikazano na Sliki 16. Ta efekt bi lahko povezali s širino porazdelitve velikosti delcev, saj je količina dodane granulacijske tekočine imela podobne vplive na širino porazdelitve. Očitno je imela ožja porazdelitev delcev negativni vpliv na kompresibilnost, ne glede na njihovo velikost, vendar pa o točnem mehanizmu tega opaženega fenomena težko sklepamo.



Slika 16: Vpliva količine granulacijske tekočine na Heckelov koeficient

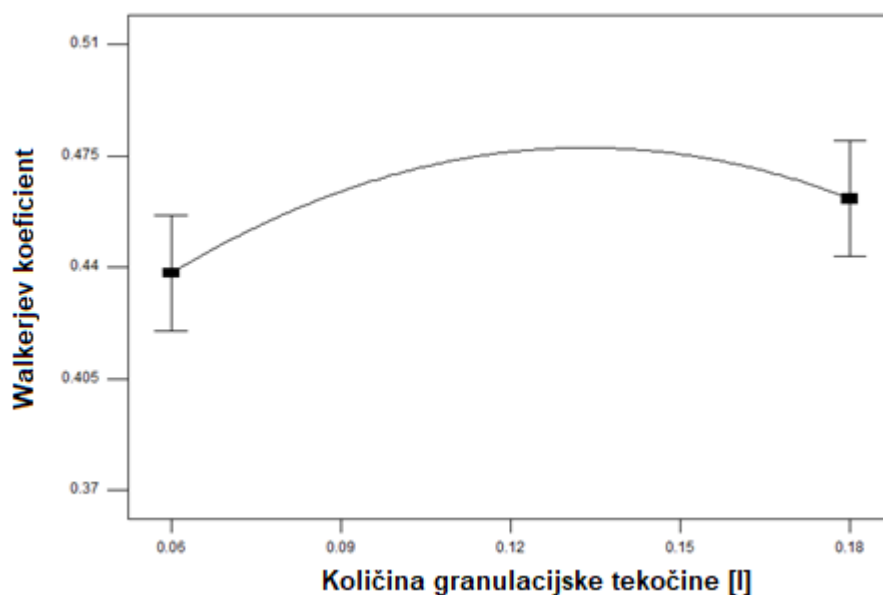
Vplivi drugih procesnih parametrov in njihovih interakcij, torej hitrosti mešala ter časa gnetenja niso bili značilni. Pokazali pa so se določeni trendi. S povečevanjem hitrosti mešala se je Heckelov koeficient blago povečeval. To prav tako lahko povežemo s širino porazdelitve velikosti delcev. Največjo širino porazdelitve velikosti delcev in hkrati najmanjši Heckelov koeficient smo imeli pri najnižji hitrosti mešala. To je še dodatno potrdilo, da lahko širina porazdelitve vpliva na Heckelov koeficient in posledično stisljivost zrn.



Slika 17: Vpliva hitrosti mešala na Heckelov koeficient

4.2.1.2 Walkerjev koeficient

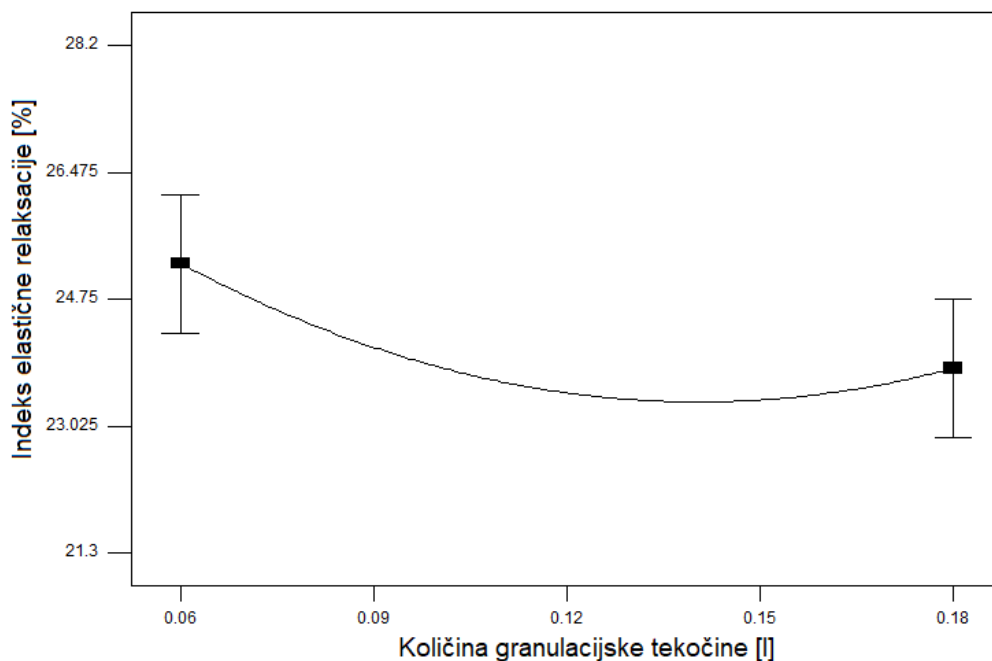
Vplivi procesnih parametrov na Walkerjev koeficient so bili podobni kot pri Heckelovem modelu. Zvezo najboljše opisuje kvadratni model, ki je bil na meji značilnosti ($p = 0,0544$). Vpliv količine granulacijske tekočine ($p = 0,0046$) na Walkerjev koeficient je bil enak kot pri Heckelovem koeficientu in je prikazan na Sliki 18. Zopet smo imeli območje, kjer je bil Walkerjev koeficient največji in torej plastičnost zmesi najboljša. Če smo šli izven tega območja (več, manj granulacijske tekočine), se je koeficient zmanjšal in plastičnost zmesi poslabšala. Vplivi drugih parametrov in interakcij so bili neznačilni in podobni kot pri Heckelovem koeficientu.



Slika 18: Vpliva granulacijske tekočine na Walkerjev koeficient

4.2.1.3 Indeks elastične relaksacije

Procesni parametri niso imeli nobenih značilnih vplivov na indeks elastične relaksacije (neznačilni modeli po SMSS analizi, značilna stopnja neujemanja, negativni Nap. R^2 in visoke vrednosti PRESS), ki je sicer merilo elastičnosti zmesi za tabletiranje. Višji indeks elastične relaksacije pomeni bolj elastično zmes, kar je nezaželeno v procesu stiskanja. V tem primeru je povprečna vrednost indeksa boljše prikazala odziv, kot katerikoli drug model. Povprečna vrednost indeksa elastične relaksacije je znašala 24,2 %. Pokazali pa so se trendi vpliva količine granulacijske tekočine. Vpliv količine granulacijske tekočine na indeks elastične relaksacije, prikazan na Sliki 19, je bil podoben vplivu na Heckelov in Walkerjev koeficient. Imeli smo območje, kjer je bil indeks elastične relaksacije najmanjši, kar je bolj zaželeno. Izven tega območja, torej kadar smo povečali ali zmanjšali količino granulacijske tekočine, se je indeks elastične relaksacije nekoliko povečal. Efekt zopet povezujemo s širino porazdelitve velikosti delcev. Ožja distribucija je tudi v tem primeru negativno vplivala na stisljivostne lastnosti izdelanih zrnc.



Slika 19: Vpliva granulacijske tekočine na indeks elastične relaksacije

4.2.2 Kompaktibilnost

Na koncu smo še ovrednotili vpliv procesnih parametrov na kompaktibilnostne lastnosti zrn. Kompaktibilnost merimo s pomočjo kompaktibilnostnega profila, kjer rišemo natezno trdnost tablete od tlaka stiskanja. Naklon te zveze nam da vrednost C_p , s katero ocenjujemo kompaktibilnost zmesi. Višje vrednosti C_p pomenijo, da zmes pri nižjih tlakih stiskanja tvori bolj trdne tablete in obratno. Vplivi procesnih parametrov na naklon kompaktibilnostnega profila (C_p) niso bili značilni. Noben model ni izkazal značilnosti in odziv je najboljše opisala povprečna vrednost. Opazili pa smo trend, kjer se je s povečevanjem količine granulacijske tekočine C_p zmanjšal. Enako je bilo s hitrostjo mešala, kjer se je C_p prav tako zmanjševal, ko smo zvišali hitrost vrtenja mešala. Oba efekta bi bila lahko posledica izdelave večjih zrn. Večja zrnca imajo namreč manjšo specifično površino in posledično tvorijo manj kontaktnih točk med stiskanjem, kar lahko negativno vpliva na natezno trdnost izdelanih tablet.

5 SKLEPI

V okviru magistrske naloge smo vrednotili vplive količine granulacijske tekočine, hitrosti mešala in časa mešanja na velikost delcev, pretočne lastnosti in stisljivost izdelanih zrnč ter ugotovili:

- Na velikost delcev in delež kepic najbolj vpliva količina granulacijske tekočine. S povečevanjem količine dodane granulacijske tekočine, se velikost delcev povečuje.
- Hitrost mešala in čas gnetenja sta vključena v interakcijo, ki jo lahko obravnavamo, kot količino vnesene mehanske/kinetične energije. Obstaja optimalno območje hitrosti mešala in časa gnetenja, kjer dobimo največja zrnca. Premalo ali preveč vnesene energije negativno vpliva na velikost izdelanih zrnč.
- V primeru porazdelitve velikosti delcev, imamo pri granulacijski tekočini območje, kjer imamo širšo porazdelitev. Izven tega območja (več, manj granulacijske tekočine) se širina porazdelitve zoži.
- Nasipna in zbita gostota sta izkazovali enake efekte pri spreminjanju procesnih parametrov. Vplivi so povezani predvsem z velikostjo delcev, kjer smo ob povečanju dobili manjši gostoti.
- Vrednost Carrovega indeksa je bila skozi vse poskuse relativno konstantna in povprečna vrednost je najboljšje opisala odzive. Razlog za to je bil, da sta se nasipna in zbita gostota spreminjali v enakem razmerju. Procesni parametri torej ne vplivajo na Carrov indeks izdelanih zrnč.
- Za pretočni čas in nihanje mase/trdnosti so povprečne vrednosti boljše opisale odzive, kot katerikoli model. Zaključimo lahko, da procesni parametri nimajo vpliva na te tri lastnosti zrnč.
- SEM slike so nam pokazale, da z več granulacijske tekočine dobimo bolj sferična zrnca, z bolj gladkimi površinami. S povečevanjem količine dodane granulacijske tekočine in vnesene mehanske energije imamo tudi manj nezgranuliranega materiala.
- Kompresibilnostne lastnosti (Heckel, Walker, ER) izkazujejo podobne odzive. Sklepamo, da so povezane s porazdelitvijo velikosti delcev, kjer pri zmesih z ožjo porazdelitvijo velikosti dobimo nekoliko slabše kompresibilnostne lastnosti.
- Procesni parametri niso imeli signifikantnega vpliva na kompaktilnost.

- Izmed vseh treh procesnih parametrov je količina granulacijske tekočine izkazovala največji vpliv na lastnosti izdelanih zrn. V manjši meri je na lastnost zrn vplivala kompleksna interakcija med hitrostjo mešala in časom gnetenja.
- Vpliv procesnih parametrov je bil največji na velikost in porazdelitev velikosti delcev ter na nasipno in zbito gostoto. Manj so procesni parametri vplivali na pretočne lastnosti in stisljivost zmesi.

Ugotovili smo, da je bila preučevana formulacija s hipromelozo izredno robustna na spreminjanje procesnih parametrov granuliranja s hitro vrtečim mešalnikom. Ne glede na njihovo vrednost smo izdelali zrnca, ki so si bila podobna po svojih lastnostih, predvsem pretočnih lastnostih in stisljivosti, kar je bistveno za njihovo nadaljnjo uporabo. Veliko vplivov je bilo nesignifikantnih; tako smo lahko samo opazovali trende. Vseeno moramo biti pozorni, kakšne procesne parametre izberemo, saj smo boljše lastnosti zrn dobili samo v določenih območjih.

6 **LITERATURA**

1. Parikh DM. Introduction. In: Parikh DM, Editor. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 2nd Ed. North Carolina: Synthon Pharmaceuticals Inc; 2005: 1–5.
2. Aulton ME, Summers M. Powders, granules and granulation. In: Aulton ME, Editor. Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 4th Ed. Churchill Livingstone; 2013: 465–485.
3. Augsburger LL, Cantor SL, Hoag SW. Pharmaceutical Granulation Processes, Mechanism, and the Use of Binders. In: Augsburger LL, Hoag SW, Editors. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties, 3rd Ed. New York: Informa Healthcare; 2008: 261–301.
4. Iveson SM, Litster JD, Hapgood K, Ennis BJ: Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. Powder Technology, 2001; 117: 3–39.
5. Reynolds GK, Le PK, Nilpawar AM. High Shear Granulation. In: Salman AD, Hounslow MG, Seville JPK, Editors. Handbook of Powder Technology: Granulation, Volume 11. Elsevier B.V 2007: 3–18.
6. Badawy SIF, Narang AS, LaMarche K, Subramanian G, Varia SA: Mechanistic basis for the effects of process parameters on quality attributes in high shear wet granulation. International Journal of Pharmaceutics, 2012; 439: 324–333.
7. Ohno I, Hasegawa S, Yada S, Kusai A, Moribe K, Yamamoto K: Importance of evaluating the consolidation of granules manufactured by high shear mixer. International Journal of Pharmaceutics, 2007; 338: 79–86.
8. Oka S, Kašpar O, Tokárová V, Sowrirajan K, Wuc H, Khan M: A quantitative study of the effect of process parameters on key granule characteristics in a high shear wet granulation process involving a two component pharmaceutical blend. Advanced Powder Technology, 2015; 26: 315–322.
9. Kristensen HG: Particle agglomeration in high shear mixers. Powder Technology, 1996; 88: 197–202.

10. Gokhale R, Sun Y, Shukla AJ. High-Shear Granulation. In: Parikh DM, Editor. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 2nd Ed. North Carolina: Synthon Pharmaceuticals Inc; 2005: 191–224.
11. Van den Dries K: The paradox of high shear granulation; the formation of non-homogeneous granules. Ph.D. Thesis, Utrecht University; 2004.
12. Tablets v European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014: 809–812.
13. Alderborn G. Tablets and compaction. In: Aulton ME, Editor. Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 4th Ed. Churchill Livingstone; 2013: 505–548.
14. Armstrong NA. Tablet Manufacture. In: Swarbrick J, Editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd Ed., Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2007: 3653–3671.
15. Sakr AA, Alanazi FK. Oral Solid Dosage Forms. In: Felton L, Editor. Essentials of Pharmaceutics, 1st Ed. Pharmaceutical Press; 2012: 581–609.
16. Meeus L: Direct Compression Versus Granulation. Pharmaceutical Technology Europe. 2011; Dostopano (avgust 2017) na naslovu:
<http://www.pharmtech.com/direct-compression-versus-granulation>
17. Bunjevaca M, Vrečer F, Ilić I, Baumgartner S: Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje. Farmacevtski vestnik, 2009; 60: 327–335.
18. Ilić I: Študij kompresibilnosti in kompaktilnosti izbranih farmacevtskih ekscipientov. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2011: 15–34.
19. Heckel RW: Density-pressure relationships in powder compaction. Trans Metall Soc AIME 1961; 221: 671–675.
20. Odeku O: The Compaction of Pharmaceutical Powders. Pharmaceutical Reviews; 2007.
21. Sonnergaard JM: A critical evaluation of the Heckel equation. International Journal of Pharmaceutics; 1999: 193: 63–71.
22. Armstrong NA, Haines – Nutt RF: Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1972; 24: 135–136.

23. Nyström C, Karehill PG. The Importance of Intramolecular Bonding Forces and the Concept of Bonding Surface Area. In: Alderborn G, Nyström C, Editors. Pharmaceutical powder compaction technology. Marcel Dekker, New York, 1996: 17– 54.
24. Resistance to crushing of tablets v European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014: 299.
25. Fell JT, Newton JM. Determination of tablet strength by the diametral compression test. *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 1970: 59: 688–691.
26. Zhang L, Mao S: Review: Application of quality by design in the current drug development. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*; 2017: 12: 1–8.
27. Anderson MJ, Whitcomb PJ, Editors. DOE Simplified: Practical Tools for Effective Experimentation, 3rd Ed. CRC Press; 2007.
28. Anderson MJ, Whitcomb PJ, Eeditors. RSM Simplified: Optimizing Processes Using Response Surface Methods for Design of Experiments, 2nd Ed. CRC Press; 2017
29. Bohanec S: Načrtovanje eksperimentov. Gradivo za predavanje pri predmetu Industrijski razvoj zdravil; 2013.
30. Hypromellose. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, Editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed. Pharmaceutical Press; 2009: 326–329.
31. Lactose, Monohydrate. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, Editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed. Pharmaceutical Press; 2009: 365–369.
32. Hydrophobic Colloidal Silica. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, Editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed. Pharmaceutical Press; 2009: 309–310.
33. Magnesium Stearate. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, Editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed. Pharmaceutical Press; 2009: 404–407.
34. Powder flow v European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014: 346–349.
35. Sieve test v European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014: 305.