

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TIA KRISTIAN TAJNŠEK
MAGISTRSKA NALOGA
MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM
INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TIA KRISTIAN TAJNŠEK

**Razvoj granulata z učinkovino naravnega izvora in njegova
potencialna ustreznost za tabletiranje**

**Development of granules with natural active ingredient and its
potential tableability**

INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana, 2018

Magistrsko nalogo sem opravljala na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo, Katedri za farmacevtsko tehnologijo pod mentorstvom prof. dr. dr.h.c. Stanka Srčiča, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju, prof. dr. dr.h.c. Stanku Srčiču, mag. farm., za strokovne nasvete in razlage, ter za prijetno sodelovanje pri izdelavi magistrske naloge.

Zahvaljujem se tudiizr. prof. dr. Roku Dreuu, mag. farm. za predstavitev in možnost uporabe programa DRUM022 in Mitji Pohlenu, mag. farm. za pomoč pri analizi in obdelavi podatkov.

Zahvaliti se želim tudi Ernő Máté Benkő, Pharm.D iz Univerze Seged (Madžarska) za pomoč pri tabletiranju.

Iskrena hvala pa tudi moji družini, ki mi je omogočila študij in me pri tem brezpogojno podpirala, ter Marku Duplišaku za podporo in vzpodbudo v času študija in zdaj ob njegovem zaključku.

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. dr.h.c. Stanka Srčiča, mag. farm.

lr.

VSEBINA

1	UVOD	1
1.1	MOKRA GRANULACIJA	1
1.1.1	Stopnje procesa mokre granulacije.....	2
1.1.2	Vpliv parametrov na rast, zgoščevanje in lom zrnec	9
1.2	METODE MOKRE GRANULACIJE	10
1.2.1	Vpliv lastnosti zrnca na tabletabilnost granulata.....	13
2	NAMEN DELA.....	16
3	MATERIALI in METODE	17
3.1	MATERIALI.....	17
3.1.1	Vhodni material.....	17
3.1.2	Uporabljena veziva.....	17
3.2	METODE in EKSPERIMENTALNO DELO	18
3.2.1	Izdelava zrnec	18
3.2.2	Karakterizacija zrnec.....	22
3.2.3	Izdelava tablet	25
3.2.4	Karakterizacija tablet.....	26
4	REZULTATI in RAZPRAVA	27
4.1	Visokostrižna granulacija	27
4.2	Granulacija v zvrtničnih plasteh	29
4.2.1	Primerjava MC in HPMC 603.....	30
4.2.2	Primerjava granulotov izdelanih z 8% in 10% raztopino HPMC 606.....	31
4.2.3	FBD granulacija s ksantan gumi-jem kot bolj naravno alternativo	49
4.3	Oscilirajoča granulacija.....	51
5	SKLEP.....	52
6	LITERATURA.....	54

POVZETEK

Zrnca so suhi permanentni agregati praškastih delcev, kjer lahko znotraj posameznega zrnca še vedno identificiramo. Zrnca, ki jih dobimo s procesom granulacije, so lahko samostojna farmacevtska oblika, a so pogosteje uporabljena za nadaljnjo procesiranje – tabletiranje in kapsuliranje. Granulacija je primer načrtovanja delcev, kjer želene lastnosti končnih zrn kontroliramo z izbiro ustrezne formulacije in metode oz. tehnologije, ter njeno ustrezno izvedbo. Moko granulacijo lahko izvedemo z več metodami (oscilirajoča, iztiskanje/krogličenje, visokostrižna granulacija in granulacija v zvrtničenih plasteh). Izbor metode je odvisen od želenih lastnosti končnih zrn, lastnosti vhodnega materiala in (v praksi) razpoložljivosti opreme, ter obratovalnih stroškov. Ne glede na namen nadaljnje uporabe želimo z granulacijo izboljšati primarno pretočne lastnosti in zmanjšati prašenje pri nadaljnjih tehnoloških postopkih.

Kot vhodni material sta služila v našem primeru patentirana snov - Panmol® in sončnični lecitin. Testirali smo tudi njuno zmes, aa, z dodano mikrokristalno celulozo pa smo poskušali zagotoviti stisljivost zmesi za izdelavo tablet. Granulate smo izdelali z metodo oscilirajoče, visokostrižne in granulacije v zvrtničenih plasteh, ter jih primerjali v smislu porazdelitve velikosti delcev in ostalih relevantnih parametrov. Ugotovili smo, da je granulacija v zvrtničenih plasteh najprimernejša. Kot granulacijsko tekočino smo uporabili 8% in 10% raztopino HPMC, ter nadalje spremljali razlike v poteku in izkoristku procesa, pretočnih lastnostmi zrn in ustreznosti granulata za tabletiranje.

Z granulacijo v zvrtničenih plasteh nam je uspelo izboljšati pretočne lastnosti v primerjavi z vhodnim materialom. Ugotovili smo, da je snov Panmol® možno granulirati z vsemi izbranimi metodami in vezivi, ter da so ti granulati najustreznejši za tabletiranje. Zmes Panmola® in lecitina se je izkazala za manj primerno. Granulacija v zvrtničenih plasteh je sicer možna, a pretočne lastnosti zrn niso ustrezne in tudi sam granulat potrebuje več modifikacij, ter dodanih pomožnih snovi, da bi bil potencialno primeren za tabletiranje. Granulat samega lecitina ima najslabše pretočne lastnosti, in granulacija je možna le v zvrtničenih plasteh.

Potrdili smo tudi, da je ksantan ustrezna alternativa uporabljenim vezivom in je iz granulata z njim možno izdelati tudi primerno trdne kompakte-tablete brez posebej dodanih ekscipientov. Ugotovili pa smo tudi, da je za granuliranje Panmola® z izbranim vezivom uporabna tudi oscilirajoča granulacija, ki tako predstavlja alternativo granulaciji v zvrtničenih plasteh, ker je enostavnejša in cenejša.

KLJUČNE BESEDE

granulat, tehnologija zvrtničenih plasti, Panmol®, lecitin, tabletiranje

ABSTRACT

Granules are dry permanent aggregates of powder particles, where particles can still be identified within a single granule. Granules obtained by the granulation process can be an independent pharmaceutical form, but are more commonly used for further processing - tableting and capsulation. Granulation is an example of particle design, where the desired properties of the granules can be controlled by selecting the appropriate formulation, method and technology, and its proper execution. Wet granulation can be carried out using several methods (oscillating, extrusion-spheronization, high-shear and fluid bed granulation). The choice of the method depends on the desired properties of the final granules, the characteristics of the input material and (in practice) the availability of equipment, and the operating costs. Regardless of the purpose of further use, the granulation should improve the primary flow properties and reduce the dust in subsequent technological processes.

The patented substance - Panmol® and sunflower lecithin served as input material. We also tested their mixtures, aa, with added microcrystalline cellulose, we tried to ensure the compressibility of the mixture and suitability for tableting. Granules were prepared by the means of oscillating, high shear granulation and the fluid bed granulation, and compared in terms of particle size distribution, and other relevant flow parameters. It has been found that the granulation in fluidized bed is the most suitable. An 8% and 10% HPMC solution was used as the granulation fluid. We further followed the differences in the course of the process, yield, flow properties of the granules and the suitability of granulate for tableting.

By fluid bed granulation, we managed to improve the flow properties in comparison to the input material. We found that the Panmol® can be granulated with all the selected methods and binders, and that these granulates are the most suitable for tableting. The Panmol® and lecithin mixture proved to be less appropriate. Fluid bed granulation is possible, but the flow properties of the granules are not appropriate, and the granulate itself requires several modifications and added excipients to be potentially suitable for tableting. The lecithin granulate has the worst flow properties, granulation is only possible by the fluid bed method.

We also confirmed that xanthan is a suitable alternative to the binders used, and it is possible to produce very good compacts-tablets from that granulate without any specific excipients. It has also been found that the oscillating granulation is suitable for granulating Panmol® with selected binders, and thus represents an alternative to granulation in the fluid bed because it is simpler and cheaper.

KEY WORDS

Granulate, fluid bed granulation, Panmol®, Lecithin, Tabletabillity

SEZNAM OKRAJŠAV

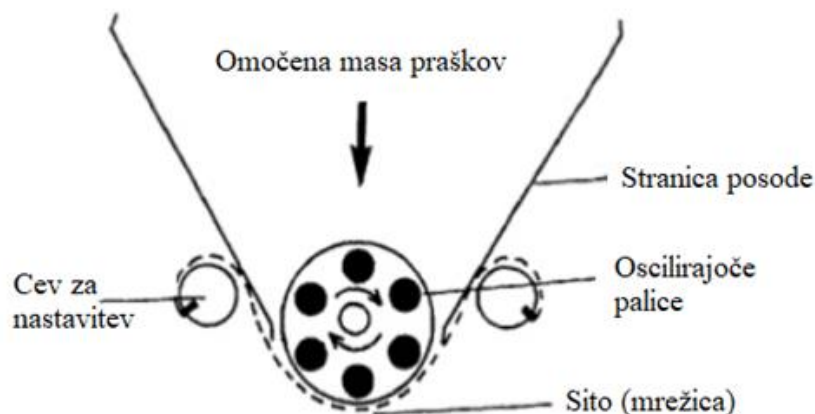
- HS – High Shear Granulation (visokostrižna granulacija)
- FBD – Fluid Bed Drying (granulacija v zvrtnjenih pasteh)
- V_n – Oznaka vzorcev
- CMC-Na - Natirjeva sol karboksimetil celuloze
- MC – Metil celuloza
- HPMC – Hidroksipropilmetil celuloza
- GMS – Glicerol monostearat
- XG – ksantan gumi
- PhC603 – Pharmacoat 603
- PhC606 8% – Pharmacoat 606, 8% vodna raztopina
- PhC606 10% - Pharmacoat 606, 10% vodna raztopina

1 UVOD

Granule ali zrnca so lahko samostojna trdna farmacevtska oblika ali pa osnovni material za tablete in kapsule. Sestavljajo jih suhi permanentni agregati delcev, znotraj katerih še vedno lahko identificiramo posamezne osnovne delce (1). Poznamo več vrst zrn, in sicer šumeča, obložena, gastrorezistentna zrnca in zrnca s prirejenim sproščanjem. Večinoma so namenjena peroralni uporabi, lahko pa tudi parenteralni aplikaciji, če so pripravljena s posebnimi postopki (npr. liofilizacija) in sterilizirana (npr. z obsevanjem). Farmacevtska zrnca so velikosti 0,2 – 4 mm, a so večinoma izdelana do velikosti 0,5 mm. (2). Zrnca pridobimo s procesom granuliranja, kjer se manjši delci združujejo v večje agregate, ki so dovolj odporni za nadaljnje rokovanje z njimi. Delci v zrnih so povezani s snovnimi mostički, ki so posledica sintranja, solidifikacije polimera ali rekristalizacije drugih veziv. Pomembno vlogo pri nastanku zrn imajo še adhezivne in kohezivne sile (npr. van der Waalove vezi) (1,2). Granulacija je primer načrtovanja delcev, kjer želene lastnosti končnih zrn kontroliramo z izbiro ustrezne formulacije (lastnosti učinkovin in pomožnih snovi, veziva) in metode oz. tehnologije, ter njeno ustrezno izvedbo (optimalni procesni parametri) (3). Granuliranja se poslužujemo iz več razlogov. Eden izmed glavnih je ta, da z granuliranjem izboljšamo pretočne lastnosti praškov. Hkrati spremenimo velikost in porazdelitev velikosti delcev, izboljšamo enakomernost vsebnosti učinkovine in prispevamo k zmanjšanju pojava segregacije. Granuliramo tudi z namenom izboljšanja močljivosti in zmanjšanja prašenja (2). Granulacijo lahko v grobem razdelimo na dve vrsti, glede na to kakšno metodo aglomeracije uporabimo: suho in mokro granulacijo. Pri suhi granulaciji uporabimo mehansko kompresijo (briketiranje) ali kompaktiranje (valjni kompaktor); pri mokri granulaciji pa uporabljamo granulacijsko tekočino, ki praviloma vsebuje tudi vezivo. Kljub temu, da je mokra granulacija bolj kompleksen, dražji in časovno daljši proces, je v farmacevtski industriji še vedno bolj uporabljena od suhega postopka (4).

1.1 MOKRA GRANULACIJA

V tradicionalni mokri granulaciji se omočena masa praškov potisne skozi sito z določeno velikostjo odprtin. Ta vlažna zrnca se nato posušijo in ponovno sejejo, da se zagotovi ustrezna porazdelitev velikosti zrn. Hkrati se s tem korakom odstrani negranuliran material, ki ga potencialno lahko recikliramo. Primer takšne granulacije dosežemo z uporabo oscilirajočega granulirnika (slika 1). Pri mokri granulaciji uporabljamo granulacijske tekočine, katerih topilo mora biti hlapno, da ga lahko odstranimo s sušenjem. Poleg tega topilo seveda ne sme biti toksično. Tipični primeri granulacijskih topil so voda, etanol in izopropanol. V granulacijsko tekočino praviloma vključimo tudi vezivo, ki zagotavlja nastanek aglomerata, ko se vlažna zrnca posušijo (2).



Slika 1: Shematski prikaz oscilirajočega granulirnika (prirejeno po 2).

Med procesom mokre granulacije pridejo delci v kontakt z granulacijsko tekočino oz. se omočijo, na dva načina: i) ko granulacijsko tekočino polijemo, kapljamo ali pršimo na zmes praškov in prekrijemo njihove površine; in ii) med mešanjem, ko zaradi gibanja delcev znotraj granulatorja omočeni delci pridejo v kontakt z ne-omočenimi. Ta dva načina oz. procesa sta vedno integrirana in ju ne moremo ločiti, kar otežuje proces granulacije z vidika kinetike, kontrole in »scale-up«. Mokra granulacija je tri-stopenjski proces, kjer k zgoraj omenjeni omočitvi delcev sledi rast in zgoščevanje zrn, ter sušenje. Posamezne stopnje granulacije lahko vplivajo na končne lastnosti zrn (procesni parametri), ki so odvisni tudi od formulacije (lastnosti snovi) (5).

1.1.1 Stopnje procesa mokre granulacije

Močenje in nukleacija

Proces, ko granulacijska tekočina pride v prvi stik s praškastimi delci, imenujemo močenje. Med procesom močenja pride tudi do porazdeljevanja granulacijske tekočine skozi in znotraj plasti praškov. Porazdeljevanje tekočine je pomemben del močenja, saj se tako med delci tvorijo tekočinski mostički, ki so nujni za nastanek zrn (5). Področje, kjer se zgodi prvi kontakt praška in granulacijske tekočine, se imenuje področje omočenja oz. nukleacije. V tem območju se tvorijo prva, začetna jedra zrn. Njihova porazdelitev velikosti je močno odvisna od dveh procesov, ki tečeta znotraj te cone. Prvi proces je tvorba jedrc, ki je odvisen od termodinamike in kinetike nukleacije; drugi pa porazdeljevanje granulacijske tekočine (veziva), ki je odvisen tudi od procesnih spremenljivk (3).

- Termodinamika in kinetika nukleacije

Študije termodinamike nukleacije se pojavita iz dveh vidikov. Osredotočenost pripada kotu močenja med trdnimi praški in granulacijsko tekočino, ter koeficientu razprostiranja tekočine preko praška (3). Ugotovljeno je bilo, da ko se kot močenja poveča, se močenje praškov zmanjša, kar vodi v manjšo povprečno velikost zrn (6). Za močenje in nukleacijo je velikega pomena tudi koeficient razprostiranja in hitrost tega procesa (kinetika). Koeficient razprostiranja je merilo zmožnosti tekočine, da omoči in se porazdeli po površini druge tekočine ali trdne snovi. Koeficient definiramo kot razliko med delom adhezije in kohezije. Delo adhezije, je delo, ki je potrebno za ločitev določene enote površine med dvema različnima snovema. Delo kohezije pa je delo, ki je potrebno za ločitev dela materiala od samega sebe (3,7). Takrat, ko je koeficient razprostiranja tekočine čez trdni delec pozitiven, bo tudi omočenje praškov z granulacijsko tekočino teklo spontano, saj bo to termodinamsko ugodno. Prišlo bo do nastanka tanke plasti tekočine na trdnem delcu in posledično (ob trkih) do tvorbe tekočinskih mostičkov (3). Na mehanizem nukleacije vpliva tudi relativna velikost kapljice tekočine v primerjavi z osnovnim praškastim delcem. Ta je lahko v primerjavi z delcem (i) velika, kar vodi v imerzijski mehanizem nukleacije, ali pa (ii) majhna, kjer je mehanizem nukleacije predstavljen kot oblaganje prašnih delcev s tekočim filmom granulacijske tekočine. Kakšne kapljice nastanejo pa kontroliramo tako s procesnimi parametri kot z lastnostmi granulacijske tekočine (1,3) – predvsem viskoznostjo. Če je ta previsoka, lahko spremeni mehanizem nukleacije. Zgornja meja viskoznosti granulacijske tekočine naj bi, za še uspešno kontrolo granulacije, bila okrog 1000 mPa·s (5). Viskoznost granulacijske tekočine vpliva na pomemben (brezdimenzijski) parameter granulacije – penetracijsko stopnjo tekočine (τ_c). Ta ponazarja razmerje med penetracijskim časom kapljice v plast praška (t_p) in časovnim intervalom med katerim prašek zapusti in ponovno vstopi v področje omočenja (t_c). Vrednost parametra, ki ga izračunamo s pomočjo enačbe 1, je merilo za interakcije med tekočim vezivom in praškom, ki se uporabljata za granulacijo. V kolikor je število visoko, imamo lahko problem koalescence kapljic med seboj, kar pa vodi v neenakomerno porazdelitev tekočine in s tem tvorbo večjih aglomeratov ali celo kepic. Na penetracijsko stopnjo tekočine, poleg viskoznosti vplivajo še lastnosti praškov kot so poroznost, oblika, premer por, itd. (3,8).

$$\tau_c = \frac{t_p}{t_c} \quad (\text{enačba 1})$$

- Porazdeljevanje veziva in mešanje praškov

Na porazdeljevanje veziva močno vpliva metoda dovajanja granulacijske tekočine (polivanje, kapljanje ali razprševanje). Pri izbiri metode moramo biti pozorni na tri procesne parametre: porazdelitev velikosti kapljic, pretok granulacijske tekočine in velikost področja omočenja. Splošno

sprejeto je, da se z večanjem viskoznosti granulacijske tekočine slabša porazdelitev velikosti kapljic, ta pa posledično vpliva na velikost začetnih jeder zrn. Pod splošna znanja spada tudi to, da se velikost zrn poveča z večjim pretokom granulacijske tekočine. Na področje omočenja vplivamo še z lokacijo šobe in kotom razprševanja. Višja postavitev šobe in velik kot razprševanja zagotavljata večje področje omočenja. Kljub temu, da znamo vplivati na področje omočenja, je ta še vedno bolj od opreme odvisen parameter (3).

Mešanje praškov je ključnega pomena za učinkovito porazdeljevanje granulacijske tekočine (in s tem veziva). Z višjim tokom praškov skozi področje omočenja zagotovimo, da se deli z veliko vsebnostjo veziva umaknejo, njihovo mesto pa zasede še neomočen prašek. Razmerje hitrosti površinskega toka praškov in hitrostjo razprševanja granulacijske tekočine opišemo z brezdimenzijskim tokom pršenja (Ψ_a), ki nam pove, kolikšen del površine plasti praškov pokriva granulacijska tekočina v dani časovni enoti. Tok pršenja izračunamo po enačbi 2. Pri vrednostih parametra, ki presegajo 0,1, prihaja do koalescence kapljic tekočine na površini praška. V tem primeru kapljice prekrivajo površino praška hitreje, kot se je ta površina zmožna zamenjati z še ne omočeno oz. suho. Tok pršenja je v veliki meri odvisen od procesnih spremenljivk (3,8).

$$\Psi_a = \frac{3V}{2Ad_d} \quad (\text{enačba 2})$$

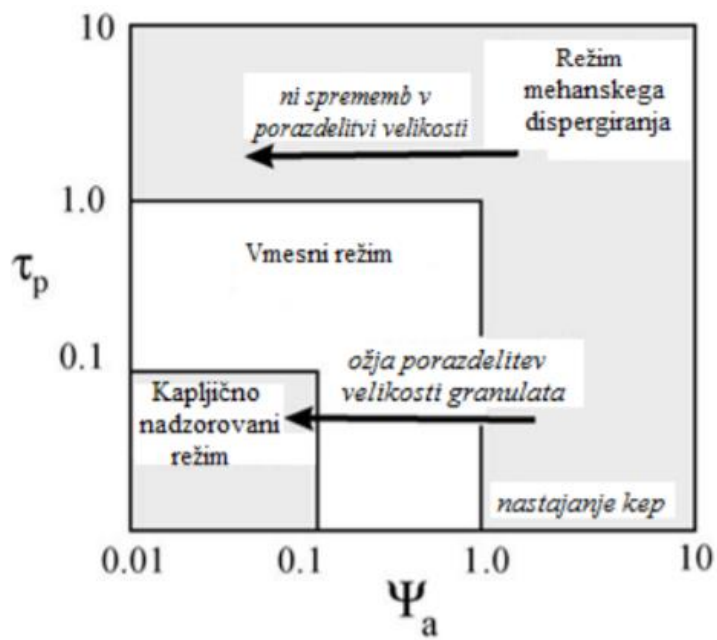
V = volumski tok razprševanja granulacijske tekočine [m^3/s]

A = tok površine praškaste zmesi [m^2/s]

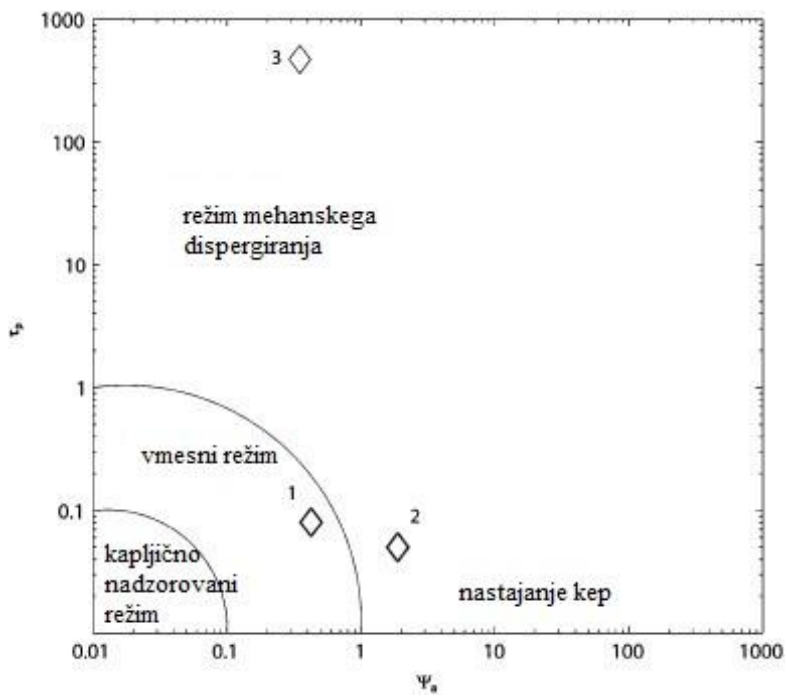
d_d = premer kapljice granulacijske tekočine [m]

- Graf režimov nukleacije

S tokom pršenja in penetracijskim časom tekočine lahko postavimo graf režimov nukleacije, kjer opazujemo tri režime: kapljično nadzorovani režim, vmesni režim in režim mehanskega dispergiranja. Idealni pogoji nukleacije so znotraj kapljično kontroliranega režima, kjer ena kapljica granulacijske tekočine tvori eno jedro zrnca (ki v nadaljevanju tvori eno zrnce). Da dosežemo takšne pogoje, pa moramo zagotoviti nizek tok pršenja (= visok tok praškov skozi področje omočenja) in nizko penetracijsko stopnjo. Osnovni graf je predstavljen na sliki 2, in ta predpostavlja, da v področje omočenja vstopajo samo suhi praški. Ker pa med tekom granulacije delno omočen prašek večkrat vstopi v področje omočenja, je predlagan nov graf, prikazan na sliki 3, kjer pa so meje prilagojene bolj realnemu stanju (8).



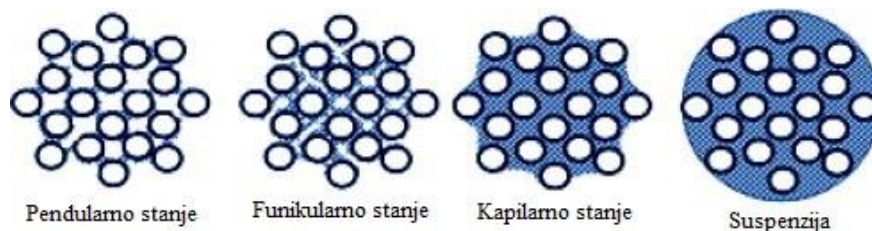
Slika 2: Osnovni graf režimov nukleacije (prirejeno po 3)



Slika 3: Novejša izvedenka grafa režimov nukleacije (prirejeno po 8)

Zgostitev in rast zrn

Med mokro granulacijo se zrnca lahko nahajajo v različnih stopnjah nasičenosti s tekočino. Kot je prikazano na sliki 4; pendularno stanje nastopi, ko so delci povezani med seboj s tekočinskimi mostički. S povečevanjem vsebnosti granulacijske tekočine preidemo preko funikularnega stanja v kapilarno stanje, kjer so vsi vmesni prostori zapolnjeni z granulacijsko tekočino. Ko je zrnca v tem stanju pravimo, da je nasičeno.



Slika 4: stopnje nasičenosti zrn (prirejeno po 3)

Z nadaljnjim povečevanjem vsebnosti tekočine preidemo v stanje suspenzije, ki pa je nezaželeno (2). Lastnosti granulacijske tekočine, ki vplivajo na lastnosti tekočih mostičkov, so površinska napetost, gostota in viskoznost. Tako so sile, ki se pojavijo znotraj zrnca zaradi mostičkov, kapilarne in viskozne sile, na točkah kontakta pa delujejo tudi sile trenja. Moč statičnega tekočinskega mostička je ob nizki hitrosti trkov in nizki viskoznosti, sorazmerno odvisna od površinske napetosti tekočine. Vendar se moramo zavedati, da je granulacija dinamičen proces, kjer je razdalja med delci majhna, hitrost trkov velika, hkrati pa uporabljamo tudi bolj viskozna veziva. Zato je bolj smiselno govoriti o dinamični moči mostičkov, ki pa se zvišuje sorazmerno z naraščajočo viskoznostjo veziva in hitrostjo trkov (1). Na moč mostičkov vpliva pomemben proces znotraj granulacije – zgoščevanje (ang. consolidation). Med zgoščevanjem se pore nasitijo s tekočino, ta se nato iztisne na površino zrnca, kjer poveča površinsko plastičnost in deformabilnost zrnca. Med procesom rasti in zgoščevanja se z večanjem zrn njihova poroznost manjša in tako se njihova trdnost poveča. Zrnca lahko teoretično gledano pripeljemo do zelo velike zgoščenosti (zbitosti), če jih vmes ne sušimo. V praksi je razpon zgoščevanja pogojen z ravnovesjem med energijo trkov in zmožnostjo zrnca, da se upre deformaciji. Izkoristek zgoščevanja pa je odvisen od formulacije, lastnosti granulacijske tekočine oz. veziva in vsebnosti tekočine / veziva (1,3). Rast zrn je posledica uspešnih trkov med delci. Zrnca lahko rastejo s koalescenso, kjer se že obstoječa zrnca združujejo ali pa z oblaganjem, kjer se fini prašek s pomočjo tekočine lepi na že obstoječa zrnca ali jedro. Zrnca rastejo eksponentno v fazi nukleacije in linearno v prehodni fazi. V fazi kroglične rasti (»bulk growth«) se rast zrn upočasni. Vzorec rasti je za različne izvedenke mokre granulacije enak. Prevladujoč mehanizem rasti in uspešnost trkov pa je odvisna od lastnosti formulacije (elastičnost, plastičnost ali krhkost materiala) in procesnih spremenljivk (intenzivnost trenja / zvrtničnost plasti) (1,3). Da se dve zrnca ob trku raje povežeta kot zlomita in / ali odbijeta,

se mora kinetična energija trka ustrezno razporediti, da se prepreči odboj. Najbolj pomembna lastnost formulacije je zmožnost deformacije med procesom oz. deformabilnost. Ta lastnost tudi definira mehanizem rasti.

- (a) Rast nizko-deformabilnih zrn: Rast takšnih zrn je pogojena z filmom tekočine na površju in s površinsko deformabilnostjo, ki ob tem nastane. Ti dve lastnosti razpršita kinetično energijo trka in zrnca se združita. Zrnca, ki tako nastanejo, imajo obliko »kokice«, vendar se tudi ta lahko zgladijo, če je prisotno oblaganje ali, če je čas granulacije dolg. Takšna zrnca rastejo hitreje kot pa se zgoščujejo. Pomembna parametra tukaj sta viskoznost tekočine in hitrost trkov.
- (b) Rast deformabilni zrn: Kinetična energija trka se tukaj porazdeli po področju plastične deformacije. Rast zrn je tukaj bolj podobna »treščenju« delcev med seboj, kjer ob trku pride do deformacije, a se delca raje zlepita kot odbijeta (»smashing«). Deformabilna zrnca rastejo v dveh stopnjah; (i) začetna stopnja, kjer je rast pogojena z deformabilnostjo zrnca in (ii) ravnotežna stopnja, kjer je kinetična energija trka v ravnotežju z njeno razpršenostjo. Značilno za rast deformabilnih zrn je to, da se zrnca med rastjo tudi istočasno zgoščujejo.

V večini primerov lahko deformabilnost povečamo z večjo vsebnostjo tekočine, nižjo viskoznostjo tekočine, z znižanjem površinske napetosti in trenja med delci, ter z večjo intenziteto zvrtnenja praškastih plasti (1,3).

- o Načini rasti zrn

Režim rasti je funkcija dveh osnovnih parametrov: maksimalne nasičenosti por s tekočino in obsega deformacije. V grobem poznamo dve široki kategoriji rasti: stabilna rast (velikost zrn narašča linearno s časom) in inducirana rast (časovni zamik v rasti). Inducirana rast je bolj opazna pri uporabi granulacijske tekočine z višjo viskoznostjo. Poznamo še način rasti z nukleacijo, ki se lahko pojavi, kadar v sistem ne vnesemo dovolj veziva. V nasprotnem primeru pa, ko v sistem vnesemo preveč tekočine, preidemo v način nekontrolirane rasti, kjer se zmes pogosto premoči in ustrežna rast zrn ni več mogoča (1,3).

Lom, obraba in drobljenje

Tretja stopnja granulacije predstavlja lomljenje mokrih in drobljenje suhih zrn zaradi trkov, obrabe in kompaktiranja v granulatorju ali med nadaljnjim procesiranjem. Med samim lomljenjem lahko še vedno poteka zgoščevanje, hkrati pa proces lahko vpliva na končno porazdelitev velikosti, čeprav sprememba porazdelitve velikosti sama po sebi ni zadosten dokaz, da je prišlo do loma mokrih zrn. Drobljenje suhih zrn je v večini nezaželen pojav, saj z njim nastajajo manjši prašni delci, ki pa jih ravno z granulacijo želimo pretvoriti v večje delce - zrnca (3).

Zrnca so bodo zlomila ali deformirala, kadar bo na njih delovala dovolj velika zunanja kinetična energija in bo presežena največja obremenitev, ki jo zrnca še lahko prenese. Moč zrnca vključuje njihovo odpornost na lom (kakršnekoli vrste) med njihovim nastajanjem, rokovanjem in kasnejšim procesiranjem. Bolj natančno, moč zrnca predstavlja mejo do katere še prenese stres, preden se začne plastično deformirati ali tudi lomiti (9). Moč zrnca lahko opišemo in merimo na več načinov:

- Natezna trdnost (»tensile strength«), ki opisuje kolikšna je največja natezna sila, ki jo zrnca prenese, preden se zlomi.
- Dinamična natezna trdnost (»dynamic yield strength«), ki nam da podatek o tem, koliko stresa zrnca še prenese, ne da bi se plastično deformirala. S to trdnostjo opisujemo zmogljivost deformacije zrnca ob določenih pogojih trkov.
- Upogibna trdnost (»bending strength«), s katero lahko razumemo mehanizem loma zrnca kot propagacijo (širjenja) že obstoječe razpoke pod določenim stresom. Za določanje upogibne trdnosti se najpogosteje uporablja tritočkovni upogibni test.
- Trdnost zrnca (»hardness«) pa je funkcija natezne trdnosti in elastičnega modula, ter je odvisna od materiala. Z informacijo o trdnosti lahko zrnca delimo na toga-plastična ali elastično-plastična.

Dinamično moč zrnca definirajo viskozne in kapilarne sile, ter sile trenja. Dinamično moč lahko opišemo tudi s koeficientom odboja / restitucije, ki je povezan s trki in odboji delca. S testom udarcev oz. trkov lahko preizkušamo dinamično moč zrnca. Meritve se lahko izvedejo na posameznem zrcu in tako določimo obnašanje zrnca; meritve z več zrci predstavljajo bolj realno stanje med granulacijo (9).

Mishra in Thorton (10) sta v študiji obnašanja zrnca od trkih določevala obseg poškodb zrnca, glede na trdno frakcijo, pogostost trkov in lokacijo trkov. Pojavijo se štiri vzorci poškodbe zrnca:

- Zlom (»fracture«): Vzorec poškodb se pojavi tam, kjer so že prisotne vidne razpoke. Vzorec je bolj prisoten pri zbitih zrcih. Rezultat sta dve ali več »hčerinskih« zrnca / skupkov različnih velikosti in zelo malo praškastega ostanka.
- Razbitje (»shattering«): Vzorec se pojavi pri visokih hitrostih trkov, kateremu podležejo tudi večja hčerinska zrnca in tvorijo manjše skupke in prašne delce v večji meri kot pri zlomu.
- Razpad (»disintegration«): Pri tem vzorcu lomljenja je rezultat le en večji skupek zrnca, ostanek zrnca pa se zdrobi na zelo male skupke primarnega materiala. Razlika med zlomom in razpadom je ta, da tukaj po trku opazimo le en skupek, medtem ko pri zlomu opazimo več skupkov. Ta vzorec je tudi bolj opažen pri poroznih zrcih.

- Popoln razpad (»total disintegration«): Vzorec opisuje stanje po trkih z zelo veliko hitrostjo / energijo. Pri tem vzorcu razpada ni opaziti nobenega večjega skupka zrn.

1.1.2 Vpliv parametrov na rast, zgoščevanje in lom zrn

Količina uporabljenega veziva (oz. granulacijske tekočine): Osnovni parameter pri kontroliranju poteka granulacije je količina dodanega veziva oz. granulacijske tekočine. Splošno znano je, da se stopnja granulacije in velikost zrn povečata z večjo vsebnostjo veziva, ker se poveča maksimalna nasičenost por, kar pomakne režim rasti iz nukleacijskega v območje stabilne ali inducirane rasti. Z večjo vsebnostjo granulacijske tekočine se poroznost zrn zmanjša, zaradi tega, ker pore zapolni vezivo. Takšna zrnca nato rastejo hitreje, ker se lažje deformirajo in imajo na površini delca prisotne več tekočine (11). Tipično, nižja poroznost vodi v večjo moč zrn in posledično manjše lomljenje. Obstaja povezava med natezno trdnostjo zrn in stanjem nasičenosti, v katerem se nahajajo. Pričakovano je, da se natezna trdnost skupaj z nasičenostjo do konca funikularnega stanja viša. Prav tako je pričakovano, da se natezna trdnost med prehodom preko kapilarnega stanja v stanje suspenzije / paste, zniža. Višja vsebnost veziva bo zmanjšala koeficient odboja pri mokrih zrnih, zaradi boljše porazdelitve kinetične energije ob trkih. Razmerje med višanjem količine veziva in končno točko elastične deformacije (»yield strenght«) je odvisno tudi od viskoznosti uporabljenega veziva. To je pomembno predvsem pri uporabi nizkoviskoznih veziv, saj se bo pri višjih vsebnosti veziva moč zrn zmanjšala, zaradi vpliva efekta lubrikacije (9).

Viskoznost granulacijske tekočine (veziva): Vpliva na celoten proces granulacije – porazdeljevanje veziva, zgoščevanje in rast, ter lom. Visoko viskozno tekočino bomo težje dovajali v sistem, težje in počasneje se bo enakomerno razporedila po prašku. Na začetku nukleacije se bodo tvorila večja, a neenakomerna jedra, kar bo zakasnilo enakomerno rast zrn. Z višjo viskoznostjo povečamo tudi viskozne sile med delcema in upočasnimo porazdeljevanje veziva, a ko se viskozno vezivo le razporedi po površini delca, spodbuja hitrejšo dolgoročno rast. Nizkoviskozno vezivo pa omogoča hitro začetno rast zrn (11), vendar bodo ta zrnca bolj krhka in verjetnost, da bo prišlo do drobljenja, je večja. Z višanjem viskoznosti se manjša deformabilnost zrn, kar posledično zmanjša stopnjo rasti. Višja viskoznost veziva zmanjša mobilnost veziva v zrnih, kar omeji zgoščevanje s tem, ko oteži migracijo veziva na površje zrnca. Splošno sprejeto pa je, da z vezivom višje viskoznosti dobimo večja zrnca s širšo porazdelitvijo velikosti. Viskoznost veziva vpliva tudi na lom in obseg lomljenja. Z uporabo viskoviskoznega veziva dobimo zrnca, ki so močnejša in se manj lomijo, hkrati pa z naraščajočo viskoznostjo manjšamo koeficient odboja (restitucije) (9).

Površinska napetost veziva: ima vpliv na moč zrn z vplivom na kapilarne sile tekočinskih mostičkov. Potrebna je določena minimalna površinska napetost, da se zrnca začnejo tvoriti. Z

nižanjem površinske napetosti veziva povečamo minimalno poroznost, ki jo lahko dosežemo med granulacijskim procesom hkrati pa, zaradi šibkejših kapilarnih vezi med delci zmanjšamo mehansko trdnost nastalih zrn (»dynamic yield strenght«) (9). Z uporabo veziva z nizko površinsko napetostjo lahko spremenimo način rasti zrn iz koalescence v način oblaganja, to pa lahko pripelje do premika vzorca rasti v območje drobljenja. Takšna zrnca so šibka, permanentna koalescenca pa je težko dosegljiva (3).

Oprema: Z uporabo večjih mešalnikov (oz. posod za granuliranje) lahko pričakujemo zrnca, ki bodo bolj sferične oblike, njihova površina bo bolj gladka, poroznost zrn bo nižja, prav tako pa bo porazdelitev velikosti ožja (9).

Poroznost in struktura zrn: Strukturo in obliko zrn lahko gledamo tudi kot neenotni kompozit z neločljivo porazdelitvijo razpok. Visoka lokalna gostota makro razpok vodi v šibko lokalno strukturo, če pride do trka v tem delu zrnca, bo to razpadlo. V kolikor je lokalna gostota mikro razpok nizka je struktura zrnca močnejša. Oblika zrnca prav tako vpliva na vzdržljivost pod stresnimi pogoji. Zrnca, ki so bolj zgoščena in sferične oblike, so močnejša in se manj lomijo kot tista zrnca, ki imajo večjo poroznost in so po obliki bolj podobne »kokicam« (9).

Čas granulacije: Z daljšim časom granulacije dobimo močnejša in manj porozna zrnca, saj zgoščevanje poteka dlje časa. Z daljšanjem časa granulacije tudi povečujemo kritično udarno hitrost potrebno za lom / prelom zrn (9).

1.2 METODE MOKRE GRANULACIJE

Iztiskanje in krogličenje (Extrusion – Spheronization): Je več-stopenjski proces katerega rezultat so zrnca enakomerne velikosti. Stopnje procesa so: mešanje suhih praškov, vmešavanje tekočine, iztiskanje ali ekstruzija, krogličenje ali sferonizacija, sušenje in sejanje. Enakomerno omočeno zmes vstavimo v ekstrudor, skozi katerega s silo potisnemo zmes in tako dobimo delce paličaste oblike, ki imajo vsi isti premer (fiksno nastavljena matica). Pomembni parametri v tem koraku so še hitrost dovajanja mokre mase v ekstrudor, dolžina matrice in vsebnost vode oz. tekočine v zmesi, ta je v primerjavi z ostalimi metodami granulacije večja. Sledi sferonizacija na ločenem aparatu – sferonizatorju. Posebnost opreme je v plošči na dnu komore, ta je namreč rebrasta (prečno ali radialno). Sferonizacija poteka zaradi sil trenja in trkov v posodi in je odvisna tudi od vsebnosti tekočine. V kolikor je ta prenizka, se tvorijo zrnca, ki imajo obliko uteži namesto kroglice. Sledi še sušenje, ki je nujno in sejanje, ki sicer ni nujno, a je zaželeno, da zožimo porazdelitev velikosti zrn oz. pelet (2).

Visokostrižna granulacija (High Shear – HS): Osnova visokostrižne granulacije je aplikacija sile striga na praškasto zmes. Strižne sile apliciramo preko mešalnika, ki se vrti z visoko hitrostjo (>200rpm) in zagotavlja enakomerno porazdelitev granulacijske tekočine po zmesi praškov. Granulacijsko tekočino razpršujemo na / v zmes praškov od zgoraj. Sestavni del hitro vrtečega mešalnika je tudi sekalo, ki je po navadi smrekaste oblike in se vrti z višjimi obrati kot mešalo (1000 – 3000 rpm). To poskrbi za to, da se večji, premočeni aglomerati razbijejo na zrnca primerne / želene velikosti (2,5). Prametri, ki vplivajo na končne lastnosti zrnca in na potek granulacije (poleg že naštetih zgoraj), so:

- Oblika in material mešalne posode (kot in stopnja omočenja sta odvisni od materiala in vplivata na porazdeljevanje veziva, kar vpliva na porazdelitev velikosti zrnca).
- Napolnjenost mešalne posode (optimalna napolnjenost je 50 – 70%, če je posoda prenapolnjena, mešanje ni optimalno, prav tako pride do večje vsebnosti finih delcev, kar pa ni zaželeno).
- Oblika, velikost in hitrost mešala in sekala (vplivajo na vzorec pretoka praškov in volumen izpodrinjene zmesi, kar lahko spremeni stopnjo zgoščevanja zrnca in posledično vpliva na njihovo poroznost in moč, ter porazdelitev velikosti).
- Hitrost mešala (ob višji hitrosti mešala so končna zrnca kompaktna, zbita in z ozko porazdelitvijo velikosti, a imajo hkrati slabše lastnosti raztapljanja).
- Začetna vsebnost vlage v vhodnem materialu (vsebnost vlage pozitivno vpliva na proces koalescence. Zrnca imajo večjo poroznost in pretočnost, ter so večja, a imajo slabšo tabletabilnost).

Prednosti: Izkoristki visokostrižne granulacije so visoki, za proces granulacije porabimo manj granulacijske tekočine kot pri granulaciji v zvrtničenih plasteh. Prav tako je proces hitrejši, pridobljena zrnca pa imajo večjo vsebnost učinkovine in izboljšano raztapljanje (2,5).

Slabosti: možnost razpada krhkih praškov, termični razpad termolabilnih učinkovin / delcev. Metoda je tudi neprimerna za na vlago občutljive sestavine, saj lahko med procesom hitro preidemo v območje pre-omočenja, kar vodi v »lumping« (2,5).

Lastnosti zrnca: visoka gostota (in nizka poroznost), sferične oblike, nizka krušljivost in višja mehanska trdnost.

Granulacija v zvrtničenih plasteh (»Fluid Bed Drying« - FBD): Proces poteka v komori oz. sistemu za FBD granulacijo. V komoro vnesemo suho zmes praškov. Filtriran zrak vstopa v komoro od spodaj skozi razdelilno mrežo (ta pomaga zdržati prašek v komori) in zvrtniči zmes praškov. Zrak potuje skozi komoro navzgor in skozi filtre iz sistema. Filtri na vrhu komore zadržujejo prašek in zrnca znotraj sistema. Ko dosežemo ustrezno fluidizacijo oz. zvrtničenje zmesi

večjega pretoka zraka bodo končna zrnca manjša in krhka; manjši pretok zraka pa da večja in gostejša zrnca)

- Položaj, velikost in izpostavljenost šobe (vplivajo na stožec, ki ga tvori razpršena tekočina v granulatorski komori, kar vpliva na kot in področje omočenja)
- Tlak zraka skozi šobo (vpliva na velikost kapljic granulacijske tekočine, kar vpliva na nukleacijo in koalescenco)
- Temperatura zraka (vpliva na to, kakšno sušilno kapaciteto ima zrak, ki vstopi v komoro in na to, ali bomo dosegli ravnotežno točko med dovajanjem tekočine in izparevanjem tekočine iz zrn. Višja temperatura zagotavlja hitrejšo sušenje, kar pomeni, da bo povprečna velikost zrn manjša, kot če bi bila temperatura zraka nižja)
- Interval med stresanjem in čas stresanja filtrov (Čiščenje filtrov med granulacijo je potrebno, da v proces vključujemo nazaj prašne delce, ki so se prilepili na filtre. Za učinkovito čiščenje je potrebna visoka frekvenca stresanja in kratek interval med stresanjem. Z optimizacijo intervala in časa lahko izboljšamo porazdelitev velikosti zrn (13). Priporočljivo je, da filtre stresamo za 5 sekund na približno 15 sekundni interval (14)).
- Vlažnost vstopnega zraka (uporaba bolj vlažnega zraka vodi v višjo stopnjo rasti, a zaradi težje kontrole procesa tudi v širšo porazdelitev velikosti zrn).

Prednosti: Vse stopnje procesa potekajo v isti komori (vključno s sušenjem) – zmanjšanje stroškov, izgub in časa, višji izkoristki kot pri visokostrižni granulaciji. Metoda je primerna tudi za termolabilne učinkovine. Po optimizaciji in validaciji lahko proces avtomatiziramo (2,5).

Slabosti: Dražja oprema, dolgotrajni razvoj procesa za določeno formulacijo, nizka ponovljivost procesa, potreba po večji količini granulacijske tekočine (2,5).

Lastnosti zrn: visoko porozna zrnca z nizko gostoto, ozka porazdelitev velikosti, dobra kompresibilnost.

1.2.1 Vpliv lastnosti zrnca na tabletabilnost granulata

Kljub temu, da so zrnca lahko samostojna farmacevtska oblika, so v mnogih primerih vmesni produkt pri izdelavi tablet in kapsul. Granuliranja se pred tabletiranjem poslužujemo predvsem zaradi izboljšanja pretočnih lastnosti vhodnih materialov, s čimer zagotovimo boljšo polnitev v matrico in izboljšamo enakomernost mase tablet (predvsem pri tabletah z nizko maso). Zaradi poenotenja velikosti delcev lahko zmanjšamo pojav segregacije in izboljšamo homogenost mešanja. Dodatna pozitivna lastnost granuliranja, ki je pri tabletiranju zelo pomembna, pa je izboljšana kompaktibilnost (2).

Lastnosti zrn, kot so: nasipna in zbita gostota, poroznost in mikrostruktura, vsebnost vlage, ter natezna trdnost, različno vplivajo na končne lastnosti tablete. Tablete morajo biti brez defektov,

ustrezne trdnosti, da vzdržijo industrijsko proizvodnjo in distribucijo, ter ustrezne poroznosti, da zagotovijo optimalen razpad in topnost po aplikaciji (2,15).

Zaostala vlaga v zrnih po sušenju ima velik vpliv na trdnost tablet. Opazimo, da lahko iz granul z višjo vsebnostjo vlage izdelamo tablete, ki so trdnjše. Vlagi pripisujejo vlogo plastifikatorja, ki zmanjša odpor delcev do stiskanja in poveča plastično deformacijo zrn. Ker vsebnost vlage korelira tudi s poroznostjo tablet, so ugotovili tudi, da iz zrn z višjo vsebnostjo vlage ob enaki sili stiskanja izdelamo tablete, ki imajo nižjo poroznost (16). Povečanje gostote, zmanjšanje poroznosti in posledična višja trdnost tablet je opazna pri poroznih, neporoznih, kohezivnih in nekohezivnih materialih (17). Vlaga v zrnih obstaja v treh različnih stanjih: tesno vezana (hidrati), rahlo vezana in prosta.

- Tesno vezana: monomolekularna plast vode okoli delca se razume kot del molekularne strukture površine delca, ki omogoča vzpostavitev vodikovih in / ali povečanje van der Waalsovih vezi in s tem poveča natezno trdnost tablete (17).

- Rahlo vezana: pozitivno vpliva na natezno trdnost, ker lahko vodi do povečanega števila trdnih mostičkov. Deluje kot medij za preureditev površine delcev (»surface reconstructing medium«) (18).

- Prosta: negativno vpliva na trdnost tablete. Zaradi večje vsebnosti vlage se tvori več plasti vode na površju delca, te plasti zmanjšajo intermolekularne interakcije privlačnih sil. Pri večji vsebnosti vlage se pokaže tudi večja elastična relaksacija po izmetu tablete, ki je nezaželena (17).

Vplivi vlage v zrnih se razlikujejo tudi glede na to, kakšen material uporabljamo (plastičen, elastičen ali krhek). Pri elastičnem in plastičnem materialu se pokažejo ugodni učinki vlage na trdnost tablet, pri krhkem materialu pa se natezna trdnost tablet ob povišani vsebnosti vlage zmanjša (18).

Natezna trdnost naj bi dosegla maksimum in nato začela padati, ko z vsebnostjo vlage dosežemo približno dvakratno vrednost tiste, ki ustreza tesno vezani vodi v obliki monomolekularne plasti. Ta maksimalna vsebnost naj bi bila nekje med 2,5 in 5%; večinoma pa se za optimalno smatra vsebnost med 3,3 in 3,5% (17).

Mikrostruktura ima kompleksen vpliv na mehanske lastnosti zrn, poleg tega je struktura povezana s poroznostjo zrn. Vključno z gostoto in trdnostjo te lastnosti vplivajo na proces tabletiranja in ustreznost končne tablete. Pri tabletiranju se med zmanjšanjem volumna v matrici delci prerazporejajo, zrnca se deformirajo in nadalje tudi fragmentirajo. To omogoči povezave med delci, ki zagotavljajo trdnost končne tablete. V splošnem opazimo, da se zrnca z nizko nasipno gostoto in hkrati visoko intragranularno poroznostjo lažje stiskajo, iz njih pa dobimo kompakte, ki imajo višjo natezno trdnost. Poleg mehanskih lastnosti tablete je pomembna tudi njena poroznost,

kar ima pomembno vlogo pri razpadnosti in raztapljanju le-teh. Poroznost tablete in struktura por nadalje definirajo vpliv kapilarnih in viskoznih sil pri penetraciji gastrointestinalne tekočine v tableto po zaužitju, ter posledično vplivajo na razpadnost in topnost (15).

Na industrijskem nivoju je smiselno definirati tudi polnilno gostoto zrnca tj. gostota zrnca pri polnjenju v matrico. Ta predstavlja »on-line« alternativo klasičnim »off-line« meritvam nasipne in zbite gostote. Polnilna gostota zrnca je poleg lastnosti zrnca odvisna tudi od matrice in nastavitve pečatov. To polnilno gostoto izračunamo po klasični enačbi za gostoto, le da je treba volumski člen definirati glede na obliko pečatov (okrogli-ploščati, okrogli-bikonveksni, ovalni-ploščati, ...) in nastavitve spodnjega pečata (tj. debelina tablete). Preko spremljanja mase tablet in nastavitve pečata, lahko tako med tabletiranjem spremljamo polnilno gostoto zrnca. Zrnca z relativno nizko polnilno gostoto (= večjo intragranularno poroznostjo) se lažje stisnejo, takšne tablete pa imajo tudi večjo trdnost (»higher breaking force«). Izkazalo se je, da ob stalnem tlaku stiskanja ali stalni relativni gostoti ob nižanju polnilne gostote dobimo tablete z višjo natezno trdnostjo (15).

Medsebojni vpliv natezne trdnosti, relativne gostote in tlaka stiskanja ponazarjajo pomembne lastnosti zrnca, kot so:

- Kompresibilnost, ki ponazarja zmožnost zmanjšanja volumna ob aplikaciji tlaka. Najlažje jo predstavimo kot spremembo relativne gostote v odvisnosti od tlaka stiskanja (19).
- Kompaktibilnost, ki predstavlja sposobnost tvorbe kompakta z določeno natezno trdnostjo. Tukaj spremljamo spremembe v natezni trdnosti v odvisnosti od relativne gostote (19)
- Tabletabilnost, ki opisuje sposobnost tvorbe tablete ustreznih mehanskih lastnosti s procesom stiskanja praškov. Ponazorimo jo lahko s spremembo natezne trdnosti v odvisnosti od tlaka stiskanja (20).

Metode izdelave zrnca vplivajo na končno poroznost in nasipno gostoto zrnca, po navadi v vrstnem redu: zvrtničene plasti oz. »fluid bed drying« < strižna granulacija < ekstruzija < kompaktiranje. To je treba načrtovati v procesu granulacije, saj bo tudi metoda izdelave zrnca vplivala na končne lastnosti tablet.

2 NAMEN DELA

Namen magistrskega dela je, da v okviru industrijskega projekta opravimo poskuse granulacije patentno zaščitene snovi - Panmol®. Poskusili bomo dokazati, da je Panmol® in njegova zmes s sončničnim lecitinom, ter samostojni lecitin možno granulariti. Preverili bomo tudi, ali so izdelani granulati primerni za izdelavo tablet, kar je tudi želena končna farmacevtska oblika. Omejitve oz. želje podjetja glede uporabe veziv so: veziva naravnega izvora, uporaba izključno veganskih snovi in čim manj dodanih pomožnih snovi.

Poskusov se bomo lotili najprej na laboratorijski ravni, s katerimi naj bi dokazali možnost granularanja z vodnimi raztopinami veziv in s hidrofobnim vezivom. Ker bo bodoča uporaba in izdelava tekla na industrijski ravni, bomo granulacijo najprej izvedli z metodo visokostrižne granulacije, ter izbrali najustreznejše vezivo za nadaljnje poskuse z tehnologijo z zvrtničnimi plastmi.

Granulate bomo izdelali z raztopino izbranega veziva v dveh različnih koncentracijah, ter preverili vpliv koncentracije in viskoznosti veziva na kontrolo procesa granulacije v zvrtničnih plasteh. Granulatom bomo preverili pretočne lastnosti s klasičnimi farmakopejskimi metodami, preverili pa bomo tudi dinamični nasipni kot in meritve analizirali s programom DRUM022.

Tako izdelane granulate bomo poskusili tabletirati, izdelanim kompaktom pa bomo preverili osnovne karakteristike tablet (tj. enakomernost mase, trdnost in krušljivost), ter predvideli potrebne modifikacije za optimizacijo tako procesa granulacije kot zmesi za tabletiranje.

Na željo podjetja bomo preverili še alternativno vezivo, katerega izvor je bolj naraven od klasičnih uporabljenih veziv. Hkrati bomo preverili še možnost izdelave z oscilirajočim granulatorjem kot alternativno ter enostavnejšo metodo obema zgoraj omenjenima.

3 MATERIALI in METODE

3.1 MATERIALI

3.1.1 Vhodni material

- Panmol® (Vis Viatlis GmbH, »Panmol® B-complex EU120« ; Lot: L17120070, Avstrija) je snov naravnega izvora, natančneje kvinojinih kalčkov, ki so bili gojeni v raztopini vitaminov B-kompleksa. Panmol® je netopen prašek rumene barve z vonjem po semenih oz. žitu in oreščkastem okusu. Vsebnost vitaminov B-kompleksa je deklarirana na 120% priporočenega dnevnega vnosa (PDV). Uporablja se ga za dodatek h hrani (v nespremenjeni obliki) ali pa za nadaljnje procesiranje (kapsuliranje, tabletiranje). Maximalna deklarirana vsebnost vlage je 8%.
- Sončnični lecitin (Vis Vitalis GmbH, »Lipoid H20« ; Lot: 536900-2160014/001, Avstrija) je snov naravnega izvora, natančneje semen sončnic. Lecitin je prašek rjavo – oker barve z vonjem po semenih in lepljivim občutkom na koži. Je slabo topen v vodi, a ima dobre površinsko aktivne lastnosti (emulgator). Lipoid H20 je poleg temperature občutljiv tudi na pH raztopin. V kolikor je pH nad 7,0, bo prišlo do spremembe barve. Uporablja se ga tako v prehrabeni kot farmacevtski industriji, ker je snov bogata z holinom. Vsebnost vlage je maksimalno 2 %.
- Mikrokristalinična celuloza (MCC 101) (FMC International, »Avicel® PH-101« Ph.Eur. ; Lot: 61713C, Philadelphia, ZDA) je farmacevtska pomožna snov celuloznega izvora, ki se uporablja kot polnilo in vezivo, tudi za direktno tabletiranje. Je netoksična in nedražljiva snov, bele barve in brez vonja. Velikost delcev je 50 µm z vsebnostjo vlage 3 – 5%. Nasipna gostota je 0,26 – 0,31 g/mL.

3.1.2 Uporabljena veziva

Veziva uporabljena pri oscilirajoči granulaciji:

- Metil celuloza (MC): (ShinEtsu »Metolose 60SH-4000, subtype: 2910« viskoznost 4000 mPa·s, 2% vodna raztopina ; lot: 5128330); 1% vodna raztopina
- Ksantan gumi: (Jungbunzlauer »Xanthan gum« Food grade, lot: 2537277); 1% vodna raztopina. (XG 1,0%)
- Hidroksipropilmetil celuloza: (ShinEtsu »Pharmacoat 606, subtype: 2910«, viskoznost 6 mPa·s, 2% vodna raztopina ; lot: 80683300); 8% vodna raztopina (Ph.C606 8%)

Veživa uporabljena pri visokostrižni granulaciji:

- Natirjeva sol karboksimetil celuloze (CMC-Na): (Fluka AG »Carboxymethylcellulose Natriumsalz PURUM«, za laboratorijsko uporabo; Lot: 189840); 1% vodna raztopina
- Glicerol monostearat (GMS): (A.C.E.F. s.p.a. »Glyceryl stearate 35-50« ; Lot: N0086405); 20% mase vhodnega praškatega materijala
- Ksantan gumi (XG): (Sigma – Aldich »Xanthan gumi« ; lot: SLBG3388V); 0,3% vodna raztopina
- Hidroksipropilmetil celuloza (HPMC): (ShinEtsu »Pharmacoat 603, subtype: 2910«, viskoznost = 3 mPa·s, 2% vodna raztopina ; lot: 6088125); 1,5% vodna raztopina
- Metil celuloza (MC): (Fluka Analytical »Methyl cellulose« Ph.Eur. ; lot: BCBD0091); 1% vodna raztopina

Veživa uporabljena za granulacijo z zvrtničenimi plastmi:

- Hidroksipropilmetil celuloza: (ShinEtsu »Pharmacoat 603, subtype: 2910«, viskoznost 3 mPa·s, 2% vodna raztopina ; lot: 6088125); 5% vodna raztopina (Ph.C603 5%)
in
(ShinEtsu »Pharmacoat 606, subtype: 2910«, viskoznost 6 mPa·s, 2% vodna raztopina ; lot: 80683300); 8% in 10% vodna raztopina (Ph.C606 8% in Ph.C606 10%)
- Metil celuloza: (ShinEtsu »Metolose 60SH-4000, subtype: 2910« viskoznost 4000 mPa·s, 2% vodna raztopina ; lot: 5128330); 0,5% vodna raztopina (MC 0,5%)
- Ksantan gumi: (Jungbunzlauer »Xanthan gum« Food grade, lot: 2537277); 0,3% ; 0,5% in 0,8% vodna raztopina (XG 0,3% ; XG 0,5% ; XG 0,8% ; XG 1,0%)

3.2 METODE in EKSPERIMENTALNO DELO

3.2.1 Izdelava zrnca

3.2.1.1 Oscilirajoča granulacija

V kuhinjskem mešalniku (Kitchen Aid, Artisum 5KSM150, 300W, ZDA) smo v široki / globoki posodi in nastavkom za stepanje postopoma omočili vhodni prašek. Raztopino veživa smo ob mešanju na prvi hitrostni stopnji razprševali na prašek. Za razprševanje smo uporabili ročni pršilnik (Vim, 500 mL, Nemčija) z nastavkom za tvorbo razpršenega curka. Po končanem razprševanju smo hitrost mešanja povečali na drugo ali tretjo hitrostno stopnjo. Omočeno zmes smo postopoma prenesli v oscilirajoč granulator (Erweka AR 400, Heusenstamm, Nemčija) in ob stalni frekvenci nihanja zmes potisnili skozi mrežico velikosti 1,0 mm. Pridobljena zrnca smo na ustrezni podlagi sušili na zraku približno 24 h. Vzorec, njegova sestava in masa, ter uporabljeno veživo so predstavljeni v preglednici I.

Preglednica I: Prikaz vzorca, njegove sestave in mase, ter uporabljenega veziva za oscilirajočo granulacijo.

Vzorec (oznaka)	Sestava vzorca	Masa komponente	Uporabljeno vezivo in koncentracija		
			1% MC	1% XG	8% PhC606
V1	100% panmol	300 g			

3.2.1.2 Visokostrižna granulacija

Granulacijo smo opravili v hitrovrtčnem mešalniku (Procept Formatrix 4M8-TRIX). V stekleni posodi prostornine 1000 mL smo vstavili 150 g vhodnega praška. Pred začetkom razprševanja raztopine veziva smo prašek mešali približno 2 min; hitrost trikrakega mešala je bila 500 rpm. Po pretečenem času mešanja smo vklopili črpalko in dovajali raztopino s hitrostjo 8 – 10 mL / min skozi šobo premera 0,8 mm. Tekom razprševanja smo hitrost mešala višali, a ta ni preseгла 1000 rpm. Med razprševanjem je bilo vključeno tudi sekalo smrekaste oblike na hitrosti 1000 – 2000 rpm. Postopek smo končali, ko se je omočen material pričel lepiti na stene posode. Dobljena zrnca smo presjali skoti sito 1,12 mm (Retsch KmbH & Co.KG, Nemčija) in zrnca na zraku sušili 24 – 48 h. Za vsako kombinacijo vzorca in veziva smo opravili nov poskus, skupno 10 viskostrižnih granulacij katerih vzorci, njihova sestava in masa, ter uporabljenega veziva so predstavljeni v preglednici II.

Opomba: Za granulacijo z GMS smo uporabili posebno 1000 mL stekleno posodo, ki je bila opremljena z vodnim plaščem (oz. je imela dvojno dno) in jo preko cevi povezali z zunanjim grelnikom vode (Ministat 125-cc-NR, Huber, Nemčija). Preden smo v posodo vstavili vhodni material z vezivom, smo nastavili vodno kopel na 70 °C. Ko je bila posoda segreta, smo vanjo vstavili vzorec z primešanim vezivom in pričeli z granulacijo. Nastavitve mešala in sekala so enake kot pri granulaciji z vodnimi raztopinami. Črpalke v tem primeru nismo vključevali, nastavek s šobo smo odstranili iz sistema.

Preglednica II: Prikaz vzorcev, njihove sestave in mase, ter uporabljenega veziva za viskostrižno granulacijo.

Vzorec (oznaka)	Sestava vzorca	Masa komponente	Uporabljeno vezivo in koncentracija				
			1% CMC-Na	30 g GMS (= 20% vsebnost)	0,3% XG	1,5% HPMC	1% MC
V2	100% panmol	150 g					
V3	100% lecitin	150 g					

3.2.1.3 Granulacija v zvrtničenih plasteh

Zmes za granuliranje smo pred granulacijo mešali v Paul Schatz principle 1,5 L mešalniku (Inversina, BioEngineering, Wald, Švica) pri 50 rpm, 10 minut.



Slika 6: BioEngineering mešalnik.

Granulacijo smo opravili z »fluid-bed« granulatorjem znamke GLATT (GPCG1), prikazan na sliki 7. Uporabili smo zračne filtre iste znamke (Glatt: OC1400524 ; PN 6323 ; 1-105-00454A-1). Po končanem mešanju smo vzorec prenesli v komoro za granuliranje (iz nerjavečega jekla) in vanjo vstavili nastavek s šobo (notranji premer je 1,2mm), ki je bila izpostavljena za 1 mm, kar smo odmerili z analognim kljunastim merilom (Horex, 41 2350 150/01, Dial Caliper). Nastavek s šobo smo vstavili na zgornjo pozicijo »od zgoraj«. Komoro smo ustrezno namestili v granulator, pripeli nastavke (termometer, cev za dovod tekočine, cevka za dovod zraka, nastavek za merjenje razlike tlaka v filtrih), nastavili željene parametre (tlak razprševanja, začetno temperaturo vhodnega zraka, interval in čas stresanja filtrov) in vključili granulator. Nato smo pričeli odpirati loputo za dovod zraka za fluidizacijo. Ko smo dosegli ustrezno zvrtničenost praška smo vključili črpalko (Periflo 03305, flocon 1003) in pričeli z razprševanjem veziva s konstantno hitrostjo. Tekom granulacije smo ohranjali zvrtničenost plasti tako, da smo višali pretok vhodnega zraka, hkrati pa tudi njegovo temperaturo. Končno točko granulacije je določala temperatura produkta. Razprševanje smo zaključili, ko je produkt dosegel temperaturo 30 °C in sušili do temperature 35 °C. Za vsako kombinacijo vzorca in veziva smo opravili nov poskus, skupno 30 granulacij, katerih vzorci, njihova sestava in uporabljeno vezivo so predstavljeni v preglednici III.

Parametri postopka:

Hitrost dovajanja tekočine: 10 g / min

Tlak razprševanja: 1,5 – 1,8 bar (stalna nastavitev)

Temperatura vhodnega zraka: 20 – 45 °C

Čas stresanja filtrov: 4 s (stalna nastavitev)

Časovni interval med stresanjem: 4,5 s (stalna nastavitev)



Slika 7: Granulator GPCG1 na katedri za farmacevtsko tehnologijo.

Preglednica III: Prikaz vzorcev, njihove sestave in uporabljenega veziva za granulacijo v zvrtničenih plasteh.

Vzorec (oznaka)	Sestava vzorca (in razmerje)	Uporabljeno vezivo in koncentracija							
		Ph.C606	Ph.C606	Ph.C603	MC	XG	XG	XG	XG
V4	panmol	8%	10%	5%	0,5%	0,3%	0,5%	0,8%	1%
V5	panmol : MCC 101 = 80 : 20	8%	10%	5%	0,5%				
V6	panmol : lecitin = 50 : 50	8%	10%	5%	0,5%				
V7	panmol : lecitin : MCC101 = 40 : 40 : 20	8%	10%	5%	0,5%				
V8	lecitin	8%	10%						
V9	lecitin : MCC 101 = 80 : 20	8%	10%						

3.2.2 Karakterizacija zrn

3.2.2.1 Porazdelitev velikosti

Porazdelitev velikosti granulata smo določali s sejhalno analizo. Izbrali smo sita velikosti 1,12 mm; 1 mm; 800 μm ; 500 μm ; 355 μm in 250 μm , ter dno (Retsch, KmbH & Co. KG, Nemčija). Pred sejhalno analizo smo prazna sita in dno stehali. 100 g vzorca smo vsuli na nabor sit in stresali 5 min z amplitudo 50% območja (tj. 1,5mm) na laboratorijskem stresalniku (Retsch AS20Obasic, F.Kurt Retsch GmbH & Co. KG, Nemčija). Po končanem stresanju smo posamezno frakcijo skupaj s sitom ali dnom stehali in izračunali, kolikšna masa zrn je ostala na situ. Rezultate smo podali z masnimi procenti posameznih frakcij in jih prikazali v obliki histograma. Masne procente (w) smo izračunali po enačbi 1, kjer m_s predstavlja maso [g] frakcije na posameznem situ in m_v predstavlja maso [g] testiranega vzorca.

$$w = \frac{m_s}{m_v} \times 100 \% \quad (\text{enačba 3})$$

3.2.2.2 Vsebnost vlage

Po končani granulaciji v zvrtničenih plasteh smo pomerili vsebnost vlage v izdelanih zrnih preko izgube mase pri sušenju. Meritve smo opravili na analizatorju vlage B-302 (Büchi Moisture Analyzer, B-302, Švica). V analizator smo natehtali približno 3 g vzorca. Program analize smo nastavili na 15 min in 85 °C. Rezultat smo izrazili kot procent [%] izgube mase vzorca (= procent vsebnosti vlage).

3.2.2.3 Izkoristek procesa

Po vsakem procesu granulacije v zvrtničenih plasteh smo izračunali celokupni izkoristek, po vsaki sejhalni analizi pa tudi uporabni izkoristek procesa. Celokupni izkoristek predstavlja razmerje med maso celotnega izdelanega granulata v primerjavi z vhodno maso materiala (suhih vhodnih snovi in porabljenega veziva). Uporabni izkoristek pa razmerje med uporabno frakcijo (355 μm < delci < 1,0 mm) in maso vhodnih praškov in veziva. Izkoristke smo izračunali po enačbi 2, hkrati pa smo upoštevali vpliv relativne vlažnosti vzorcev in vhodnega materiala. Granulacijo smo označili za uspešno, v kolikor je celokupni izkoristek $\geq 70\%$ in uporabni izkoristek $\geq 60\%$.

$$\eta = \frac{m_{pr} \times \left(\frac{100 - rv_{pr}}{100} \right)}{m_{vh} \times \left(\frac{100 - rv_{vh}}{100} \right) + m_{vez}} \times 100 \% \quad (\text{enačba 4})$$

m_{pr} = masa produkta (celokupne izkoristek) in masa uporabne frakcije (uporabni izkoristek) [g]

rv_{pr} = relativna vlažnost produkta [%]

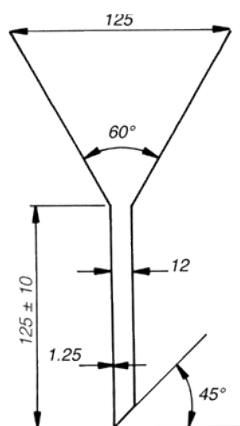
m_{vh} = masa vhodnih praškov [g]

rv_{vh} = relativna vlažnost zmesi vhodnih praškov

m_{vez} = masa porabljenega veziva v suhi obliki [g]

3.2.2.4 Pretočni čas

Pretočni čas granulatov smo določali po farmakopejski metodi (poglavje 2.9.16) s pomočjo steklenega lijaja, predpisanih velikosti (slika 8). Za izvedbo meritev smo uporabili 100 g granulata in ga vsuli v suh lij, kateremu smo dno zamašili s plastično kartico. Meritve smo izvedli s štoparico (Hanhart Stratos 2, Nemčija). Rezultate smo izrazili kot povprečno vrednost treh meritev ali kot časovni interval, če je prišlo do več kot 10% odstopanja meritve od povprečja meritev za posamezni vzorec. Meritev smo za vsak vzorec opravili trikrat in pred vsako ponovitvijo vzorec premešali s kartico v pateni, lij pa spihali s stisnjenim zrakom (21).



Slika 8: Shema lijaja za določanje pretočnih lastnosti.

3.2.2.5 Nasipna in zbita gostota

Za določevanje nasipne in zbite gostote smo uporabili 20 g vzorca granulata in plastičen merilni valj (250 mL). Vzorec smo s pomočjo papirnatega lijaja prenesli v merilni valj. Metodo smo izvedli po farmakopejskem predpisu (poglavje 2.9.15), v treh paralelkah na napravi za določevanje zbite gostote (VanKel, 50-1100, New Jersey, ZDA). Nasipno in zbito gostoto [g/mL] smo izračunali na podlagi dane mase [g] in meritev volumna [mL] pred in po 2500 udarcih po enačbi 5.

$$\rho = \frac{\text{masa vzorca}}{\text{Volumen}} \quad (\text{enačba 5})$$

3.2.2.6 Hausnerjevo razmerje in Carr-ov indeks

Pretočne lastnosti smo ocenili z izračunom Hausnerjevega razmerja in Carr-ovega indeksa, ter rezultate interpretirali s pomočjo preglednice IV, ki se nahaja v istem poglavju v farmakopeji (21) (2.9.36 Powder Flow).

Hausnerjevo razmerje (HS) smo iz podatkov nasipne in zbite gostote izračunali po enačbi 6:

$$HS = \frac{\rho_{nasipna}}{\rho_{zbita}} \quad (\text{enačba 6})$$

Carr-ov indeks (CI) oz. indeks kompresibilnosti smo iz nasipne in zbite gostote izračunali po enačbi 7:

$$CI = \frac{\rho_{zbite} - \rho_{nasipna}}{\rho_{zbite}} \times 100\% \quad (\text{enačba 7})$$

Preglednica IV: Opredelitev pretočnosti glede na CI in HS, povzeto po viru 21.

CI [%]	pretočnost	HS
1 - 10	odlična	1,00 – 1,11
11 - 15	dobra	1,12 – 1,18
16 - 20	zmerna	1,19 – 1,25
21 - 25	sprejemljiva	1,26 – 1,34
26 - 31	slaba	1,35 – 1,45
32 - 37	Zelo slaba	1,46 – 1,59
>38	Zelo, zelo slaba	>1,60

3.2.2.7 Nasipni kot

Nasipni ali vsipni kot smo določevali po farmakopejski metodi (poglavje 2.9.36). Uporabili smo steklen lij ustreznih dimenzij in pomerili 100 g vzorca v treh paralelkah. Z ravnilom smo izmerili premer in višino stožca granulata, ter po enačbi 8 izračunali nasipni kot α [°]. Rezultate smo interpretirali s pomočjo preglednice V, ki se nahaja v istem poglavju v farmakopeji.

$$\tan(\alpha) = \frac{h}{0,5 \times 2r} = \frac{\text{višina stožca}}{\text{polmer}} \quad (\text{enačba 8})$$

Preglednica V: Opredelitev pretočnih lastnosti glede na nasipni kot, povzeto po viru 21.

Pretočnost	Nasipni kot [°]
odlična	25 – 30
dobra	31 – 35
zmerna	36 – 40
sprejemljiva	41 – 45
slaba	46 – 55
Zelo slaba	56 – 65
Zelo, zelo slaba	> 66

3.2.2.8 Dinamični kot

Za meritve dinamičnega kota smo uporabili 100 mL vzorca zrn, merilni boben ($V = 200$ mL), in napravo za merjenje dinamičnega kota (Dynamic Angle Tester, Gravo & PRB10, Slovenija). Boben z vzorcem smo vstavili na napravo in pri rotaciji 2 rpm posneli gibanje delcev. Posnetke smo napravili s kamero (Fotoaparati - Casio Exilim PRO EX-F1, Japonska), ki je bila na trinožnem stojalu postavljena 1 m od sprednjega dela bobna. Gibanje granulata smo snemali vsaj 10 min pri določenih nastavitvah kamere (resolucija: 640×480 ; hitrost zapisa: 30 sličic na sekundo ; zaslonka: 5,4 ; hitrost zaslonke: 1/640 ; ISO: 200 ; nastavev beline: volfram). Posnetke smo nato analizirali s programom DRUM022, kjer je »threshold« oz. kontrast zaznave nastavljen na nizko vrednost; 40, radij analiziranega območja pa na 213. Končne rezultate smo pridobili z analizo podatkov v Excel-u. Meritve in analizo dinamičnega kota smo opravili na vseh vzorcih in na Panmolu®, ter lecitinu. Kot idealni vzorec smo izbrali pelete velikosti 500 μm (Cellets 500, Harke Pharma, 601479-20 / 16F1030, Nemčija).

3.2.2.9 Vizualno vrednotenje zrn

Za vizualno vrednotenje zrn smo uporabili stereo mikroskop (Olympus SZX12, Japonska). Fotografijo smo preko kamere (Olympus XC50, Japonska) posneli in vrednotili na računalniku s programom QuickPHOTO CAMERA 3.1. Preden smo mikroskopirali vzorce, je bilo treba mikroskop kalibrirati – ta postopek opravi program sam. Mikroskopirali smo z objektivom (Olympus DF PLFL 1,6 x PF, Japonska). Na objektno stekelce smo namestili samolepilni trak in nanj nasuli čim tanjšo plast zrn. Pripravljen preparat smo vstavili na mikroskopsko mizico in se s pomočjo krmilne enote pomikali po sliki. S pomočjo zunanjih luči smo nastavili ustrezno osvetlitev / senčenje in izostrili sliko. Nato smo posneli fotografijo in po potrebi sliko še povečali in posneli fotografijo še pri večji povečavi. Postopek smo ponovili za vsak granulati.

3.2.3 Izdelava tablet

Iz pridobljenih granulati smo brez pomožnih snovi izdelali tablete na tabletirki na udarec (Killian SP300, IMA, Cologne, Nemčija). Uporabili smo standardne EU B19 okrogle pečate premera 7 mm (Serijska št. 00164) z robom in spodnji pečat nastavili na maksimum tj. 20 mm, nastavitve zgornjega pečata so med posameznimi vzorci variirale med 16,6 in 18,7 mm. Celoten granulati smo v vrečki premešali in vsuli v polnilni čolniček, ter tabletirali s hitrostjo 17 tablet / min. Med tabletiranjem smo merili in zapisovali silo stikanja (enota MGCplus, AB22A, A5005/07/04, SAT GmbH, Nemčija) in po koncu tabletiranja izračunali povprečno silo stikanja za posamezni granulati. Ciljne mase tablete nismo postavili, saj je bil namen samo preizkusiti, ali je granulati ustrezen za tabletiranje.



Slika 9: Pečati EU 19, premera 7 mm.



Slika 10: Talbetirka, Killian SP300, IMA

3.2.4 Karakterizacija tablet

3.2.4.1 Enakomernost mase

Za določevanje enakomernosti mase smo uporabili tehtnico (Sartorius AX224, Nemčija) in metodo izvedli po farmakopejskem predpisu (poglavje 2.9.5). Povprečno maso smo izrazili v [mg] in na podlagi predpisa ovrednotili, ali vzorec ustreza testu enakomernosti ali ne.

3.2.4.2 Krušljivost

Krušljivost tablet smo določevali po farmakopejski metodi (poglavje 2.9.7) na aparaturi za določevanje krušljivosti (Erweka Tar 10, 103656.07ce, Nemčija) in rezultate izrazili kot procent [%] izgube mase.

3.2.4.3 Trdnost

Trdnost tablet smo določevali z napravo Vanderkap (VK 200, 99-40-2004 – Tablet hardness tester, New Jersey, ZDA). Napravo sestavljata dve čeljusti od katerih se ena pomika proti drugi. V vmesni prostor postavimo posamezno tableto (vodoravno ob levo čeljust) in pomerili s kolišno silo [N] mora desna čeljust naprave pritisniti ob tableto, da se ta prelomi / zlomi. Za vsak vzorec smo pomerili 10 tablet in določili povprečno vrednost.

4 REZULTATI in RAZPRAVA

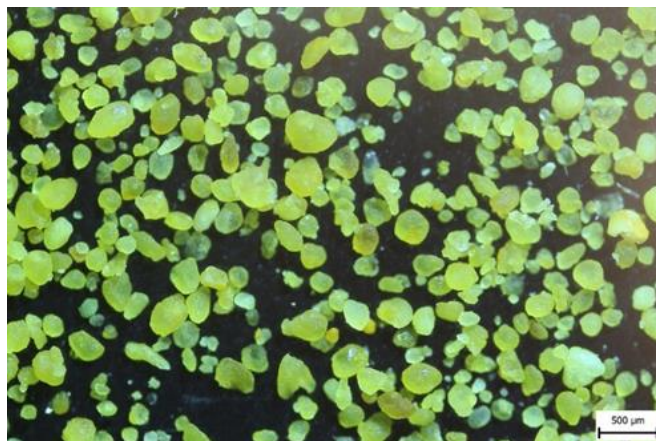
Preliminarni testi:

Uporabili smo Panmol® in veziva, ki so navedena pri visokostrižni granulaciji. Panmol® smo v pateni postopoma omočili z raztopino veziva in jo omočeno potisnili s plastično kartico skozi sito velikost 1,12 mm. Dobljena zrnca smo sušili na zraku 24 – 48 h. Pri testiranju GMS smo vezivo primešali vhodnemu materialu in zmes segrevali na vodni kopeli nastavljeni na 70 °C, tudi ta zrnca smo nato presejali skozi isto sito. Pri uporabi GMS smo preizkusili 10, 20 in 30% m/m vhodnega materiala in vizualno ocenili, katera vsebnost je najboljša. Odločili smo se za 20% vsebnost. Dobljena zrnca smo pustili na sobni temperaturi do strditve.

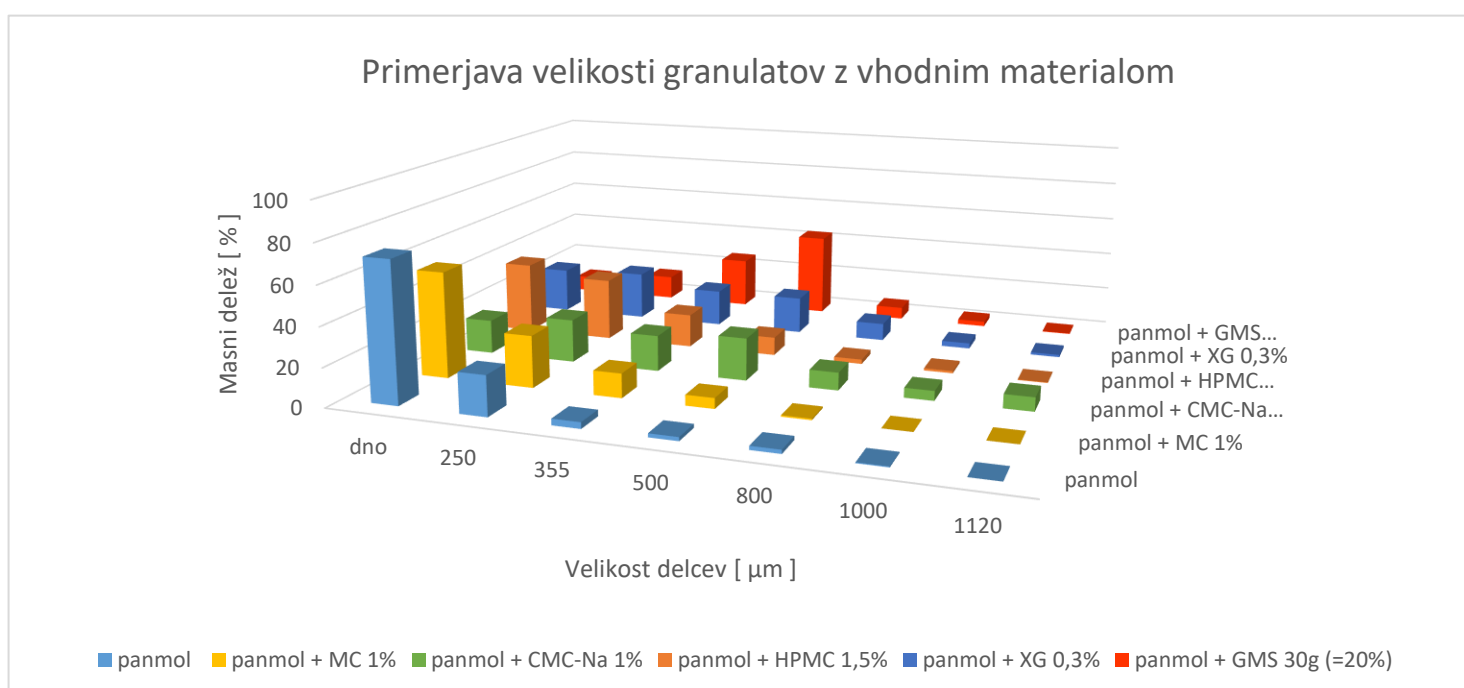
Ugotovili smo, da je vhodno snov možno granulirati tako z vodnimi raztopinami veziv kot z hidrofobnim vezivom. Granulacija je bila uspešna z vsemi izbranimi celuloznimi derivati, kot tudi s ksantanom, ki predstavlja bolj naravno alternativo.

4.1 Visokostrižna granulacija

Ugotovitve preliminarnih testov smo preizkusili z visokostrižno granulacijo in jih za Panmol® tudi potrdili. Na sliki 11 je predstavljen tipičen primer zrnca izdelanih z visokostrižno granulacijo. Visokostrižna granulacija je možna z vsemi izbranimi vezivi. Porazdelitev velikosti delcev v obliki Gaussove krivulje dobimo le z uporabo GMS, kar je prikazano na sliki 12. Predvidevamo, da je temu tako, ker med samim procesom ne dodajamo veziva in zaradi narave veziva ne moremo premočiti granulacijske zmesi. Tudi preostali rezultati sejalne analize so predstavljeni na sliki 12, iz katere je razvidno, da z uporabo vseh veziv dosežemo povečanje velikosti delcev. Pri poskusu, kjer smo uporabili CMC-Na, je prišlo do nastanka prevelikih zrn, porazdelitev velikosti je preširoka in tako smo CMC-Na označili kot manj ustrezno vezivo za uporabo pri visokostrižni granulaciji Panmola®. Podobno, a vseeno boljše porazdelitev velikosti dobimo z uporabo ksantana. Dosežemo primerljiv delež zrnca velikosti 500 µm hkrati pa manj zrnca velikosti ≥ 800 µm. Porazdelitev velikosti pri uporabi MC in HPMC sta primerljivi, vendar je porazdelitev pri uporabi HPMC boljše, saj dosežemo večji delež zrnca z velikosti 500 µm in 355 µm.



Slika 11: Zrnca Panmola® izdelana po metodi visokostrižne granulacije z uporabo HPMC.



Slika 12: Prikaz rezultatov sejalne analize granulatov izdelanih z visokostrižno granulacijo.

Z isto metodo smo poskušali granulirati tudi lecitin. Ta pa je zaradi svoje narave povzročal več problemov. Ugotovili smo, da je snov občutljiva na temperaturo in trenje, poleg tega pa se ob stiku z vodnimi raztopinami vede nepredvidljivo. Poskusi granulacije z vodnimi raztopinami veziv niso bili uspešni. Pri vseh procesih se lecitin prehitro omoči in skepi (slika 13), hkrati pa spremeni »pojavno obliko«. Kljub neuspešni HS granulaciji so kepice gnetljive, kar nam daje možnost granulacije po postopku ekstruzije in sferonizacije. Granulacija z GMS, kot lipofilnim vezivom, bi lahko bila bolj uspešna, vendar lecitin spremeni obliko preden bi se vso vezivo lahko stalilo.



Slika 13: Premočen lecitin

Proces visokostrižne granulacije je za Panmol® sprejemljiv in bi ga bilo možno tudi optimizirati, vendar za granulacijo lecitina ni ustrezen. Ker pa je želja podjetja izdelati tablete tako s posamezno snovjo kot zmesjo obeh, smo se odločili, da preizkusimo postopek granulacije tudi s tehnologijo z zvrtničenimi plastmi. Predvidevali smo, da je ta metoda bolj ustrezna, saj so sile striga in trenja manjše, hkrati pa je razprševanje raztopine veziva boljše v primerjavi z visokostrižno granulacijo. Tudi zrnca izdelana po postopku z zvrtničenimi plastmi imajo višjo poroznost, kar je pri nadaljnjem tabletiranju zaželeno.

Izbor veziv za granulacijo v zvrtničenih plasteh:

Zaradi same težavnosti, ki jo predstavlja granulacija s talinami v »fluid bed« komori in pomanjkanja ustrezne opreme, smo se odločili, da GMS kot vezivo izpustimo. Od celuloznih derivatov smo izbrali MC in HPMC; CMC-Na smo zaradi slabših rezultatov pri visokostrižni granulaciji izpustili. XG smo uporabili le za granulacijo s Panmolom®, z namenom, da preizkusimo, kako poteka proces z granulacijsko tekočino, ki ima zelo nizko koncentracijo veziva, a je hkrati bolj viskozna in ali bodo takšna zrnca ustrezna za tabletiranje.

4.2 Granulacija v zvrtničenih plasteh

Obrazložitev parametrov granulacije:

Omejitve granulacijskega postopka z metodo v zvrtničenih plasteh smo postavili na podlagi teoretičnih priporočil in praktičnih rezultatov testnih serij. Uporabili smo krajši interval med stresanjem filtrov, kot je priporočeno v literaturi (14) in s tem zagotovili pogostejše vključevanje prašnih delcev nazaj v sistem. Tlak razprševanja in hitrost dovajanja tekočine sta pri vseh poskusih konstanta, njuni vrednosti pa smo določili v predhodnih testnih serijah. Izkazalo se je, da so ob teh nastavitvah manjše izgube v smislu premočenja materiala, ki se zato lahko permanentno prilepi na

stene posode in ne vstopa več v proces granulacije. Hkrati so kapljice veziva razpršene na ustrezno širino (stožec ima ustrezen premer). S tem smo dosegli zadovoljivo območje omočenja, brez da bi ta segala na stene komore. Največja omejitev postopka pa je predstavljala temperatura produkta. Ta namreč ni smela preseči 35 °C, zaradi občutljivosti vhodnega materiala. V kolikor je ta za daljši čas preseгла temperaturo 36 °C, je produkt spremenil organoleptične lastnosti, postal je temno rumeno / oranžne barve z vonjem po zapečenem. Tako smo bili primorani postopek granulacije voditi pri nižjih temperaturah, kar je vplivalo na pojav delcev večjih frakcij in višjo vsebnost vlage v končnem produktu; kar posledično vpliva na izkoristek granulacije (tako celokupni kot uporabni). Panmolu®, lecitinu in njuni zmesi smo v 20% m/m deležu dodali MCC 101 z namenom izboljšanja porazdelitve velikosti delcev in ustreznosti granulata za tabletiranje, ter v nadaljnjih poskusih to tudi primerjali (oznake vzorcev z MCC 101 so: V5, V7 in V9).

4.2.1 Primerjava MC in HPMC 603

Pri prvih poskusih granulacije vzorcev smo izbrali granulacijsko tekočino z nizko viskoznostjo (Pharmacoat 603, 5% raztopina, teoretična viskoznost raztopine je 7,2 mPa · s) in visoko viskoznostjo (Metolose 60SH-4000, 0,5% raztopina, teoretična viskoznost raztopine je 1000 mPa · s). Z izbiro veziv tako različnih viskoznosti smo preverjali vpliv viskoznosti veziva na sam potek in kontrolo procesa, ter ugotovili, da med samim potekom granulacije ni večjih razlik, le ta, da je težje kontrolirati proces, če uporabljamo bolj viskozno vezivo. Z uporabo višje koncentrirane MC (1%, teoretična viskoznost 2000 mPa · s) pri eni izmed testnih serij smo potrdili, da je viskoznost 1000 mPa · s nekakšna meja za učinkovito kontrolo procesa.

Primerjava granulotov izdelanih z MC in HPMC je pokazala, da je porazdelitev velikosti delcev med vzorci primerljiva, kar je razvidno na sliki 14, ki prikazuje primerjavo vhodnih zmesi z granulati. Prav tako so za posamezni vzorec primerljivi, celokupni in uporabni izkoristek, ter pretočne lastnosti. Primer, ki glede na porazdelitev velikosti zrn izstopa je granulacija čistega Panmola®, tukaj se je HPMC (Pharmacoat 603) izkazala za boljše izbiro.

Razlika med granulati za posamezni vzorec, ki je več kot očitna, pa je končna vsebnost veziva v zrnih. Ta je pri zrnih izdelanih z HPMC v povprečju 2,87 m/m %; pri zrnih izdelanih z MC pa le 0,29 m/m % produkta. Zaradi tega, ker je HPMC manj viskozno vezivo, a vseeno višje koncentrirano smo med granulacijo vnesli večjo količino veziva, v primerjavi z MC. Ker so izdelana zrnca namenjena nadaljnjemu tabletiranju je ta lastnost pomembna. Vpliv razlike v vsebnosti veziva smo preverili s tabletiranjem izdelanih zrn. Ker smo želeli samo preveriti, ali lahko izdelana zrnca sploh stisnemo, granulatom nismo dodali nobenih pomožnih snovi, prav tako nismo spremljali posameznih nastavitvev in sprememb parametrov tabletirke. Iz zrn izdelanih z uporabo MC kompakto ni možno izdelati. Je pa kompakte možno izdelati iz zrn izdelanih z uporabo HPMC, a so ti kljub temu preveč krhki za avtomatsko izdelavo.

Zaradi tega razloga smo za nadaljnje poskuse uporabljali HPMC (Pharmacoat 606). Tip HPMC smo menjali zaradi boljšega razmerja med koncentracijo in viskoznostjo, ter zaradi boljše dostopnosti. Eksperimente smo nadaljevali z 8% in 10% raztopino HPMC, nabor vzorcev pa razširili še na lecitin in lecitin z dodano MCC 101.

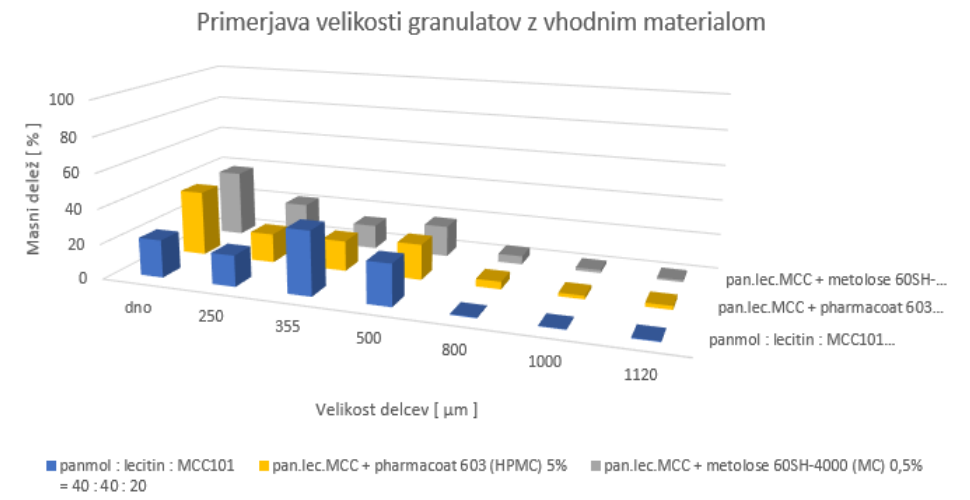
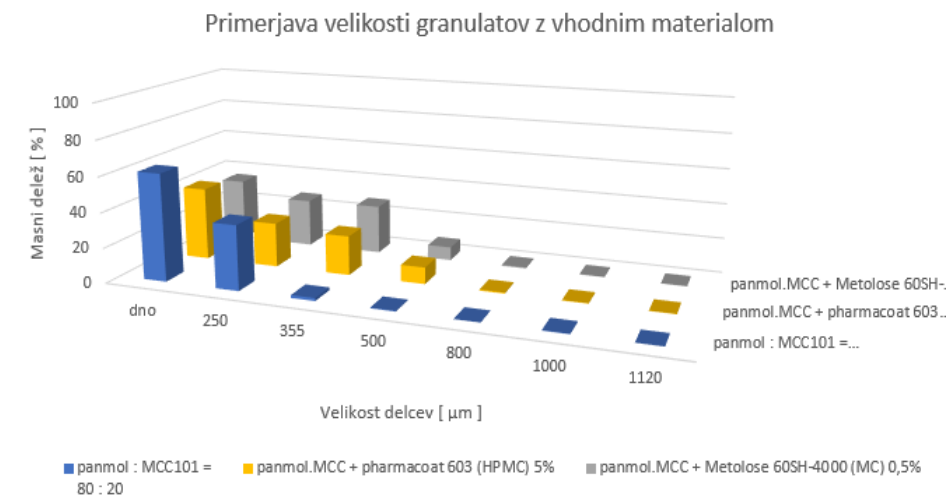
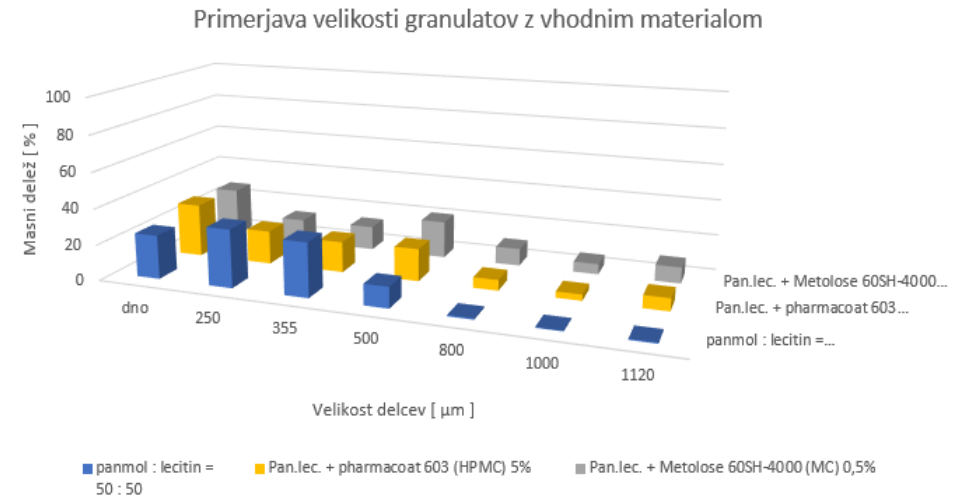
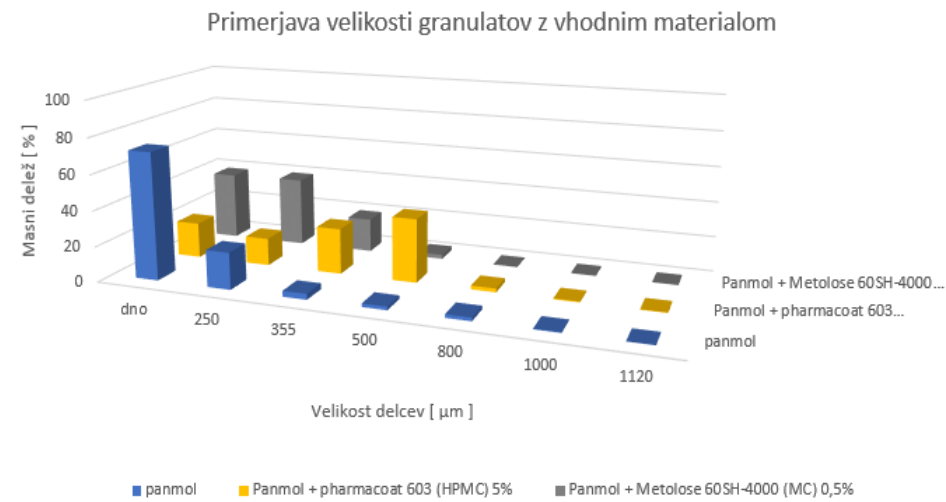
4.2.2 Primerjava granulatov izdelanih z 8% in 10% raztopino HPMC 606

4.2.2.1 Potek granulacije

Z razprševanjem veziva smo tudi tukaj pričeli, ko smo dosegli ustrezno zvrtničnost plasti. Začetna temperatura produkta se je gibala med 20 in 25 °C. Značilnega koraka temperiranja pred razprševanjem nismo definirali, niti ga nismo spremljali. Ker sta končni točki razprševanja in sušenja definirani pri nizki temperaturi, nismo želeli procesa rasti zrnca še skrajšati s tem, ko bi vhodno snov na začetku segrevali.

Granulacije vzorcev V4 in V5 so potekale najdaljši čas (prb. 1 - 1,5 h), granulacije vzorcev V8 in V9 pa najkrajši čas (prb. 30 - 40 min). Pri zmesi Panmola® in lecitina (V6 in V7) se nahajamo v sredinskem časovnem obdobju (prb. 30 min - 1 h). Opazili smo, da je granulacija z 10% raztopino veziva, pri V4 in V6 približno 20 min krajša, pri V5 in V7 pa 35 min krajša. Manj čas poteka tudi granulacija vzorcev V8 in V9, a je ta razlika le 10 min. Daljši čas granuliranja je potreben za vse vzorce, kjer je primešana MCC 101 (tj. V5, V7 in V9) in se granulacija opravi z 8% raztopino veziva. Pri granulaciji z 10% raztopino ni opazne razlike v času granulacije med vzorci z in brez MCC 101.

Opazili smo, da je granulacijo z 10% raztopino težje kontrolirati. Pojavi se nekakšen zamik v rasti delcev, kar pa je bilo pričakovano, saj je raztopina bolj viskozna. Podoben pojav smo opazili pri testnih granulacijah z MC, ki je imela visoko viskoznost. Pri vseh vzorcih smo uspeli izdelati zrnca, kar smo potrdili z mikroskopskimi slikami.



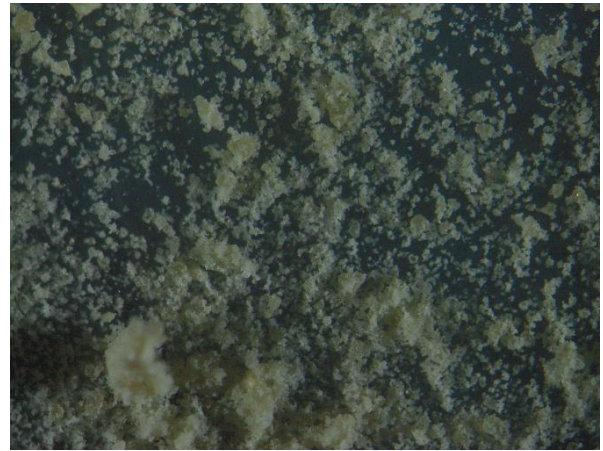
Slika 14: Grafi primerjave velikosti zrnč glede na vhodno zmes

4.2.2.2 Slike granulatov in opažanja

Izdelana zrnca smo pogledali pod mikroskopom in jih vizualno primerjali z vhodnimi snovmi (slika 15 in 16).



Slika 15: Vhodni material - Panmol®



Slika 16: Vhodni material - lecitin

Izdelana zrnca so imela tipično puhasto obliko oz. obliko kokice, kot je značilno za zrnca izdelana v zvrtničenih plasteh (slika 17).

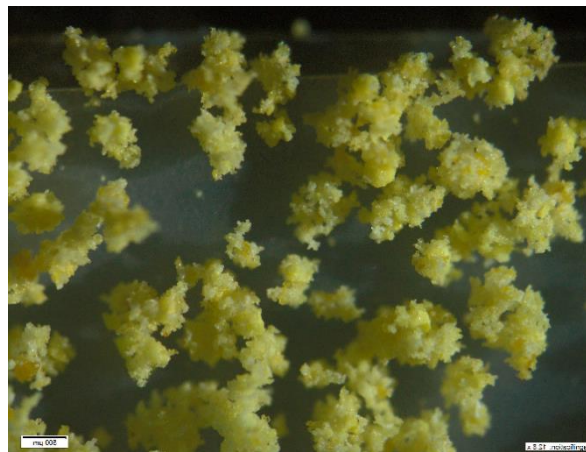


Slika 17: Zrnca izdelani v zvrtničenih plasteh

Ugotovili smo, da znotraj posameznih vzorcev ni bilo vidnejše razlike med zrnca pripravljenimi z 8% in 10% raztopino. So pa vidne razlike pri primerjavi V4 z V5 (slika 18 in 19) ; V6 z V7 in V8 z V9. Pri vzorcih kjer je bila dodana MCC 101, se na zrncah vidijo delci MCC kot dodaten »plašček« okoli zrnca.

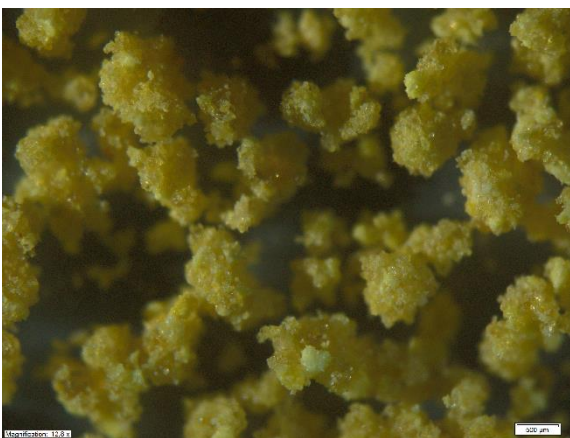


Slika 18: V4 granuliran z 8 % raztopino

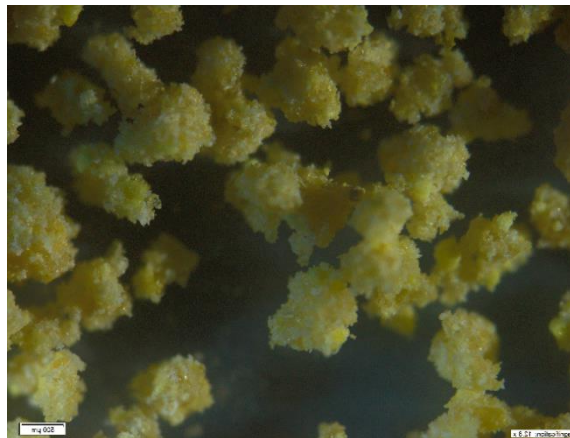


Slika 19: V5 granuliran z 10 % raztopino

Pri vzorcih V6 in V7 je poleg tega opazno še to, da so zrnca bolj sferičnih oblik, površina deluje bolj gladko (slika 20 in 21).

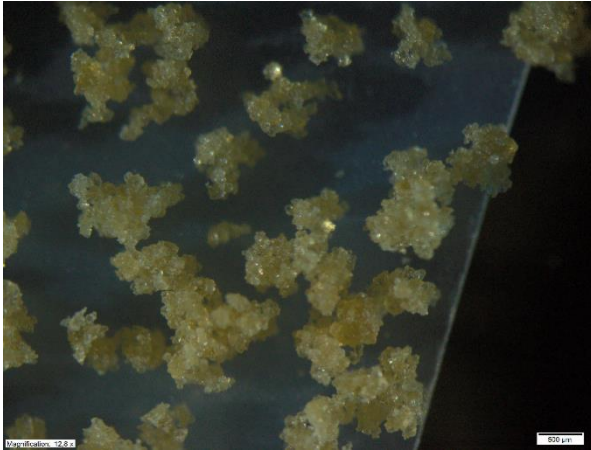


Slika 20: V6 granuliran z 8% raztopino

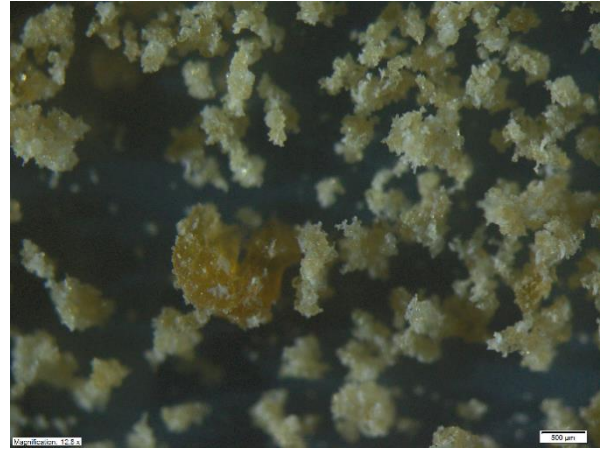


Slika 21: V7 granuliran z 8% raztopino

Lecitinski vzorci se med seboj na videz najmanj razlikujejo (slika 22 in 23). Ja pa že s prostim očesom možno zaslediti temnejše delce. Ti so se izkazali za precej večje delce lecitina (slika 24), za katere pa nismo uspeli dokazati ali gre za kristalne ali amorfne delce, ki so že prisotni v vhodnem materialu ali za delce, ki bi nastali tekom granulacije.



Slika 22: V8 granuliran z 8% raztopino



Slika 23: V9 granuliran z 8% raztopino



Slika 24: Delček lecitina.

4.2.2.3 Sejalna analiza in primerjava izkoristkov granulacije

Eden izmed razlogov za granuliranje je ta, da povečamo velikost delcev v primerjavi z vhodnim materialom. Pri vseh vzorcih smo uspeli povečati velikost delcev; ne glede na to ali smo uporabili 8% ali 10% raztopino veziva. Uspešnost posamezne granulacije smo vrednotili tudi z izračunom izkoristka celotnega procesa in izračunom uporabne frakcije, ki jo predstavljajo delci večji od 355 µm in manjši od 1 mm. Izkoristki so navedeni v preglednici VI. Ker pa so naši vzorci vsebovali tako posamezni snovi, kot njuno zmes, smo rezultate vrednotili v treh sklopih:

- (i) Vzorci, ki vsebujejo Panmol® (V4 in V5)
- (ii) Vzorci, ki vsebujejo zmes Panmola® in lecitina (V6 in V7)
- (iii) Vzorci, ki vsebujejo lecitin (V8 in V9)

Opomba: Med posamezno granulacijo smo vzorec v komori tudi vzorčili (ne da bi proces ustavljali). Vzorci niso bili znatni, a ker njihovo število ni bilo definirano, obstaja možnost, da se pokaže vpliv vzorčenja na izkoristke.

Preglednica VI: Celokupni in uporabni izkoristki posamezne granulacije

Vzorec (in frakcija)	Izkoristek
V4 + Ph.C606 8% (celokupni)	89,69%
V4 + Ph.C606 8% (uporabni)	61,78%
V4 + Ph.C606 10% (celokupni)	88,11%
V4 + Ph.C606 10% (uporabni)	66,68%
V5 + Ph.C606 8% (celokupni)	92,21%
V5 + Ph.C606 8% (uporabni)	65,91%
V5 + Ph.C606 10% (celokupni)	93,04%
V5 + Ph.C606 10% (uporabni)	67,72%
V6 + Ph.C606 8% (celokupni)	92,94%
V6 + Ph.C606 8% (uporabni)	65,06%
V6 + Ph.C606 10% (celokupni)	95,19%
V6 + Ph.C606 10% (uporabni)	70,84%
V7 + Ph.C606 8% (celokupni)	98,04%
V7 + Ph.C606 8% (uporabni)	72,12%
V7 + Ph.C606 10% (celokupni)	96,41%
V7 + Ph.C606 10% (uporabni)	62,96%
V8 + Ph.C606 8% (celokupni)	70,79%
V8 + Ph.C606 8% (uporabni)	61,54%
V8 + Ph.C606 10% (celokupni)	82,11%
V8 + Ph.C606 10% (uporabni)	68,38%
V9 + Ph.C606 8% (celokupni)	91,28%
V9 + Ph.C606 8% (uporabni)	66,51%
V9 + Ph.C606 10% (celokupni)	68,52%
V9 + Ph.C606 10% (uporabni)	42,66%

(i) Vzorci, ki vsebujejo Panmol® (V4 in V5)

Granulacija vzorcev V4 in V5 je potekala brez posebnosti. Tudi izkoristki so si znotraj posameznega vzorca primerljivi. Pri granulaciji V4 z 8% raztopino je uporabni izkoristek nekoliko manjši, a to pripisujemo človeški napaki, saj je bila to prva opravljena granulacija v seriji poskusov z uporabo Pharmacoata 606. Opazimo, da z dodatkom MCC 101 (tj. V5) povečamo izkoristke ne glede na uporabljeno raztopino. Na sliki 25 lahko vidimo primerjavo grafov sejalne analize vzorcev V4 in V5. Dobro je razvidno, da smo dosegli povečanje velikosti delcev v primerjavi z vhodnim vzorcem. Največji delež (celokupne in uporabne) frakcije predstavljajo delci velikosti med 500 in 800 µm. Sledijo jim delci velikosti med 355 in 500 µm. Najmanjši delež uporabne frakcije pa predstavljajo delci, ki so večji od 800 µm, a manjši od 1 mm. Iz rezultatov sejalne analize je razvidno, da kar 20 – 30% zrn ostaja manjših od 355 µm. Sklepamo, da je temu tako, ker je bilo proces treba zaključiti pri temperaturi produkta 30 °C. V kolikor bi lahko granulacijo vodili do višjih temperatur, bi se tudi delež delcev ustreznih velikosti povečal, neuporabna frakcija pa zmanjšala.

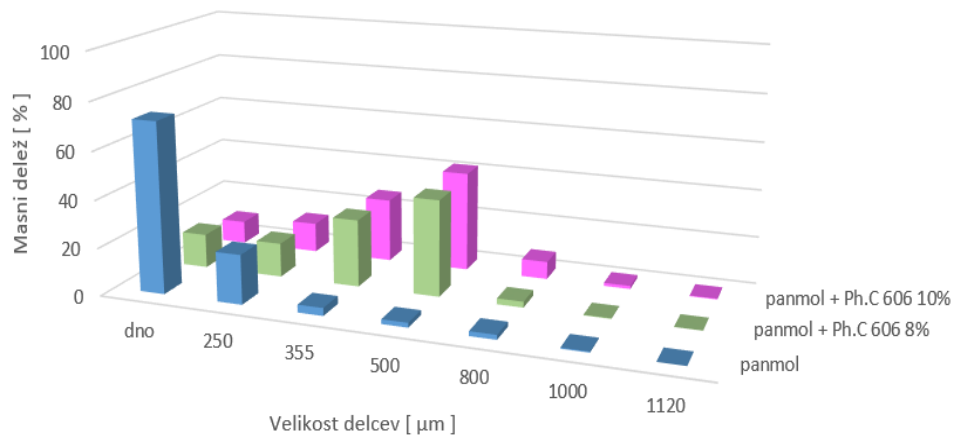
(i) Vzorci, ki vsebujejo zmes Panmola® in lecitina (V6 in V7)

Oba celokupna izkoristka granulacije vzorca V6 sta primerljiva, a pri granulaciji z 10% raztopino dobimo večjo uporabno frakcijo. Podobno situacijo vidimo (slika 26) pri vzorcu V7, le da je tukaj uporabna frakcija boljše zastopana pri granulaciji z 8% raztopino. Z dodatkom MCC 101 se celokupni izkoristki povečajo pri obeh vzorcih. Izkoristek uporabne frakcije pa se poveča le v primeru uporabe 8% raztopine. Predvidevamo, da je temu tako, ker je granulacija V7 z 10% raztopino potekala le 34 min, ker je verjetno prekratek časovni interval v katerem se lahko bolj viskozno vezivo enakomerno porazdeli po površju delcev in omogoči hitrejšo rast. To je še bolj razvidno na sliki 26, ki grafično prikazuje ta primer. Poleg kratkega časa granulacije pa sumimo na interakcijo lecitina in MCC 101, saj podoben trend zmanjšane uporabne frakcije pri uporabi 10% raztopine opazimo tudi v primeru vzorca V9. Tudi pri vzorcih V6 in V7 največji delež (celokupne in uporabne) frakcije predstavljajo delci velikosti med 500 in 800 µm.

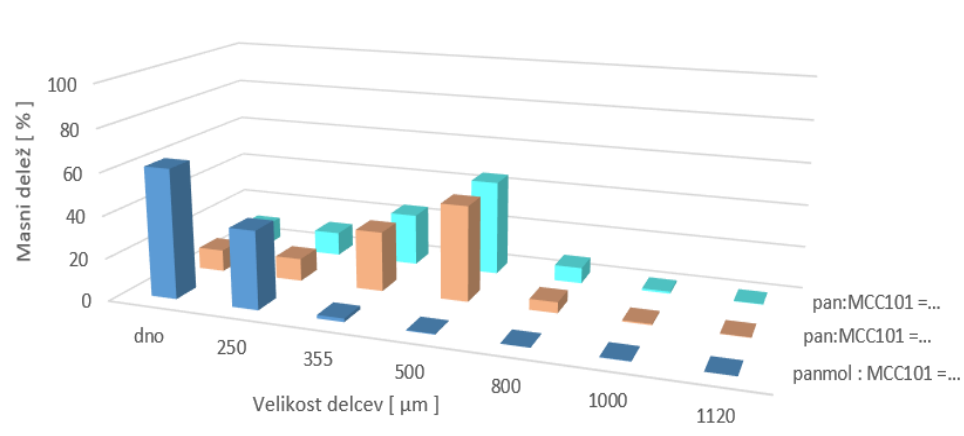
(i) Vzorci, ki vsebujejo lecitin (V8 in V9)

Glede na rezultate vzorca V3 pri visokostrižni granulaciji smo tudi pri granulaciji v zvrtničenih plasteh pričakovali, da proces ne bo uspešen. Izkazalo se je, da granulacijo sicer lahko izvedemo, vendar je ta zaenkrat še zelo nepredvidljiva. Pri granulaciji vzorca V8 daje uporaba 10% raztopine boljši izkoristek kot uporaba 8% raztopine, pri vzorcu V9 pa ravno obratno. Če pa pogledamo, kako dodatek MCC 101 vpliva na izkoristek, pa je razvidno, da se ta v primeru uporabe 8% raztopine izboljša, v primeru 10% raztopine pa poslabša. Tukaj predvidevamo, da gre za enak problem kot smo mu priča pri granulaciji vzorca V7. Ne sliki 27 je grafično predstavljena

Primerjava velikosti granulatov V4 z vhodnim materialom

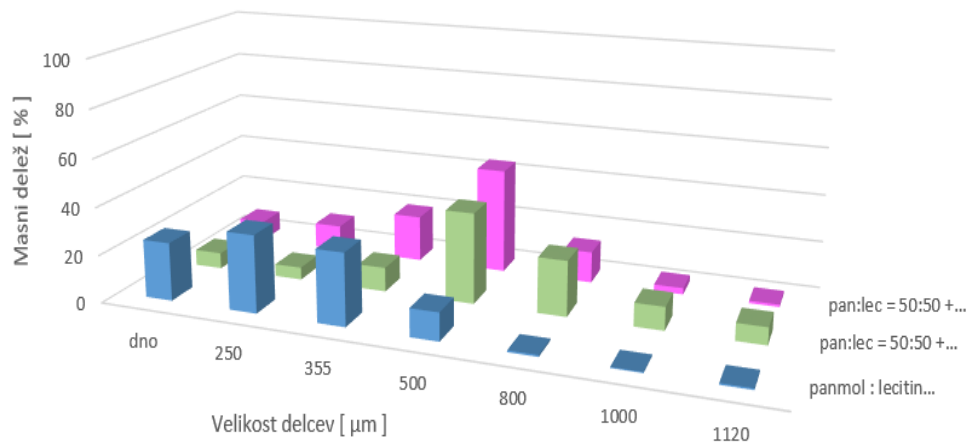


Primerjava velikosti granulatov V5 z vhodnim materialom



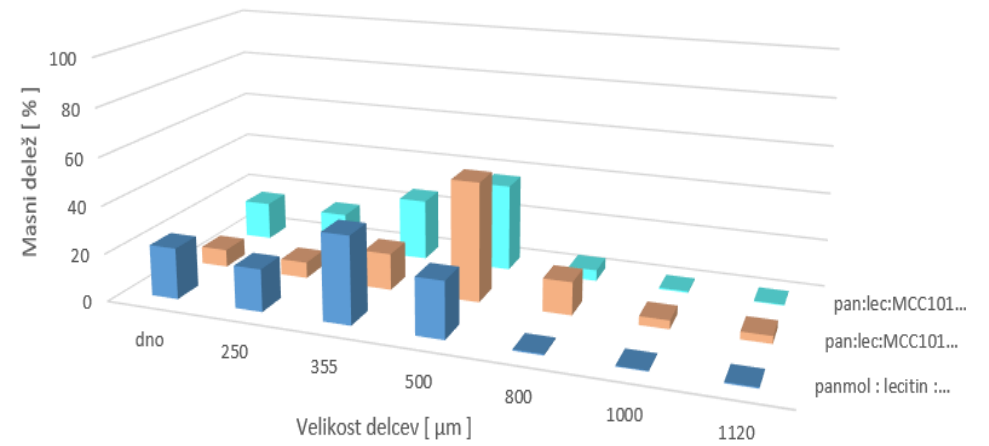
Slika 25: Primerjava grafov V4 in V5 ter sejalna analiza vzorcev

Primerjava velikosti granulatov V6 z vhodnim materialom



	dno	250	355	500	800	1000	1120
panmol : lecitin = 50 : 50	24,34	32,39	30,16	11,65	0,75	0,4	0,65
pan:lec = 50:50 + Ph.C 606 8%	6,71	5,21	10,15	37,9	23,14	9,72	7,2
pan:lec = 50:50 + Ph.C 606 10%	8,44	10,81	19,55	44,29	13,18	2,71	1,03

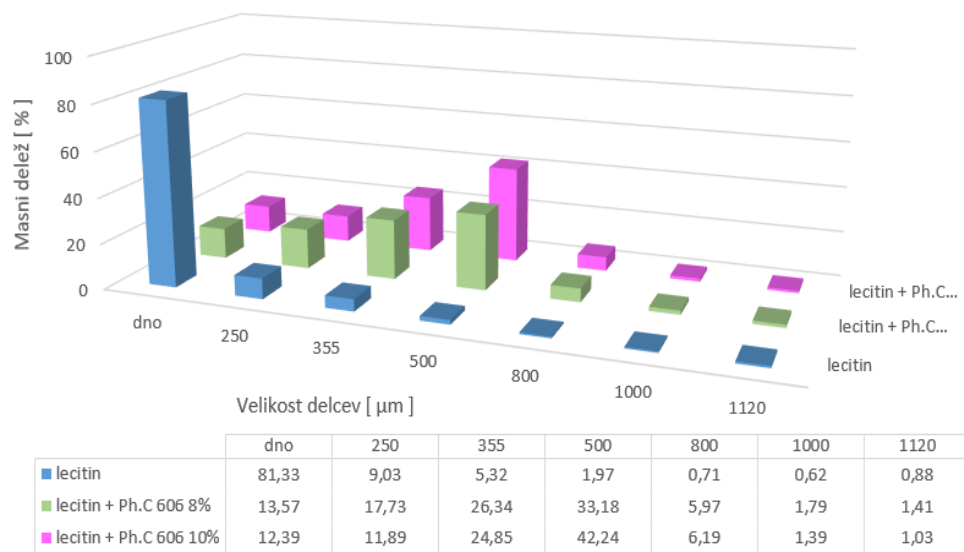
Primerjava velikosti granulatov V7 z vhodnim materialom



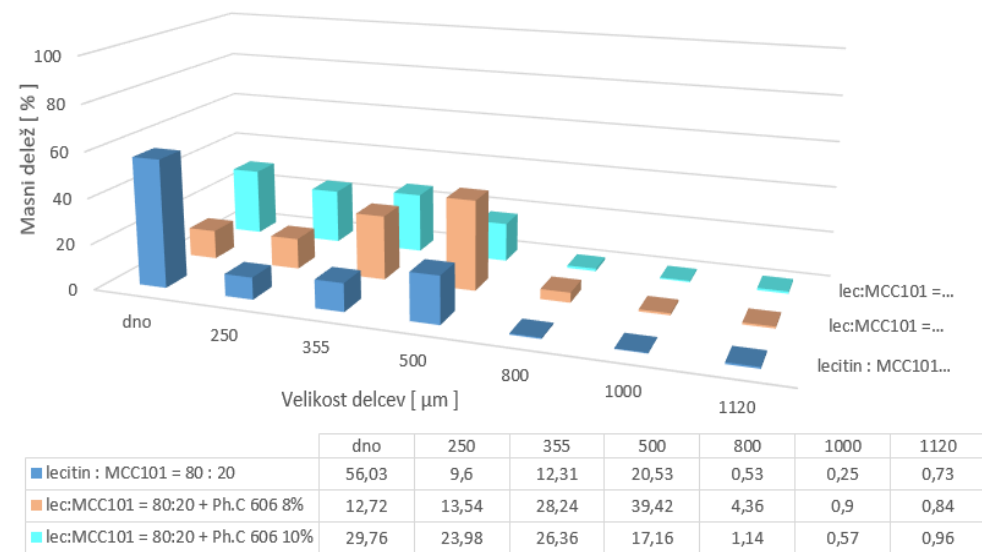
	dno	250	355	500	800	1000	1120
panmol : lecitin : MCC101 = 40 : 40 : 20	21,46	17,72	36,34	23,5	0,52	0,3	0,47
pan:lec:MCC101 = 40:40:20 + Ph.C 606 8%	7,41	6,74	15,4	49,99	13,74	3,61	3,14
pan:lec:MCC101 = 40:40:20 + Ph.C 606 10%	16,2	15,41	26	36,95	4,6	0,6	0,3

Slika 26: Primerjava grafov V6 in V7, ter sejalna analiza vzorcev.

Primerjava velikosti granulatov V8 z vhodnim materialom



Primerjava velikosti granulatov V9 z vhodnim materialom



Slika 27: primerjava grafov V8 in V9, ter sejalna analiza vzorcev.

granulacija lecitinskih vzorcev. Razvidno je, da pri granulaciji vzorca V9 z 10% raztopino ne dosežemo zadovoljivega povečanja delcev in tudi porazdelitev velikosti ni ustrezna. Tako smo, kljub izdelanim zrcnem, to granulacijo označili za neuspešno.

4.2.2.4 Pretočne lastnosti

HAUSNERJEVO RAZMERJE IN CARR-OV INDEKS

V preglednici VII so podane vrednosti HS in CI, ki ponazarjajo pretočne lastnosti. Cilj granuliranja je ta, da pretočne lastnosti izboljšamo v primerjavi z vhodnimi materiali. Tudi tukaj smo rezultate vrednotili v treh sklopih:

- (i) Vzorci, ki so vsebovali Panmol® (V4 in V5): Pri vseh vzorcih smo z granulacijo uspeli izboljšati pretočne lastnosti.
- (ii) Vzorci, ki so vsebovali zmes Panmola® in lecitina (V6 in V7): Zmes vsebuje vhodna materiala v enakem deležu, tako naj bi graulat izkazoval lastnosti, ki so boljše od obeh vhodnih snovi. Izboljšanje pretočnih lastnosti smo dosegli le pri V6 in V7, ki sta bila granulirana z 8% raztopino.
- (iii) Vzorci, ki so vsebovali lecitin (V8 in V9): Pretočne lastnosti smo z granulacijo uspeli izboljšati le vzorcu V8. Pri vzorcu V9 ni prišlo do signifikanthih sprememb v HS in CI.

Kljub določenim izboljšavam pretočnih lastnosti pa so te izboljšave le relativne, saj jih primerjamo z vhodnimi materiali. Ko rezultate HS in CI vrednotimo po farmakopejski tabeli, ugotovimo, da so pretočne lastnosti še vedno slabe ali (v primeru lecitina) celo, zelo slabe. Vzorec, ki pa izkazuje sprejemljive pretočne lastnosti, pa je V5, ki je bil granuliran z 8% raztopino.

PRETOČNI ČAS IN NASIPNI KOT

Tudi rezultati pretočnega časa in nasipnega kota so predstavljeni v preglednici VII. Ker nobeden od vhodnih materialov ni stekel skozi lij, je bil kakšen koli pretočni čas granulotov smatran za izboljšavo. Vendar pa tudi te izboljšave nismo dosegli pri V6 in V7 granuliranih z 10% raztopino ter pri V8 in V9 (8 in 10% raztopina). Nasipni koti vzorcev, ki tudi tečejo, nakazujejo na zmerne ali celo dobre pretočne lastnosti. Iz tega lahko sklepamo, da je granulatom treba dodati drsilo, da izboljšamo pretočni čas oz. omogočimo pretok skozi lij. Ugotovili smo, da sta pretočni čas in nasipni kot znotraj vzorcev V4 in V5 podobna. Med nasipnim kotom V4 in V5 je minimalna razlika in le malo izboljšanje pretočnega časa. Iz tega sklepamo, da dodatek MCC 101 ni občutno izboljšal pretočnih lastnosti pri vzorcih s Panmolom®. Tudi pri vzorcih V6 in V7 lahko zasledimo podoben trend, razviden pa je tudi vpliv granulacije z 10% raztopino. Ker vzorca V8 in V9 pod danimi pogoji nista tekla, je vrednotenje nemogoče.

Preglednica VII: Rezultati pretočnih lastnosti granulatov in vhodnih snovi.

Vzorec	Nasipni V_n [mL]	Zbiti V_z [mL]	Nasipna gostota [g / mL]	Zbita gostota [g / mL]	HS	CI	Pretočni čas [s]	Nasipni kot [°]
Panmol	40,7	24	0,492	0,833	1,69	69,31	∞	/
Lecitin	47	34	0,426	0,588	1,38	38,03	∞	/
V4 + Ph.C606 8%	69,67	54	0,287	0,370	1,29	28,92	16,59 – 18,04	34,72
V4 + Ph.C606 10%	76	56,67	0,263	0,353	1,34	34,22	19,67	35,73
V5 + Ph.C606 8%	92,33	72,83	0,217	0,275	1,27	21,09	23,23	37,16
V5 + Ph.C606 10%	88	66,67	0,227	0,300	1,32	32,16	21,02 – 24,29	37,62
V6 + Ph.C606 8%	65,67	50,67	0,305	0,395	1,30	29,51	25,04 – 27,28	35,05
V6 + Ph.C606 10%	71,67	53	0,279	0,377	1,35	35,13	∞	/
V7 + Ph.C606 8%	70	54,66	0,286	0,366	1,28	27,97	27,29 – 29,49	33,75
V7 + Ph.C606 10%	76,67	54,66	0,261	0,366	1,40	40,23	∞	/
V8 + Ph.C606 8%	68,67	52,67	0,291	0,379	1,30	30,24	∞	/
V8 + Ph.C606 10%	72,67	54	0,275	0,370	1,35	34,55	∞	/
V9 + Ph.C606 8%	88	65	0,227	0,308	1,36	35,68	∞	/
V9 + Ph.C606 10%	71,67	52	0,279	0,385	1,38	37,99	∞	/

DINAMIČNI KOT IN ANALIZA S PROGRAMOM DURM022

Rezultati analize dinamičnega kota, spremembe napolnjenosti bobna ob gibanju in razgibanosti klanca ob gibanju so predstavljeni v preglednici VIII. Kot pri vrednotenju drugih pretočnih lastnosti smo tudi tukaj rezultate vrednotili v treh sklopih. Posamezne vzorce smo primerjali z rezultati meritev pelet kot materiala z idealnimi pretočnimi lastnostmi in vhodno snovjo, ki pa nima dobrih pretočnih lastnosti. Rezultate smo tudi primerjali z rezultati pridobljenimi z meritvami nasipnega kota in pretočnih lastnosti po klasičnih metodah. Glede na vhodni snovi smo pri vseh vzorcih z granuliranjem dosegli izboljšanje.

Preglednica VIII: Rezultati analize dinamičnega kota, spremembe napolnjenosti bobna ob gibanju in razgibanosti klanca ob gibanju.

Vzorec	D50 [°]	Sprememba napolnjenosti bobna ob gibanju	Razgibanost »klanca«/ mejna površina granulat/zrak
Pelete 500 µm (standard)	28,97	0,01069712	1,06885226
Panmol	87,17	0,10859216	1,36690979
Lecitin	79,23	0,10970796	1,32335259
V4 + Ph.C606 8%	49,57	0,023183321	1,122523628
V4 + Ph.C606 10%	47,56	0,025808506	1,149636449
V5 + Ph.C606 8%	48,30	0,026828144	1,139203573
V5 + Ph.C606 10%	47,06	0,029439297	1,150989744
V6 + Ph.C606 8%	47,91	0,021152323	1,191478972
V6 + Ph.C606 10%	57,76	0,022707424	1,252387968
V7 + Ph.C606 8%	50,74	0,019212323	1,199109818
V7 + Ph.C606 10%	61,56	0,021733696	1,279935915
V8 + Ph.C606 8%	69,25	0,026254163	1,212069688
V8 + Ph.C606 10%	63,63	0,023407834	1,172623707
V9 + Ph.C606 8%	70,07	0,030342119	1,277715586
V9 + Ph.C606 10%	71,08	0,027508839	1,233449426

(i) Vzorci, ki so vsebovali Panmol® (V4 in V5)

Vzorci V4 in V5 imajo primerljivi dinamični kot, prav tako so rezultati spremembe volumna in razgibanosti klanca dovolj podobni, da lahko trdimo, da med njima ni signifikantnih razlik (ne glede na uporabo 8 ali 10% raztopine). V primerjavi z negranuliranim Panmolom® smo izboljšali povprečni dinamični kot za 38,6°. Tudi razgibanost klanca ob gibanju je le 6,71% slabša od tiste pri peletah, kar potrjuje izboljšavo. Primerjava z rezultati prejšnjih analiz je pokazala, da se dognanja o pretočnosti skladajo.

(ii) Vzorci, ki so vsebovali zmes Panmola® in lecitina (V6 in V7)

Vzorca V6 in V7, ki sta bila granulirana z 10% raztopino, imata slabši dinamični kot v primerjavi z V6 in V7, ki sta bila granulirana z 8% raztopino. Prav tako so rezultati pokazali, da z dodatkom MCC101 ne izboljšamo dinamičnega kota zmesi. Zanimivo pa z dodatkom MCC101 zmanjšamo spremembo napolnjenosti bobna med gibanjem, kar je pokazatelj boljših pretočnih lastnosti. Razgibanost klanca je za približno 15% slabša kot pri peletah. Z metodo smo pridobili rezultate o pretočnosti tudi za vzorce, ki pri prejšnji analizi niso tekli (V6 in V7, granulirana z 10% raztopino). Kot pričakovano smo z analizo dinamičnih lastnosti le potrdili rezultate prejšnje analize: tj. V6 in V7 granulirana z 8% raztopino imata boljše pretočne lastnosti.

(iii) Vzorci, ki so vsebovali lecitin (V8 in V9)

Pri V8 dosežemo pri granulaciji z 10% raztopino izboljšanje dinamičnega kota in manjšo razgibanost klanca pri gibanju. Pri V9 takšnega izboljšanja ne opazimo. Tudi tukaj dodatek MCC101 poslabša dinamični kot, prav tako se napolnjenost bobna ob gibanju poslabša, kar je pokazatelj slabših pretočnih lastnosti.

4.2.2.5 Ustreznost za tabletiranje

Želeli smo preveriti, ali je izdelan granulat ustrezen za tabletiranje, tako smo za tabletiranje uporabili celotno in ne samo »uporabno« frakcijo. Kljub temu, da so bili prisotni delci neustreznih velikosti in granulatom nismo dodajali pomožnih snovi, smo uspeli izdelati kompakte. Kot smo pričakovali, pa noben samostojen granulat ni popolnoma ustrezen za tabletiranje, a so nekateri vseeno bolj ustrezni za tabletiranje kot drugi. Kot pričakovano so bili granulati Panmola® najbolj ustrezni (slika 28), presenetljivo pa se je slabo odrezala zmes Panmola® in lecitina (slika 29).



Slika 28: Tablete izdelane iz granulata V4.



Slika 29: Kompakti izdelani iz granulata V6.

Med postopkom smo naleteli na tipične tehnološke probleme, kot so: nizka trdnost tablet, adhezija na pečate, »capping« in povečano trenje ob stenah matrice pri izmetu.

Prvi tehnološki problem, ki smo ga opazili, je ta, da polnjenje matrice ni potekalo dovolj hitro in učinkovito. Tako smo morali hitrost tabletiranja upočasniti na približno 17 tablet / min, kar pa je zelo počasi v primerjavi z zmožnostmi tabletirke tj. 100 tablet / min (2). Tudi ob počasnem tabletiranju pa se matrica ni enakomerno polnila, saj tablete vzorcev V6 in V7, ter V9 granuliran z 8% raztopino ne ustrezajo testu enakomernosti mase – poglavje 2.9.5 (21), rezultati so podani v preglednici IX. Tako smo ponovno potrdili, da je treba granulatom dodati drsilo za izboljšanje pretočnih lastnosti. Ta potreba je še posebej očitna pri lecitinskih vzorcih (V8 in V9),

Preglednica IX: podatki o zmesi za tabletiranje in izdelanih kompaktilih.

Vzorec	Nastavitev zg. pečata [mm]	Povprečna sila stiskanja [kN]	Vsebnost vlage v granulatu [%]	Vsebnost veziva v granulatu [%]	Povprečna trdnost [N]	Povprečna masa [mg]	Ustreznost Ph.Eur 2.9.5	Krušljivost [%]
V4 + Ph.C606 8%	17,3	13,67	4,35	10,71	21,66	213,79	Da	0,002
V4 + Ph.C606 10%	17,9	13,16	3,37	10,25	19,92	181,59	Da	0,002
V5 + Ph.C606 8%	18,6	11,20	3,96	14,26	23,74	141,5	Da	0,001
V5 + Ph.C606 10%	18,65	14,25	3,97	10,75	22,95	145,99	Da	0,002
V6 + Ph.C606 8%	17,4	7,70	4,14	6,28	20,14	147,45	Ne	/
V6 + Ph.C606 10%	18,3	1,61	3,11	6,68	/	139,52	Ne	/
V7 + Ph.C606 8%	17,9	7,37	3,94	7,03	24,61	134,19	Ne	0,002
V7 + Ph.C606 10%	18,05	1,13	2,81	6,06	24,27	111,61	Ne	/
V8 + Ph.C606 8%	16,6	7,78	2,58	4,82	18,51	185,16	Da	0,002
V8 + Ph.C606 10%	16,5	9,85	2,06	5,97	22,62	186,44	Da	0,002
V9 + Ph.C606 8%	18,3	0,4	2,47	7,07	/	79,82	Ne	/
V9 + Ph.C606 10%	18,3	8,84	2,06	4,32	22,4	126,96	da	0,002

saj smo za uspešno polnjenje v matrico morali izvesti še dodatno modifikacijo – polnilni čevlji je bil napolnjen samo do polovice. Ta modifikacija na industrijskem nivoju ni izvedljiva.

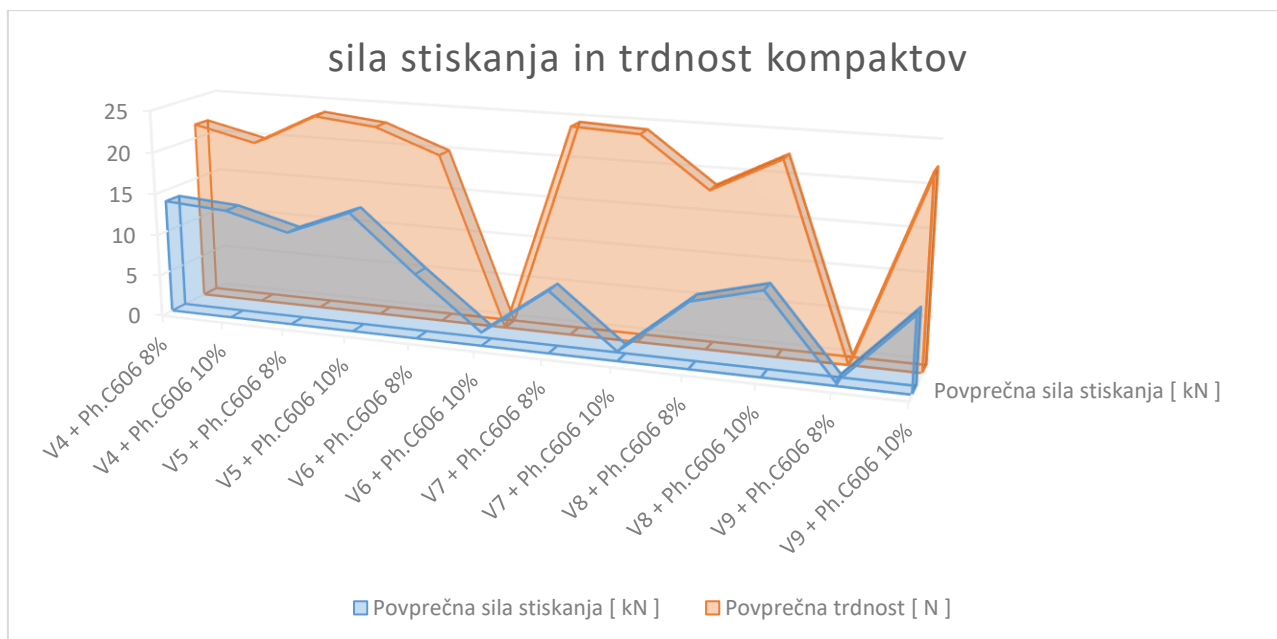
Naslednji tehnološki problem, ki ga je treba poudariti, je bilo lepljenje na pečate in »capping«. Problem je manj opazen pri vzorcih V4 in V5, bolj izražen pri vzorcih zmesi (V6 in V7), pri lecitinskih vzorcih (V8 in V9) pa tako očiten, da lahko na tabletah vidimo konkavno zgornjo plast, kar je prikazano na sliki 30.



Slika 30: Zgodnja stran tablete z konkavno površino (levo) in spodnja stran tablete (desno).

Fenomen lepljenja na pečate je sicer povezan z vsebnostjo vlage, a nanj najbolj vpliva hitrost tabletiranja (17). Kot se je izkazalo je tabetiranje 17 tablet / min za V6, V7, V8 in V9 še vedno prehitro. Problem bi lahko ustrezno rešili z prilagoditvijo hitrosti tabetiranja, kontrolo vsebnosti vlage v zmesi za tabletiranje, ki naj nebi preseгла 3,3% in seveda z dodatkom antiandhezivne pomožne snovi (magnezijev stearat, škrob in smukec) (2,17). Splošne izkušnje pravijo, da če je osnovni material nagnjen h »cappingu«, bodo tudi zrnca tega materiala izkazovala isto težavo (2). Iz tega lahko sklepamo, da bi na pojav »cappinga« morali biti pozorni tudi, če bi se odločili za direktno tabetiranje.

Ko tableto stisnemo z določeno silo, pričakujemo, da se bo to odražalo tudi v njeni trdnosti. Takšen trend smo uspeli le grobo nakazati (slika 31), a bi za dokaz te trditve potrebovali večje število ustreznih ponovitev stiskanja posameznega vzorca.



Slika 31: Poskus slikovne ponazoritve povezave med silo stiskanja in trdnostjo.

Na samo trdnost tablete vplivata tudi vsebnost vlage v zmesi za tabletiranje (v našem primeru vlažnost granulata) in vsebnost veziva. Iz preglednice IX je razvidno:

- Pri vseh vzorcih, razen V6 in V9, smo uspeli potrditi, da z višjo vsebnostjo veziva pri granulaciji dobimo tablete z večjo trdnostjo.
- Sklepali smo, da bomo za vzorce, ki so vsebovali dodano MCC 101, porabili več granulacijske tekočine (posledično vnesli več veziva) in to tudi potrdili. Odstopanja se pojavijo pri uporabi 10 % raztopine in pri lecitinskih vzorcih zaradi otežene kontrole granulacije.
- Pri vzorcih, ki vsebujejo Panmol® in tistih, ki vsebujejo zmes, smo opazili, da dodatek MCC 101 pozitivno vpliva na trdnost izdelanih tablet, kar smo predvidevali.
- Rezultati nakazujejo, da višja vsebnost vlage v posameznem vzorcu pozitivno vpliva na trdnost tablete. Iz te trditve pa moramo izvzeti lecitinske vzorce, kjer takšne povezave nismo uspeli dokazati.

Tehnološki problem, ki je izražen le pri lecitinskih vzorcih, pa je trenje ob steno matrice ob izmetu. Trenje je tolikšno, da mu delci podležejo in spremenijo barvo (slika 32) in predvidevamo, da tudi strukturo. Spremembe so zelo podobne tistim, ki smo jim bili priča pri visokostrižni granulaciji, ko se je zaradi prevelike strižne obremenitve lecitin »prilepil« na dno posode. Problem bi lahko odpravili z dodatkom lubrikanta (npr. magnezijev stearat), ki zmanjša trenje med kompakto in steno matrice.



Slika 32: Kompakti lecitinskih vzorcev.

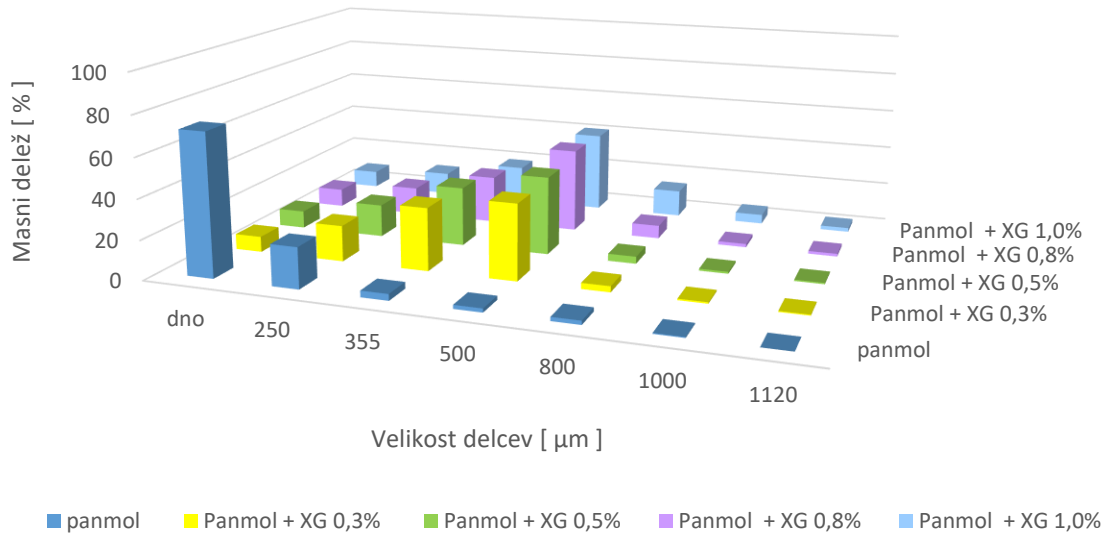
Kljub temu, da vsi kompakti niso zadoščali pogojem za »naziv« tableta, smo jim vseeno preverili še krušljivost. Rezultati (v preglednici IX) nakazujejo na to, da je kljub nizki trdnosti tudi krušljivost nizka, kar bi lahko nakazovalo na elastične in plastične lastnosti materiala. Testa krušljivosti nismo izvedli na kompaktnih, ki so se ob testu trdnosti sploščili ali pa so imeli preveč izražen učinek »cappinga«.

Ker smo s tabletiranjem želeli le preveriti ustreznost za tabletiranje in izbrati granulato z največjim potencialom za nadaljnje modifikacije, nismo opravljali testa razpadnosti.

4.2.3 FBD granulacija s ksantan gumi-jem kot bolj naravno alternativo

Pri granulaciji s ksantanom smo dokazali, da z višanjem koncentracije raztopine krajšamo čas procesa. Z uporabo višje koncentrirane raztopine vnesemo v zrnca tudi več veziva, a le do 1% raztopine. Pri uporabi 1% raztopine je kontrola procesa otežena in postopek je bilo treba predčasno zaključiti. Iz slike 32 je razvidno, da z uporabo vseh raztopin dosežemo povečanje delcev in da se frakcija delcev $> 800 \mu\text{m}$ in $< 1,0 \text{ mm}$ povečuje skupaj z uporabo bolj koncentrirane raztopine. Po pregledu in izračunu izkoristkov ugotovimo, da je granulacija z 0,5% raztopino ksantana najbolj uspešna, tudi uporabni izkoristek je tukaj največji. Rezultati so predstavljeni v preglednici X. Celokupni izkoristki procesov so sicer nižji od tistih pri uporabi Pharmacoata, a so uporabni izkoristki primerljivi. Zrncam smo preverili tudi pretočne lastnosti in ugotovili, da so po farmakopejskem vrednotenju le te zmerne. Potrjujemo, da v kolikor bi si želeli izdelati granulato z bolj naravno alternativo veziva, je to mogoče doseči z uporabo raztopine ksantana, najbolje z 0,5% koncentracijo. Ker smo z uporabo 0,8% raztopine vnesli največ veziva, smo iz izdelanih zrnec poskusili izdelati tablete (slika 33). Tablete so primerljive s tistimi, ki vsebujejo HPMC, a kompakti ne ustrezajo testu enakomernosti mase, imajo nižjo trdnost in so bolj krušljivi.

Primerjava velikosti granulatov z vhodnim materialom



Slika 32: Prikaz rezultatov sejalne analize granulatov izdelanih z uporabo ksantana.

Preglednica X: Celokupni in uporabni izkoristki granulacije s raztopinami ksantana.

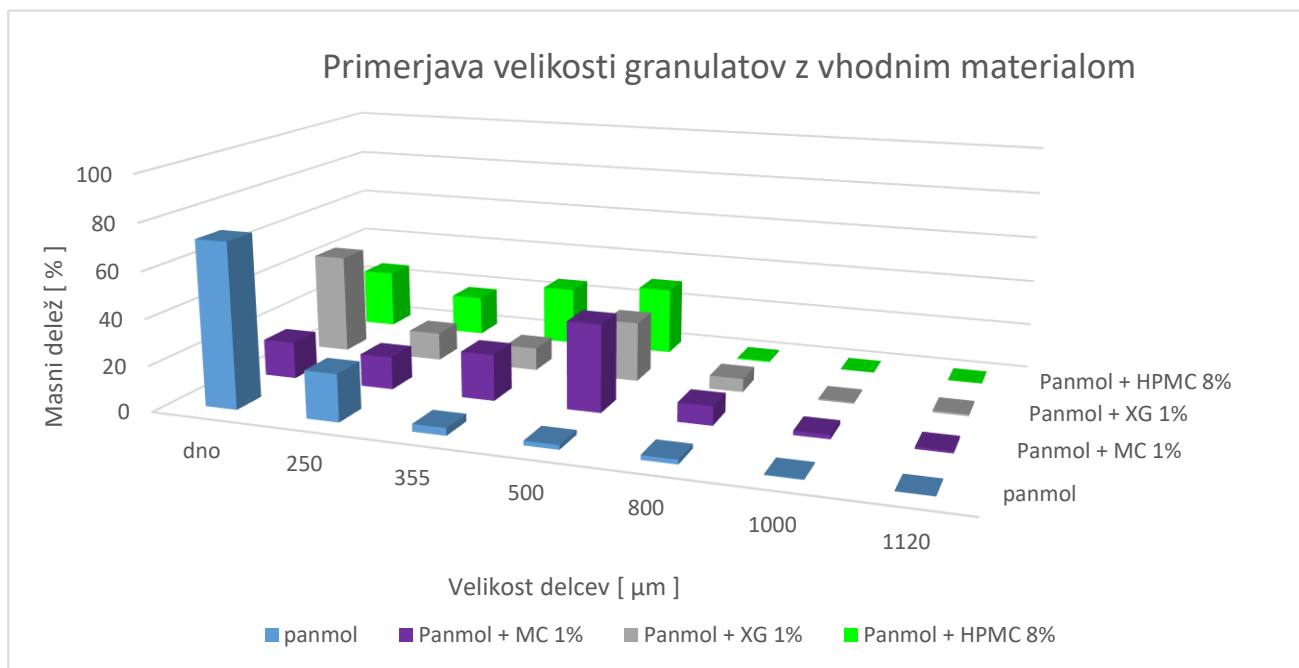
Vzorec	izkoristek
V4 + XG 0,3% (celokupni)	85,34%
V4 + XG 0,3% (uporabni)	62,23%
V4 + XG 0,5% (celokupni)	88,65%
V4 + XG 0,5% (uporabni)	64,76%
V4 + XG 0,8% (celokupni)	84,29%
V4 + XG 0,8% (uporabni)	61,94%
V4 + XG 1,0% (celokupni)	84,13%
V4 + XG 1,0% (uporabni)	61,74%



Slika 33: Tablete izdelane iz granulata V4 granuliran z 0, % XG.

4.3 Oscilirajoča granulacija

Na željo podjetja smo preverili, ali je mogoče uspešno granulacijo izvesti tudi z najbolj enostavno metodo oz. opremo. S poskusi smo ugotovili, da je uspešno granulacijo možno izvesti na oscilirajočem granulirniku z raztopinami: 1% XG, 1% MC in 8% HPMC (Pharmacoat 606). Rezultati sejalne analize in porazdelitev delcev je predstavljena na sliki 34. Tudi tukaj se pokaže neugoden učinek 1% XG, raztopina je bila preveč viskozna za uspešno razprševanje na izhodni prašek. Kot smo pričakovali pa HPMC in MC dajeta dobre rezultate.



Slika 34: Prikaz rezultatov sejalne analize granulatov izdelanih z oscilirajočo granulacijo.

5 SKLEP

V okviru magistrske naloge smo glede granulacije prišli do naslednjih zaključkov:

- Granulacija Panmola® je mogoča tako z vodnimi raztopinami celuloznih derivatov kot s ksantan gumijem. Granulacija je prav tako možna z lipofilnim vezivom, glicerol monostearatom (GMS)
- Visokostrižna granulacija je mogoča za Panmol®, a je neuspešna pri samem lecitinu.
- Visokostrižna granulacija ni optimalna za granulacijo testiranih snovi, saj je material podvržen preveliki mehanski obremenitvi (strižne sile) in višjim temperaturam med procesom, kar lahko negativno vpliva na vsebnost vitaminov.
- Granulacija v zvrtničenih plasteh je mogoča za obe posamezni snovi, njuni zmesi in vzorce, ki smo jim dodali MCC 101.
- Proces granulacije je najlažje kontrolirati, če uporabljamo veziva nizkih viskoznosti.
- Prenizka koncentracija veziva v granulacijski tekočini podaljša proces granulacije.
- Oscilirajoča granulacija lahko služi kot enostavnejša alternativa za granulacijo Panmola®.

Zavedati se moramo, da so sklepi postavljeni glede na uporabljene praške in izbrana veziva. Dopuščamo možnost, da se ob drugačni izbiri veziv snovi in zmesi med procesom obnašajo drugače.

Ugotovili smo, da dodatek MCC 101 izboljša pretočne lastnosti le v primeru dodatka k Panmolu®, kar je bilo proti pričakovanjem. So pa v skladu s pričakovanji kompakti izdelani z dodatkom MCC bolj trdni.

Po pregledu in primerjavi rezultatov lahko sklepamo, da so vzorci s Panmolom® najbolj ustrezni za tabletiranje, od tega je dodatek MCC 101 ugodno vplival na pretočne lastnosti in povečal ustreznost za tabletiranje. Kljub temu, samostojen granulat ni primeren za tabletiranje.

Granulacija lecitina v zvrtničenih plasteh je sicer bila uspešna, a je snov zaradi svoje narave bolj primerna z granulacijo z metodo izstiskanja in krogličjenja. Raziskave v tej smeri že tečejo.

Kot smo predvidevali, je granulacija v zvrtničenih plasteh možna tudi s ksantanom. Ugotovili smo, da je optimalna koncentracija veziva 0,5 – 0,8%, saj s tem dosežemo viskoznost, pri kateri je proces lažje kontrolirati. Hkrati smo dokazali, da je kljub nizki vsebnosti veziva takšen granulat ustrezen za tabletiranje z verjetno minimalnimi popravki.

Po pregledu celotnega dela, načina izvajanja poskusov in rezultatov predlagamo naslednje modifikacije oz. izboljšave pri nadaljnjih poskusih ali možnih ponovitvah:

- Pred granulacijo bi bilo treba vhodni material presejati. Predlagamo velikosti sit 355 μm ali 500 μm , z namenom da razbijemo slučajne skupke in odstranimo možne zaostanke lupinic kvinoje pri uporabi Panmola®
- Definirati, spremljati in preizkusiti bi bilo potrebno vpliv faze temperiranja
- Definirati število vzorčenj med procesom
- Treba bi bilo preveriti vpliv procesa (in temperature) na vsebnost vitaminov.
- Pred tabletiranjem bi bilo treba granulato sejati in uporabiti samo uporabno frakcijo
- Uporabno frakcijo bi lahko razdelili na večje in manjše delce, ter preizkusili vpliv velikosti delcev na tabletiranje
- Treba bi bilo preizkusiti uporabo večjih / širših pechatov pri tabletiranju
- Definirati bi bilo treba vpliv vsebnosti izbranega veziva in vsebnosti vlage na lastnosti kompakto
- Pri tabletiranju bi bilo treba istim vzorcem dodati še ustrezne pomožne snovi in definirati njihov vpliv in izboljšanje v primerjavi s samim granulatom.

Zanimivo bi bilo preizkusiti še druga naravna veziva, ter jih primerjati s polsintezni. Predvidevamo, da bo uporabljenost in zaželenost takšnih snovi med uporabniki glede na globalni trend veganstva čedalje večja.

6 LITERATURA

1. PARIKH, Dilip M. (ed.3). *Handbook of pharmaceutical granulation technology*. CRC Press, 2010.
2. AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin MG (ed.). *Aulton's Pharmaceutics E-Book: The Design and Manufacture of Medicines*. Elsevier Health Sciences, 2017.
3. IVESON, Simon M., et al. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder technology*, 2001, 117.1-2: 3-39.
4. SHANMUGAM, Srinivasan. Granulation techniques and technologies: recent progresses. *BioImpacts: BI*, 2015, 5.1: 55 – 63.
5. SURESH, P., et al. A comprehensive review on process and engineering aspects of pharmaceutical wet granulation. *Chemical Engineering Journal*, 2017, 328: 785-815.
6. AULTON, M. E.; BANKS, M. Influence of the hydrophobicity of the powder mix on fluidised bed granulation. In: *International Conference on Powder Technology in Pharmacy, Basel, Switzerland, Powder Advisory Centre*. 1979.
7. ROSS, Sydney; BECHER, Paul. The history of the spreading coefficient. *Journal of colloid and interface science*, 1992, 149.2: 575-579.
8. ZHOU, Ning, et al. Recent Progress in High Shear Wet Granulation Process. In: *International Conference on Advanced Material Science and Environmental Engineering*, 2016; 37-40.
9. REYNOLDS, G. K., et al. Breakage in granulation: a review. *Chemical Engineering Science*, 2005, 60.14: 3969-3992.
10. MISHRA, B. K.; THORNTON, C. Impact breakage of particle agglomerates. *International Journal of Mineral Processing*, 2001, 61.4: 225-239.
11. IVESON, S. M.; LITSTER, J. D.; ENNIS, B. J. Fundamental studies of granule consolidation Part 1: Effects of binder content and binder viscosity. *Powder Technology*, 1996, 88.1: 15-20.
12. BURGGRAEVE, Anneleen, et al. Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2013, 83.1: 2-15.
13. ROWLEY, Fred A. Effects of the Bag-Shaking Cycle on the Particle Size Distribution of Granulations. *Pharm. Technol.*, 1989, 13: 78-82.
14. PARIKH, Dilip M. Batch size increase in fluid bed granulation. *Pharmaceutical process scale-up*, 2002, 197.
15. VAN DEN BAN, Sander; GOODWIN, Daniel J. The impact of granule density on tableting and pharmaceutical product performance. *Pharmaceutical research*, 2017, 34.5: 1002-1011.

16. GABBOTT, Ian P.; AL HUSBAN, Farhan; REYNOLDS, Gavin K. The combined effect of wet granulation process parameters and dried granule moisture content on tablet quality attributes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2016, 106: 70-78.
17. NOKHODCHI, A., et al. The effect of moisture on the properties of ibuprofen tablets. *International journal of pharmaceutics*, 1995, 118.2: 191-197.
18. THAPA, Prakash, et al. Effects of moisture content and compression pressure of various deforming granules on the physical properties of tablets. *Powder Technology*, 2017, 310: 92-102.
19. LEUENBERGER, H. The compressibility and compactibility of powder systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 1982, 12.1: 41-55.
20. SUN, Changquan Calvin. Decoding powder tabletability: roles of particle adhesion and plasticity. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 2011, 25.4-5: 483-499.
21. European Pharmacopoeia 9.0, Volume 2, Council of Europe. Strasbourg, 2016