

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KARMEN KEBER

MAGISTRSKA NALOGA

MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA
FARMACIJA

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KARMEN KEBER

**OMEJEVANJE SEGREGACIJE ZMESI GRANULATOV Z
ZDRAVILNIMA UČINKOVINAMA**

**LIMITING THE SEGREGATION OF THE
MULTICOMPONENT GRANULATE MIXTURE**

**MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA
FARMACIJA**

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljala v podjetju Lek d.d., Ljubljana, na oddelku za Farmaceutsko tehnologijo, pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Jana Pelipenka, mag. farm.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem mentorju doc. dr. Roku Dreu, mag. farm., za vso pomoč in nasvete pri nastajanju magistrske naloge.

Posebna zahvala gre somentorju asist. dr. Janu Pelipenku, mag. farm. Najlepša hvala za vso predano znanje, nasvete in potrpežljivost. Hvala za pomoč in vloženi čas pri eksperimentalnem delu ter med pisanjem naloge. Predvsem pa hvala za odlično izkušnjo pri sodelovanju na projektih v industriji, ki so mi bili v veliko pomoč pri pričetku moje kariere.

Hvala podjetju Lek d.d., ki mi je omogočilo opravljanje praktičnega dela magistrske naloge.

Najlepša hvala moji družini, Kristianu in njegovim, za vso pomoč tekom študija. Hvala za vašo podporo in hvala, da ste verjeli vame.

Hvala mojim prijateljem, za najlepša in nepozabna študentska leta.

IZJAVA

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Jana Pelipenka, mag. farm.

Karmen Keber

Ljubljana, 2016

VSEBINA

VSEBINA.....	I
KAZALO PREGLEDNIC.....	IV
KAZALO SLIK.....	VI
POVZETEK	VIII
ABSTRACT	IX
KLJUČNE BESEDE	X
KEY WORDS	X
SEZNAM OKRAJŠAV.....	X
1. UVOD.....	1
1.1 Segregacija.....	1
1.1.1 Lastnosti delcev, ki vplivajo na segregacijo.....	2
1.1.2 Mehanizmi segregacije	3
1.1.3 Metode za vrednotenje segregacije.....	6
1.1.4 Zmanjšanje segregacije.....	8
1.2 Porazdelitev velikosti delcev	9
1.3 Granuliranje	10
1.3.1 Vzroki za granuliranje	11
1.3.2 Vrtinčnoslojno granuliranje.....	11
1.3.3 Viskostrižno granuliranje	11
1.3.4 Primerja viskostrižnega in vrtinčnoslojnega granuliranja	12
1.4 Mletje.....	12
1.4.1 Oscilacijski mlin.....	13
1.4.2 Mlin kladivar	13

1.5	Tabletiranje.....	14
1.6	Možnosti pojava segregacije med procesom proizvodnje tablet.....	15
2.	NAMEN	16
3.	MATERIALI IN METODE	17
3.1	Materiali	17
3.1.1	Procentualno razmerje v formulaciji	17
3.1.2	Mikrokristalna celuloza	18
3.1.3	Hidroksipropilmetilceluloza	18
3.1.4	Magnezijev stearat.....	19
3.2	Aparature	20
3.3	Metode dela	20
3.3.1	Procesni diagram	20
3.3.2	Granuliranje	21
3.3.3	Sejanje in mletje granulotov	22
3.3.4	Test za napoved segregacije	26
3.3.5	Priprava tabletnih jeder.....	28
3.3.6	Prenos formulacije iz laboratorijske skale na proizvodnji nivo	29
4.	REZULTATI IN RAZPRAVA	31
4.1	Vpliv izbire tehnologije granuliranja na segregacijo zmesi	31
4.2	Optimizacija mletja.....	35
4.2.1	Vpliv izbire sita na velikost delcev pri mletju na mlinu kladivarju.....	35
4.2.2	Vpliv hitrosti rotorja na velikost delcev pri mletju z mlinom kladivarjem	37
4.2.3	Vpliv hitrosti rotorja na velikost delcev, pri mletju z oscilacijskim mlinom	38
4.3	Vpliv poenotenja delcev na segregacijo	40
4.4	Primerjava segregacije za zmesi, v katere vstopa različna vrsta MCC	44
4.5	Vpliv količine magnezijevega stearata in časa mešanja na segregacijo	48
4.6	Vpliv vsebnosti vlage na segregacijo	51

4.7 Prenos formulacije iz laboratorijske skale na proizvodni nivo.....	54
5. SKLEP	58
6. LITERATURA	60

KAZALO PREGLEDNIC

Tabela I: Primerjava glavnih prednosti in slabosti dveh vrst vlažne granulacije.	12
Tabela II: Prikaz uporabljenih materialov, njihovih proizvajalcev in namena uporabe.....	17
Tabela III: Procentualno razmerje snovi v formulaciji.....	17
Tabela IV: Prikaz rezultatov za obliko delcev, ki smo jih posneli z napravo za slikovno analizo delcev, za granulata pripravljena s FB in HS granuliranjem.	32
Tabela V: Prikaz vsebnosti oboda in centra kupa ter tablet v treh časovnih točkah, za vzorce pripravljene iz granulotov namenjenim testiranju vpliva različne tehnologije granuliranja.....	34
Tabela VI: Prikaz rezultatov za obliko delcev, ki smo jih določili z napravo za slikovno analizo delcev, in sicer za granulot mlet na kladivarju pri uporabi različnih mrež.	36
Tabela VII: Prikaz rezultatov oblike delcev, ki smo jih določili z napravo za slikovno analizo delcev, za granulot mlet na kladivarju pri različnih hitrostih rotorja.....	38
Tabela VIII: Prikaz hitrosti rotorja pri različnih stopnjah in količine presejanega granulata.	39
Tabela IX: Prikaz rezultatov za obliko delcev, ki smo jih posneli z napravo za slikovno analizo delcev, za granulote mlete na oscilatorju, pri različnih hitrostih.	39
Tabela X: Prikaz vsebnosti ZU v centru in obodu formiranega kupa ter v tabletnih jedrih v različnih časovnih točkah tabletiranja, granulata HS (ZU2) in FB (ZU1) poenotena z mletjem.....	41
Tabela XI: Vsebnosti ZU1(FB) in ZU2 (FB) v centru in obodu ter v tabletnih jedrih v različnih točkovnih točkah tabletiranja, za vzorec s poenotenima FB in FB granulatom.	43
Tabela XII: Pretočne lastnosti zmesi z različnim MCC.	46
Tabela XIII: Izračunana parametra C_p in C_{pk} pri zmesih z različnim MCC.	47
Tabela XIV: Prikaz vsebnosti v centru in obodu ter jedrih pri različnih časovnih točkah tabletiranja za zmesi z različno MCC.....	48
Tabela XV: Pretočne lastnosti zmesi z uporabo različne količine drsila in različnim časom mešanja končne zmesi.	49
Tabela XVI: Vsebnosti obeh ZU v jedrih, za vzorce z različno količino drsila in časom mešanja.	50

Tabela XVII: Vrednosti C_p in C_{pk} za vzorce z različno količino drsila in časom pomešanja.	51
Tabela XVIII: Pretočne lastnosti zmesi z različno vsebnostjo vlage.	52
Tabela XIX: Vsebnosti za ZU v centru, obodu in jedrih za vzorce z različno vsebnostjo vlage v zmesi.	53
Tabela XX: Vrednosti C_p in C_{pk} za vzorce z različno vsebnostjo vlage v zmesi.	53
Tabela XXI: Rezultati za vsebnosti obeh učinkovin v nasuti zmesi za deset različnih lokacij.	55
Tabela XXII: Vsebnosti na obodu in v centru konusa tabletne zmesi v treh časovnih točkah med tabletiranjem v proizvodnji.	56
Tabela XXIII: Vsebnosti tablet vzorčenih na desetih različnih časovnih točkah med procesom tabletiranja v proizvodnji.	57

KAZALO SLIK

Slika 1: Prikaz trajektorne segregacije.	4
Slika 2: Prikaz perkolacije, pri čemer črne kroglice predstavljajo velike delce ali delce z večjo gostoto.....	4
Slika 3: Prikaz dveh primerov segregacije v pasovih v zmesi, kjer je prisoten mehanizem difuzije in ustvarjanje lokalnih barrier.	5
Slika 4: Prikaz Agregiranja kot enega od možnih načinov segregacije.	6
Slika 5: Prikaz razporeditve delcev v rotirajočem bobnu glede na velikost.....	6
Slika 6: Razporeditev majhnih in velikih delcev pri formiranju nasutja v obliki stožca.....	8
Slika 7: Strukturna formula mikrokristalne celuloze.....	18
Slika 8: Strukturna formula hidroksipropilmetilceluloze.	19
Slika 9: Strukturna formula magnezijevega stearata.	19
Slika 10: Prikaz poteka procesov priprave vzorcev.....	21
Slika 11: Prikaz sit (400, 315, 250, 200, 125, 100, 63, 45 μm in dno), ki smo jih uporabili za sejhalno analizo.....	23
Slika 12: Shematski prikaz merjenja delcev z napravo za dinamično digitalno slikovno analizo delcev.	24
Slika 13: Feretov premera delca.	25
Slika 14: Prikaz realne in konveksne površine.....	25
Slika 15: Naprava za določanje pretočnosti. Poleg meritev pretočnosti smo jo uporabili za formiranje kupa, s pomočjo katerega smo določali potencialno segregacijo v zmesi.....	26
Slika 16: Prikaz formiranega kupa.	27
Slika 17: Prikaz mest, kjer smo vzorčili zmes v kupu za določanje segregacije.....	28
Slika 18: Rezultati sejhalnih analiz FB in HS granulatov.	31
Slika 19: Sejhalne analize granulatov ZU1(FB) in ZU2 (FB), MCC ter končne tabletno zmesi.....	33
Slika 20: Sejhalne analize granulatov ZU1 (FB) in ZU2 (HS), MCC ter končne tabletno zmesi.....	33
Slika 21: Sejhalne analize granulata, po mletju na mlinu kladivarju in uporabi mrež različnih velikosti.	36
Slika 22: Sejhalne analize granulata, mletega na kladivarju pri različnih hitrostih rotorja...	37

Slika 23: Sejalne analize granulatov mletih na oscilatorju pri različnih hitrostih.	38
Slika 24: Sejalne analize granulatov po HS(ZU2) in FB (ZU1) granulaciji (poenotena z mletjem), MCC in tabletne zmesi.	41
Slika 25: Sejalna analiza FB (ZU1) in FB (ZU2) granulatov, poenotenih z mletjem, MCC in končne tabletne zmesi.	42
Slika 26: Sejalne analize Avicela 102 in Avicela 200.	44
Slika 27: Sejalne analize granulatov, Avicela 200 in končne tabletne zmesi.	45
Slika 28: Sejalne analize granulatov, Avicela 102 in končne tabletne zmesi.	46
Slika 29: Sejalne analize granulatov, MCC in končne tabletne zmesi pri vzorcih za preverjanje vpliva količine drsila in časa pomešanja.	50
Slika 30: Shematski prikaz vzorčenja v zalogovniku za določanje vsebnosti učinkovin v tabletni zmesi po mešanju. (Povzeto iz vira 31).	55
Slika 31: Sejalne analize tabletnih zmesi v treh različnih časovnih točkah tabletiranja na proizvodnji skali.	56

POVZETEK

Segregacija je neželjeno ločevanje delcev, do katerega pride zaradi dovolj velikih razlik v velikosti, obliki, granularni gostoti ali površini delcev ene ali več komponent. Poznamo različne mehanizme segregacije, ki se lahko pojavijo med tehnološkim procesom, pri shranjevanju, presipavanju ali transportu večkomponentne zmesi. V farmacevtski industriji predstavlja segregacija veliko težavo, saj lahko vpliva na kakovost končnega izdelka. Njeni vplivi se lahko pokažejo kot slabša pretočnost zmesi, težave pri tabletiranju, vse to pa lahko vodi do neenakomernosti mase in neodvisno še do neenakomernosti vsebnosti odmernih enot.

Pri magistrskem delu smo se ukvarjali z optimizacijo večkomponentne tabletno zmesi z vidika neželene segregacije. Tabletno zmes sta sestavljala granulata z različnima zdravilnima učinkovinama in mikrokrystalna celuloza kot suho vezivo. Zdravilni učinkovini smo granulirali ločeno in kot vezivo v granulirni tekočini uporabili hidroksipropilmetilcelulozo. Vse tri komponente smo nato homogenizirali v bikonusnem mešalniku in zmesi na koncu primešali drsilo magnezijev stearat. Ker večkomponentna tabletna zmes predstavlja potencialno možnost segregacije, smo jo pri vsaki zmesi skušali predhodno posredno napovedati z metodo sipanja homogene zmesi na kup, pri čemer smo vzorčili center in obod kupa ter določili vsebnost obeh učinkovin v odvzetih vzorcih, z metodo visokotlačne tekočinske kromatografije. Končen podatek, ali je zmes segregirala tekom celotnega tehnološkega postopka, pa so pokazala jedra, ki smo jih izdelali z rotacijsko tabletirko. Jedra smo vzorčili na treh različnih časovnih točkah med tabletiranjem in jim določili vsebnost obeh učinkovin z zgoraj omenjeno analitsko metodo. Namen našega magistrskega dela je bil izbrano formulacijo optimirati do te mere, da tabletna zmes ne bi izkazovala tendence po ločevanju, kar bi potrdili tudi pri prenosu iz laboratorijske na proizvodno skalo. Segregacijo smo skušali omejiti s pristopi izbire tehnologije za granuliranje, poenotenjem delcev z mletjem, izbiro tipa mikrokrystalne celuloze, deležem drsila in časom mešanja zmesi ter s kontrolo vsebnosti vlage.

Iz zbranih podatkov smo določili formulacijo in proces, ki sta rezultirala v tabletni zmesi z najmanjšim potencialom segregacije. Prenesli smo jo na proizvodno raven. Iz rezultatov vsebnosti tabletnih zmesi in končnih jeder smo ugotovili, da zmes ni segregirala. S tem smo potrdili, da so bili laboratorijski preizkusi in preizkušani parametri ustrezni in zadostni, da smo uspeli preprečiti pojav segregacije med procesom izdelave tablet v farmacevtski proizvodnji.

ABSTRACT

Segregation is separation of particles with different properties like size, shape, density and surface. There are different mechanisms of segregation known, which can appear during technological process, storage or transportation of the multicomponent mixture. In the pharmaceutical industry segregation can present a big problem since it can affect the quality of the end product. It can affect flowability of the mixture, cause problems during tableting, which can lead to inappropriate mass or content.

In our master thesis we worked with multicomponent tablet mixture. Tablet mixture contained two granulates with different active pharmaceutical ingredients and microcrystalline cellulose as the dry binder. We granulated the active ingredients separately. The hydroxypropylmethylcellulose was used as a binder in the solution for granulating. The mixture was homogenized in the biconical mixer and the magnesium stearate was used as a lubricant. Since the segregation is possible in every multicomponent mixture, we tried to predict it with the formation of the heap. We sampled the mixture in the center and in the circumference of a heap and determined the assay of both active ingredients with the high pressure liquid chromatography. The final conformation whether the mixture had segregated, was given by the assay determined on tablet cores, which were compressed on a rotary press. Tablet cores were sampled at three time points during the compression and assay was determined with the aforementioned analytical method.

The aim of our master thesis was to optimize formulation to the point that it would show no or limited tendency for segregation, which would be confirmed also during transfer of technological process from laboratory to production scale. We tried to prevent segregation with the selection of appropriate type of granulation, adjusting particle size by milling, selection of microcrystalline cellulose type, amount of lubricant, optimization of homogenization time and with the control of moisture in the mixture.

Based on heap formation results formulation with the smallest potential for segregation was determined. Formulation and process were transferred on the production scale, where content uniformity and assay results confirmed that our mixture does not segregate. It was confirmed that laboratory approaches for predicting segregation were appropriate and sensitive enough to lead us to a robust technological procedure with no segregation in tablet mixture.

KLJUČNE BESEDE

Segregacija, večkomponentna tabletna zmes, sipanje materiala in tvorba konusa, segregacija pri sipanju, tabletna jedra, prenos v proizvodnjo

KEY WORDS

Segregation, multicomponent tablet mixture, heap formation, segregation during heap formation, tablet cores, transfer to production

SEZNAM OKRAJŠAV

BU – enakomernost vsebnosti zdravilne učinkovine v zmesi (iz ang. Blend Uniformity)

CONV – konveksnost (iz ang. Convexity)

FB – vrtninoslojno granuliranje (iz ang. Fluid Bed)

FO - farmacevtska oblika

HPLC – tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (iz ang. High Performance Liquid Chromatography)

HPMC - hidroksiopropilmetilceluloza

HS – granuliranje v hitro vrtečih granulatorjih (iz ang.: High Shear)

IPS – izguba mase pri sušenju

MCC – mikrokristalna celuloza

SPHT – sferičnost delcev (iz ang. Sphericity)

SSM – spodnja specifikacijska meja

ZSM – zgornja specifikacijska meja

ZU – zdravilna učinkovina

1. UVOD

1.1 Segregacija

Segregacija v splošnem pomeni ločevanje različnih enitet. V tehnologiji praškov gre za ločevanje delcev na osnovi različnih lastnosti med tehnološkim procesom, shranjevanjem in transportom ter predstavlja velik problem pri proizvodnji trdnih farmacevtskih oblik. (1) Homogenost več komponentne praškaste zmesi dosežemo z mešanjem, ki je pri proizvodnji trdnih farmacevtskih oblik, kot so tablete, nepogrešljiv korak. Končna tabletna zmes je idealna, če je popolnoma homogena. (2) Takrat bo razmerje števila dveh različnih vrst delcev na katerem koli mestu enako, kot je njuno razmerje v celotni zmesi. Ker tega v praksi ni mogoče doseči, je cilj pomešanja naključna ali realna zmes, pri kateri je verjetnost, da se delec pojavi kjerkoli v zmesi, enaka deležu s katerim je v le-tej zastopan in takšna mora zmes ostati tudi po koncu mešanja in med uporabo. Najmanj zaželena pa je zmes, ki segregira. Pri takšni zmesi je verjetnost pojavljanja ene vrste delcev na nekem delu zmesi večja kot drugje. (3)

Segregacija se pojavi zaradi razlik v fizikalnih in mehanskih lastnostih delcev. Glavne lastnosti delcev, ki povečajo verjetnost za segregacijo so razlike v velikosti, gostoti, kohezivnosti, obliki, površinski strukturi delcev in trenju med delci. (4)

Poleg vpliva lastnosti delcev pa segregacijo povzročijo tudi različni zunanji vplivi pri rokovanju z zmesjo med samim industrijskim procesom, med transportom, pri presipavanju iz zalogovnika ter pri shranjevanju. (1)

Segregacija je v farmacevtski industriji neželen pojav. Pri izdelavi tablet lahko vpliva na medprocesno spremembo pretočnih lastnosti zmesi, kar povzroči težave pri tabletiranju, to pa vodi v neenakomernost mase in neenakomernost vsebnosti. Neenakomernost vsebnosti se lahko sicer pojavi tudi ločeno, če je enakomernost mase tablet še ustrezna. Spremeni se lahko natezna trdnost pri tabletah. Poleg tega pa se lahko pojavijo tudi težave pri raztapljanju farmacevtske oblike in sproščanju zdravilne učinkovine. (4)

1.1.1 Lastnosti delcev, ki vplivajo na segregacijo

Delci z enakimi lastnostmi ne bodo segregirali, ko pa se med njimi pojavijo razlike, se poveča tudi verjetnost ločevanja.

Velikost delcev je glavni faktor pri segregaciji zmesi. Znotraj zmesi lahko velikost delcev močno variira, in sicer od 1 μm pa celo do 1mm. Pri nobeni od drugih lastnosti navadno ne najdemo takega razpona, reda velikosti variabilnosti delcev, zato je velikost delcev odgovorna za segregacijo pogosteje kot druge lastnosti. Širša kot je porazdelitev velikosti delcev znotraj zmesi, več težav s segregacijo lahko pričakujemo. Dober primer za potencialno ločevanje delcev je sipanje materiala na kup, ki ga pogosto srečamo tudi v realnih situacijah v farmacevtski industriji. Pri sipanju se manjši delci koncentrirajo v centru nasutja, večji pa na obrobju. Za ta pojav je pomembna zmožnost majhnih delcev, da migrirajo med velikimi, ki jim predstavljajo nekakšno sito, skozi katerega se lahko prebijejo. Prav tako pa na ta pojav vpliva pretočnost, ki je pri manjših delcih slabša, saj je prisotnih več interakcij med delci pri njihovi manjši masi - inerciji. (1,4)

Tudi *gostota delcev* ima velik vpliv na segregacijo. Delci z večjo gostoto se bodo obnašali podobno kot majhni delci (v nasutju se bodo zbirali v centru zmesi), v toku zraka pa se bodo zadrževali skupaj z večjimi delci in se posedli skupaj z njimi. Gostota delcev ima pomembno vlogo predvsem pri fluidizaciji praškastih zmesi. (1,4)

Oblika delcev prav tako igra vlogo pri nastanku segregacije. Bolj kot so delci sferični, bolj so pretočni, tako da se bodo v nasutju obnašali kot večji delci in se bodo kotalili po nasutju vse do oboda. Medtem pa se bodo nesferični, ploščati in igličasti delci zaradi slabših pretočnih lastnosti zadrževali v centru nasutja.

Pri drsenju zmesi, se pokaže vpliv *koeficienta trenja*, ki prav tako lahko vpliva na segregacijo. Delci z večjim trenjem se bodo premikali počasneje, se hitreje ustavili ali bodo celo mirovali, medtem ko bodo tisti z manjšim koeficientom trenja potovali občutno hitreje.

Površinska struktura in narava delcev lahko privede do mehanizma aglomeracije, pri čemer se bodo nekateri delci lahko pričeli medsebojno povezovati v aglomerate. Na eni strani gre lahko za mehansko zagostitev delcev, na drugi pa za elektrostatske sile, ki

povezujejo delce med seboj in s tem vodijo v spremembo pretočnosti in lahko tudi v segregacijo. (1,5)

Na segregacijo vplivata *kohezija* (povezovanje delcev iste snovi) in *adhezija* delcev (povezovanje delcev različnih snovi med seboj), kot posledica Van der Waalsovih interakcij. *Kohezija* in *adhezija* delcev sta odvisni od vsebnosti vlage in velikosti delcev, pri čemer zmanjševanje velikosti delcev in povečevanje vsebnosti vlage v zmesi, povečuje adhezivnost materiala. Pri zelo finih praškastih zmesih (delci $< 30 \mu\text{m}$) adhezija preprečuje segregacijo, saj se zaradi večje stične površine poveča celokupna površinska energija med delci z majhno maso, kar zmanjša njihovo mobilnost, a se s tem poslabšajo tudi pretočne lastnosti zmesi. (3)

1.1.2 Mehanizmi segregacije

Segregacija je lokalni pojav, ki vodi do ločevanja delcev ene vrste ali velikosti od drugih. Razdelitve in poimenovanja mehanizmov segregacije v različnih literaturnih virih niso enotna in se od avtorja do avtorja razlikujejo. Prav tako je opaziti nekonsistentnost pri razlikovanju med mehanizmi in procesi segregacije. Spodaj so opisani najpogostejši mehanizmi segregacije. Do procesa segregacije pride v trenutku, ko eden ali več mehanizmov postane aktivnih, vzrok za njihovo aktivacijo pa so lahko že osnovne tehnološke operacije kot so: sipanje zmesi na kup, polnjenje ali praznjenje zalogovnika, transport in shranjevanje. (6)

Trajektorna segregacija

Trajektorna segregacija se pojavi zaradi razlik v koeficientu trenja posameznih delcev. Ta mehanizem se pojavi, ko se delci gibljejo po nagnjeni površini, na primer pri formiranju kupa ali pri gibanju po nagnjeni drči. Delci z večjim koeficientom trenja so izpostavljeni večjemu upor, zato se gibljejo počasneje in opravijo krajšo pot, medtem ko delci z manjšim koeficientom trenja posedujejo boljše pretočne lastnosti in zato potujejo dlje. Ko delci prispejo do konca drče, začnejo prosto padati. Takrat prične nanje delovati gravitacija in zračni upor. Večji delci z boljšimi pretočnimi lastnostmi imajo tako večjo začetno hitrost in se bodo ustavili dlje od začetne točke padanja, kot manjši delci. Tako se bodo manjši

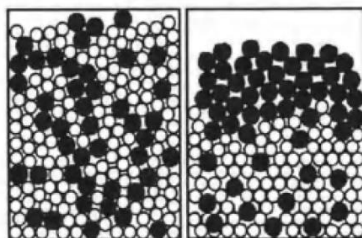
delci pri končnem formiranju kupa znašli v centru, večji delci pa na obrobju nasutja. (3, 6, 7, 8)



SLIKA 1: PRIKAZ TRAJEKTORNE SEGREGACIJE.
(POVZETO IZ VIRA 6)

Perkolacija

Perkolacija se pojavi pri delcih, ki so različno veliki ali izkazujejo različno gostoto. Večje kot je razmerje v velikosti delcev, večja je verjetnost perkolacije. Pri ozki in poenoteni porazdelitvi je možnost ločevanja minimalna. Pri perkolaciji majhni delci potujejo proti dnu in zapolnijo prazne prostore med velikimi delci. Medtem pa veliki delci mirujejo ali se počasi gibajo v smeri navzgor (ker jih manjši delci izpodrivajo). Do perkolacije pride, ko je zmes izpostavljena vibracijam, tresenju in premikanju, čemur pa se v realnosti ne moremo izogniti. O perkolaciji govorimo, ko so različno veliki delci ločujejo v sicer mirujočem nasutju. (3, 5, 9)



SLIKA 2: PRIKAZ PERKOLACIJE, PRI ČEMER ČRNE KROGLICE PREDSTAVLJAJO VELIKE DELCE ALI DELCE Z VEČJO GOSTOTO.
(POVZETO IZ VIRA 6)

- SEGREGACIJA S SEJANJEM (»SIFTING«)

Segregacija s sejanjem je sestavljena segregacija različnih mehanizmov, predvsem trajektorne segregacije in perkolacije. Tudi pri tem mehanizmu so glavni razlog razlike v velikosti delcev. Večji delci čutijo gradient hitrosti sosednjih ravnin zdrsa, pri tem pa ustvarijo sito, skozi katerega prehajajo majhni delci, ki se tako ugnezdiijo na dnu, oziroma v središču nasutja, medtem ko so večji delci na površju. Sejanje je ena najpogostejših mehanizmov segregacije. Opazimo ga lahko, ko zmes sipamo na kup. Pri tem se bodo

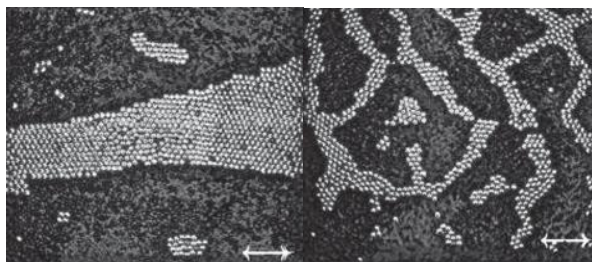
drobnejši delci skoncentrirali pod točko sipanja zmesi, grobi delci pa bodo na obrobju, oziroma obodu stožca. (3)

Fluidizacija

Fluidizacija je pojav pri katerem pride do zajema zraka v granularno snov. Pojavi se pri praznjenju pnevmatskega transporterja ali pri padanju zmesi iz velike višine na kup (pri presipavanju materiala iz mešalnika v zalogovnik in iz zalogovnika na tabletirko). Pri fluidizaciji gonilno silo predstavlja aerodinamični premer delcev, torej manjši kot je, višje v toku zraka se bodo skoncentrirali delci. Večji delci pa se bodo posedli prej in zasedli prostor na dnu nasutja. Tako bo po koncu sipanja, na vrhu nasutja plast fluidiziranih finih delcev. (1,8)

Segregacija z difuzijo

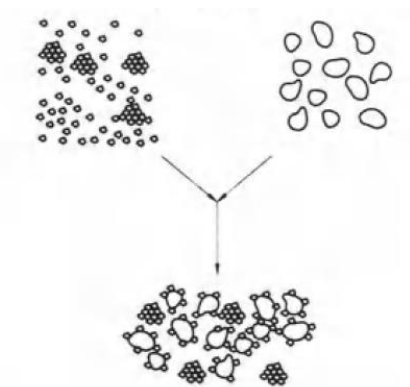
Definicija difuzije je naključno gibanje delcev, ki ob predpostavki enakih lastnosti delcev omogoča ohranjanje enakomerne razpršenosti oz. homogenosti zmesi pri njenem gibanju. Pri zmesih z različno velikostjo delcev, bodo manjši bolj mobilni od večjih, saj se lažje premikajo skozi pore večjih. Pri mešanju v daljšem rotirajočem bobnu ali kateri drugi operaciji, ki povzroča konvekcijo zmesi se prično delci ločevati glede na njihovo velikost, skozi lokalno bariero majhnih delcev večji ne morejo prehajati, zato se pojavijo pasovi posameznih vrst delcev. (1)



SLIKA 3: PRIKAZ DVEH PRIMEROV SEGREGACIJE V PASOVIH V ZMESI, KJER JE PRISOTEN MEHANIZEM DIFUZIJE IN USTVARJANJE LOKALNIH BARIER.
(POVZETO IZ VIRA 10)

Agregacijska segregacija

Pojavi se, ko so v zmesi prisotne komponente, ki zlahka tvorijo agregate (skupki med seboj reverzibilno in šibko povezanih majhnih delcev, ki nastanejo pri mešanju prahov), medtem ko preostale komponente ostajajo v obliki posameznih delcev. Ta vrsta segregacije je posledica kohezivnih lastnosti delcev in se povečuje ob prisotnosti vlage v zmesi. (1)

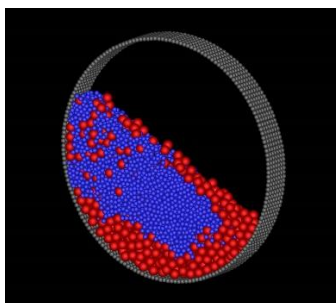


SLIKA 4: PRIKAZ AGREGIRANJA KOT ENEGA OD MOŽNIH NAČINOV SEGREGACIJE.
(POVZETO IZ VIRA 6)

1.1.3 Metode za vrednotenje segregacije

Rotirajoči horizontalni boben

Praškasti zmesi, ki vsebuje delce različnih velikosti in gostot, lahko ocenimo zmožnost segregacije v rotirajočem horizontalnem bobnu. Fini in gostejši delci se bodo med vrtenjem bobna, zaradi njihove večje mobilnosti, skoncentrirali v centru, medtem ko se bodo večji in manj gosti delci namestili okoli njih. Ta pojav imenujemo radialna segregacija, pri čemer gre za sifting pri ponavljajočem krožnem gibanju. V primeru, da se boben vrti dlje časa, pa se lahko pojavi tudi aksialna segregacija kot posledica segregacije z difuzijo. Pri njej se komponente z večjimi in manjšimi delci razvrstijo v pasove, pravokotno na os vrtenja. Pogoj za ta pojav so različni nasipni koti komponent znotraj zmesi in razlike v velikosti delcev pri aksialni segregaciji. (11)



SLIKA 5: PRIKAZ RAZPOREDITVE DELCEV V ROTIRAJOČEM BOBNU GLEDE NA VELIKOST.
(POVZETO IZ VIRA 12)

Nagnjen rotirajoči se boben

Ta metoda je namenjena določanju dovzetnosti zmesi za segregacijo v zmesih z različno velikostjo delcev. Med vrtenjem nagnjenega bobna ($22,5^\circ$), se delci porazdelijo drugače, kot pri bobnu, ki je vpet horizontalno in sicer se majhni delci zgostijo na zgornji polovici zmesi, medtem ko se veliki delci skoncentrirajo v spodnji polovici. Nato se zmes po vrtenju vertikalno razdeli na zgornjo in spodnjo polovico. Določi se delež velikih delcev v obeh delih in izračuna koeficient segregacije (c_s), po *Enačbi 1*:

$$c_s = \frac{W_{ct} - W_{cb}}{W_{ct} + W_{cb}} \times 100\% \quad (\text{Enačba 1})$$

pri čemer W_{ct} predstavlja delež velikih delcev na zgornji polovici in W_{cb} delež velikih delcev na spodnji polovici zmesi. Koeficient segregacije je 0 za zmes, ki ne segregira in 100% za zmes, ki popolnoma segregira. Delež segregacije je odvisen od hitrosti vrtenja bobna in od napolnjenosti bobna. Za določanje segregacije uporabimo tisto hitrost pri kateri je koeficient največji. Na segregacijo kot nagnjenosti bobna nima velikega vpliva, ugotovljeno je bilo, da je optimalni kot $22,5^\circ$. (11)

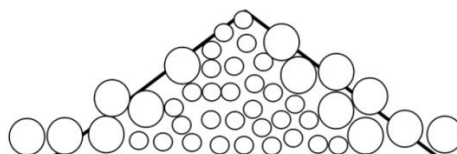
Vibracijska plošča

Tudi pri metoda z vibracijsko ploščo se uporablja za vrednotenje segregacije v zmesi, ki vsebuje različno velike delce. Zmes se nasuje v valj, katerega namestimo na ploščo, ki ji lahko predpišemo vibracije različnih frekvenc in amplitud. Večji delci so sprva na dnu, zaradi vibriranja plošče pa pride do mehanizma perkolacije. Tako manjši delci migrirajo in zapolnijo prazne prostore med velikimi, le ti pa zaradi izpodrivanja potujejo proti vrhu nasutja. Določi se segregacijski parameter, ki je definiran kot čas, ki je potreben, da veliki delci pridejo do vrha nasutja. Večji kot je segregacijski parameter, manjša je tendenca zmesi za segregacijo ter obratno. Opozoriti je potrebno, da hkrati v takšnem sistemu ob steni poteka ponavljajoča konvekcija, ki z mešanjem nasprotuje mehanizmu perkolacije. (11)

Segregacija pri formiranju stožca

Stožec ali kup formiramo z iztekanjem zmesi iz lija ali druge liju podobne naprave. Pri tem se manjši delci zaradi slabših pretočnih lastnosti, perkolacije in trajektorne segregacije skoncentrirajo v centru nasutja, medtem ko se veliki delci znajdejo na površju kupa in se skotalijo vse do njegovega oboda. Z vzorčenjem na različnih mestih in določanjem

vsebnosti ene od komponent v vsakem vzorcu določimo stopnjo segregacije. Zmes ne segregira, če je v vseh odvzetih vzorcih testirana komponenta zastopana v enakem deležu kot je pričakovano in obratno, večja kot so nihanja vsebnosti komponente v vzorcih bolj izrazita je segregacija. (6,11)



SLIKA 6: RAZPOREDITEV MAJHNIH IN VELIKIH DELCEV PRI FORMIRANJU NASUTJA V OBLIKI STOŽCA.
(POVZETO IZ VIRA 6)

Segregacija pri prostem padu v vertikalni cevi

Pri tem testu se zmes v nasutju spusti da prosto pada po približno 1,5 m dolgi cevi. Pri tem pride do segregacije zaradi fluidizacije. Zmes se vzorči na spodnjem, srednjem in zgornjem delu nasutja. Vzorcem se določi vsebnost ene izmed komponent po nasutju. Iz rezultatov vsebnosti ugotovimo, kako se je le ta spreminjala po nasutju in iz tega sklepamo, ali je bila zmes med prostim padanjem podvržena segregaciji s fluidizacijo, kar je zlasti pomembno za vertikalne cevne povezave in pnevmatski transport zmesi. (11)

1.1.4 Zmanjšanje segregacije

Segregaciji se težko izognemo v popolnosti, če pa poznamo in razumemo vzroke njenemu izvoru jo lahko zmanjšamo na sprejemljivo raven. Na izbiro imamo tri glavne načine, kako zmanjšati njeno izraženost:

- *sprememba lastnosti trdnih delcev,*
- *sprememba opreme, ki jo uporabljamo pri izdelavi izdelka in*
- *sprememba procesnih parametrov.*

Glede lastnosti delcev v zmesi je pomembno, da so čim bolj podobne, s čimer zmanjšamo tendenco delcev po ločevanju. Ker je eden glavnih vzrokov za segregacijo razlika v velikosti delcev je pomembno, da njihovo velikost čim bolj poenotimo. To lahko dosežemo

s sejanjem, mletjem ali drobljenjem. Na drugi strani pa lahko različno velike delce, ki vstopajo v zmes granuliramo, s čimer jih povežemo v granule in jim preprečimo njihovo ločevanje, poleg tega pa tudi preprečimo kohezijo.

Če imamo možnost izbire opreme se odločimo za takšno, pri kateri polnjenje zalogovnika poteka v več točkah, oziroma se točka polnjenja giblje. S tem se izognemo formaciji kupa, pri katerem se lahko pojavi segregacija. Prav tako lahko v zalogovnikih z manjšim premerom pričakujemo manjši pojav segregacije, kot v tistih z večjim, saj je manj prostora, da bo do izraza prišla trajektorna segregacija. (1) V rotirajočih mešalnikih pride pri daljših časih mešanja do koncentriranja manjših delcev v centru in večjih na obodu. Temu se lahko izognemo z dodatkom mešalnih elementov v notranjosti rotirajočega mešalnika. (3) Poleg tega pa lahko segregacijo zmanjšamo tudi s spremembami procesnih parametrov. Na primer pri polnjenju mešalnikov bo večja verjetnost segregacije pri manj napolnjenih zalogovnikih, kot pri bolj napolnjenih. V kolikor nam proces in formulacija dopuščata, bi bila lahko alternativna rešitev za zmanjševanje segregacije tudi povečanje vlage v zmesi. Vlaga poveča kohezijo in adhezijo med delci in tako poslabša pretočne lastnosti. V vsakem primeru pa je potrebno tehnološke operacije načrtovati tako, da vključujejo čim manj transporta in shranjevanja ter da je korak mešanja prisoten pred naslednjim korakom v procesu, v kolikor je to seveda mogoče. (1)

1.2 Porazdelitev velikosti delcev

Porazdelitev velikosti trdnih delcev ima velik vpliv na kakovost in obnašanje izdelka, katerega takšni delci sestavljajo. Velikost in oblika delcev vplivata na mehanske lastnosti materiala, pretočne lastnosti in posredno tudi na enakomernost vsebnosti ter na razpadnost in raztapljanje končne farmacevtske oblike. (13,14)

Velikost delcev in njihova porazdelitev vplivata tudi na proces tabletiranja. Če imamo v zmesi tako majhne kot velike delce, bodo prvi zapolnili praznine med večjimi, kar vodi do boljšega povezovanja med delci med tabletiranjem. Površinska energija delca, ki vodi do povezav med različnimi delci, narašča z zmanjševanjem delcev, zato uporaba zmesi z manjšimi delci, skoraj v vseh primerih vodi k tabletam z večjo trdnostjo. Poleg tega se z zmanjševanjem velikosti granul, povečuje enakomernost mase tablet. Vendar pa granul ne moremo zmanjševati v nedogled, saj se jim s tem slabšajo pretočne lastnosti. Verjetnost

segregacije v zmesi narašča s povečevanjem velikosti delcev, ki imajo boljše pretočne lastnosti, pogosteje se pojavi pri delcih s širšo porazdelitvijo velikosti. (15) Metode za določanje velikosti delcev mikrometrskih velikosti so: sejalna analiza, metoda laserske difrakcije, dinamična slikovna analiza delcev, optična in elektronska mikroskopija, tehnike sedimentacije. (14)

1.3 Granuliranje

Granuliranje je eden od osnovnih tehnoloških procesov v farmaciji. Gre za povezovanje delcev v večje agregate, znotraj katerih še vedno lahko identificiramo osnovne gradnike. Rezultat granulacije so zrnca ali granule, ki so lahko vmesni produkt pri izdelavi trdnih farmacevtskih oblik – tablet ali kapsul, lahko pa so samostojna nedeljena farmacevtska oblika.

Ločimo tri vrste granuliranja – suho, vlažno in granuliranje s talinami. Najbolj pogosta je vlažno granuliranje, pri kateri nanašamo granulacijsko tekočino na suho zmes, s čimer sprožimo formacijo granul. V primeru vlažnega granuliranja je formacija granul odvisna od treh vzporedno potekajočih procesov: *močenja in nukleacije, rasti granul in koalescence ter obrabe in drobljenja*. Pri procesu močenja vrzeli med delci zapolni tekočina. Ob stiku dveh omočenih delcev nastanejo tako imenovani tekočinski mostički, ki povežejo osnovne delce med seboj, nastanejo granularna jedra. Sledi koalescenca, ki združi dve ali več nukleacijskih jeder ali osnovne delce in jedra, s čimer se tvorijo večje granule. Ves čas granuliranja, pa se zaradi vpliva strižnih sil novonastale granule tudi obrabljajo in drobijo. Po določenem času se vzpostavi dinamično ravnotežje med omenjenimi procesi, ki določi končne lastnosti granulata, kot so: porazdelitev velikosti delcev, poroznost in natezna trdnost.

Tekočinski mostički so prehodne narave, saj dodano tekočino v fazi sušenja v večji meri odstranimo. Za obstojnost zrnca nato poskrbijo druge vezi, kot so snovni mostički, ki so posledica rekristalizacije ali trdenja polimernega veziva, mehanske zagozditve ter elektrostatske in molekularne sile. (3)

1.3.1 Vzroki za granuliranje

Proces granuliranja izvajamo z namenom izboljšanja pretočnih lastnosti prahov. Le-te so pomembne pri procesu tabletiranja, kar pa se kaže v izboljšanih rezultatih enakomernosti mase. Poleg tega z granuliranjem zmanjšamo prašenje med tehnološkimi koraki, zmanjšamo lepljenje na pečate in povečamo stisljivost. Granule imajo manjšo specifično površino v primerjavi s prahovi, kar izboljša fizikalno in kemijsko stabilnost snovi. S stališča omejevanja segregacije pa lahko prahove z različnimi lastnostmi povežemo med sabo v agregate in jim s tem preprečimo ločevanje ter tako ob zagotovitvi enakomernosti mase zagotovimo tudi enakomernost vsebnosti. (16)

1.3.2 Vrtinčnoslojno granuliranje

Najpogosteje uporabljan princip vlažne granulacije je vrtinčno slojna granulacija (ang. Fluid bed – FB). Najpogosteje je uporabljena izvedba, kjer od spodaj navzgor usmerjen zrak v komori povzroči vrtinčenje ali fluidizacijo delcev. Pri tem se delci hitro gibljejo in so malo časa v stiku eden z drugim. V nasprotni smeri zraka, od zgoraj navzdol (»top spray«), pa na vrtinčni sloj zmesi razpršujemo granulacijsko tekočino, ki omogoči povezovanje osnovnih delcev. Poleg »top spray« komore poznamo še »bottom spray« – tekočino razpršujemo od spodaj navzgor, v smeri zraka in »tangential spray« – v tangencialni smeri glede na komoro.

Med procesom lahko uravnavamo naslednje procesne spremenljivke: temperaturo, pretok in vlažnost vstopnega zraka, hitrost dodajanja granulacijske tekočine in tlak razprševanja, temperaturo produkta, temperaturo in vlago izstopnega zraka, višino in pozicijo šobe. (3, 17- 19)

1.3.3 Viskostrizno granuliranje

Druga vrsta vlažne granulacije pa je granuliranje v hitro vrtečem granulatorju (ang. »High Shear« – HS). Pri tem se zmes v posodi hitro meša s pomočjo mešala, ki v prvem koraku zagotovi homogenost zmesi, v drugem koraku pa enakomerno razporeditev granulacijske tekočine, ki jo dodajamo preko črpalke na površino zmesi v gibanju. V posodo je nameščeno tudi sekalo, ki razbija nastale granule in nam do neke mere omogoča nadzor njihove rasti. Glavna kontrola procesa je spremljanje navora mešala. Najpomembnejše

procesne spremenljivke so hitrost vrtenja mešala in sekala, hitrost in količina dodane granulacijske tekočine, velikost sit za polsuho in suho sejanje ter temperatura sušenja. Glavni pomanjkljivosti tovrstne granulacije sta večstopenjskost procesa, ki ne poteka znotraj ene opreme in slabši nadzor nad rastjo granul. (19- 22)

1.3.4 Primerja visokostrižnega in vrtninoslojnega granuliranja

V Tabeli I, so predstavljene glavne razlike med vrtninoslojnim in visokostrižnim granuliranjem. (3, 19, 22)

TABELA I: PRIMERJAVA GLAVNIH PREDNOSTI IN SLABOSTI DVEH VRST VLAŽNE GRANULACIJE.

	HS GRANULIRANJE	FB GRANULIRANJE
DELCI	Bimodalna ali multi modalna porazdelitev velikosti delcev Večje granule	Monomodalna porazdelitev velikosti delcev Manjše granule
	Okrogle granule z večjo gostoto	Krhke, poroznejše in bolj sipke granule, nizka nasipna gostota in boljša stisljivost
	Počasnejše sproščanje zdravilne učinkovine (ZU) - zaradi slabše penetracije topila v granule	
PROCES	Hitrejši proces, potrebno manj tekočine za granuliranje, manjši vnos toplotne energije v proces	Celoten proces poteka v eni komori Možnost segregacije delcev med procesom, zaradi razlike v gostoti in velikosti vhodnih komponent

1.4 Mletje

Če je granuliranje na eni strani pristop, s katerim delce povečamo in jih s tem naredimo bolj pretočne in enotne, je mletje proces, s katerim delce zmanjšamo in tako dosežemo želeno velikost in porazdelitev velikosti delcev. Mletje je mehanski proces, ki poteka preko mehanizmov rezanja, stiskanja, udarjanja in obrabe, pod vplivom zunanje obremenitve. Pri krhkih materialih pride pri obremenitvi do fragmentacije delcev, medtem ko pri plastičnih materialih do loma ne pride. Večina materialov leži nekje med omenjenima ekstremoma. Lastnosti končnega produkta so odvisne od fizikalnih lastnosti vstopajoče zmesi na eni strani in načina mletja (vrsta mlina, procesne spremenljivke) na drugi. Lastnosti idealnega granulata so takšne, da se pri mletju čim krajši čas zadržuje v mlinu, hitro prehaja sito, pri tem pa ohranja celovitost posameznih mletih granul (majhen delež prahu). Trdnost materiala, ki ga meljemo, ima vpliv na velikost in porazdelitev velikosti končnega

produkta. Trdne granule se bodo dlje časa zadrževale v mlinu, mlet granulata bo sestavljen iz presežka velikih granul v kombinaciji s finimi delci, s čimer dobimo bimodalno porazdelitev delcev (bolj pogosto pri mletju granulata izdelanega s HS granuliranjem).

Izbira opreme, s katero bomo mleli, je odvisna od lastnosti materiala, velikosti delcev vstopnega materiala in želene velikosti končnega produkta.

V farmaciji se uporablja le nekaj vrst mlinov za suho ali mokro mletje. Delimo jih glede na to, kolikšen je njihov vnos energije v proces, in sicer na nizko-energetske in visoko-energetske. Med prve spada oscilacijski mlin, med druge pa mlin kladivar. (13, 22, 23)

Ko s procesi granulacije in mletja dosežemo, da ima granulata primerno porazdelitev delcev, ki ne bo dovzeta za segregacijo po zgoraj opisanih mehanizmih, je granulata pripravljen, da vstopi v tabletno zmes, iz katere pripravimo končno trdno farmacevtsko obliko – tablete.

1.4.1 Oscilacijski mlin

Princip delovanja oscilacijskega mlina je v nihanju rotorja, ki potiska material skozi žičnato mrežico ali sito. Velikost delcev lahko določamo z velikostjo por izbranega sita, hitrostjo rotorja in kotom, pod katerim rotor niha. Primarno se uporablja za zmanjševanje velikosti mokrih in sušenih granulotov. Med mletjem suhih granulotov dobimo ozko porazdelitev velikosti delcev in majhen delež prahu, kar je glavna prednost takšnega mlina. Možna slabost pa je slab prehod skozi mrežo (primer pri vlažnih granulatih) in možnost kontaminacije produkta s kovino (pri poškodbah sita). (13, 22)

1.4.2 Mlin kladivar

Mlin kladivar je zelo vsestranski in pogosto uporabljen mlin v farmacevtski industriji. Princip zmanjševanja delcev pri tem mlinu sloni na rotorju z vpetimi kladivi, ki se vrtijo z visoko obodno hitrostjo in ob tem z udarci ob delce povzročijo njihovo deformacijo z drobljenjem. Na dnu je vpeto sito, ki določa največjo velikost delcev. Pri nekaterih mlinih lahko poleg vrtilne frekvence in velikosti por na situ, prilagajamo tudi obliko kladiv, ki so lahko na eni strani topa – kladiva, na drugi pa ostra – noži, s katerimi povzročimo deformacijo delcev s pomočjo reza. Od smeri vrtenja rotorja je odvisno, kako vplivamo na delce. Kladivar lahko proizvede delce z velikostjo v širokem območju (od 9 mm do 30 μ m). Po mletju v tem mlinu dobimo delce ostrih in nepravilnih oblik. (13, 22, 23)

1.5 Tabletiranje

Tablete so enodimerna, trdna farmacevtska oblika (FO), ki vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin in pomožne snovi. So najširše zastopana FO s strani proizvajalcev, saj izbrani formulaciji nudijo večjo fizikalno-kemijsko stabilnost, v primerjavi z drugimi FO, poleg tega pa predstavljajo sredstvo za natančno odmerjanje ZU. Pri pacientih so priljubljene, saj so v večini namenjene peroralni uporabi, ki je uporabniku najprijaznejša. (24)

Tablete se izdelujejo s stiskanjem enovite prostornine delcev. Direktno stiskanje predstavlja proces tabletiranja, pri katerem v tableto vstopajočih komponent predhodno ne obdelujemo. Tak način je najbolj zaželen, vendar potrebuje tabletna zmes določene lastnosti, kot so dobra pretočnost in kompresibilnost. Če s samo izbiro vhodnih komponent tega ne moremo doseči, moramo poseči po predhodnem granuliranju zmesi.

Kakovost izdelanih tablet vrednotimo s standardiziranimi postopki, ki so v večini opisani v Farmakopejah. Med samim procesom tabletiranja vrednotimo enakomernost mase tablet, trdnost, krušljivost, lom, dimenzije in razpadnost tablet. Izrednega pomena pa je tudi preverjanje enakomernosti vsebnosti ZU. Spremenljiva vsebnost ZU v tableti je lahko pokazatelj, da je pred ali med procesom tabletiranja prišlo do segregacije tabletene zmesi. (25)

Tabletiranje je tehnološki postopek, pri katerem prahove ali granule s stiskanjem približamo in jih s tem povežemo v trden kompak. Za tabletiranje imamo na voljo dva tipa tabletirk:

- *tabletirka na udarec (ekscenter),*
- *rotirajoča tabletirka oziroma rotirka.*

Tabletirko na ekscenter sestavlja le ena matrična vdolbina in po en spodnji in zgornji pečat, pri čemer stiska le zgornji, matrična plošča miruje, polnilni čolniček pa se giblje naprej in nazaj ter pri tem polni matrično vdolbino. Kapaciteta takšne naprave je zelo majhna, zato se uporablja predvsem v laboratorijih v raziskovalne namene. Na drugi strani pa ima rotirka večje ($n = 60 - 80$) število pečatov. Okrogla matrična plošča se vrti, ko pride matrika do polnilnega mesta se napolni s zmesjo za tabletiranje, ki jo nato stisneta tako zgornji kot spodnji pečat. V enem obratu tabletirka proizvede toliko tablet, kolikor je instaliranih setov tabletirnega orodja. (25,26)

1.6 Možnosti pojava segregacije med procesom proizvodnje tablet

Do segregacije lahko pride že med samim granuliranjem v vrtničnoslojnim granulatorju, vendar sta običajno zadnja tehnološka koraka pred tabletiranjem homogenizacija tabletni zmesi z dodatnimi pomožnimi snovmi in dodatek drsil. Končna postopka mešanja naj bi rezultirala v homogeni tabletni zmesi. Ko imamo granulato pripravljeno, mu dodamo zunaj granularne (suhe) dodatke, zmes homogeniziramo z mešanjem, pri čemer lahko pride do ločevanja komponent. Zmes nato pretresemo v zalogovnik. Tu se segregacija pojavlja zelo pogosto, saj pri pretresanju prisotni številni mehanizmi, ki privedejo do segregacije pri sipanju na kup. S stresanjem iz višine se v granularno snov vmeša zrak, kar privede do mehanizma fluidizacije. Pri padcu zmesi v silos, bo tok zraka potisnjen navzdol in proti stenam zalogovnika. Pri tem bo zajel drobne delce, ki se bodo tako zbrali ob stenah. Na enak način lahko do segregacije prihaja tudi med praznjenjem zalogovnika.

Transport zmesi od zalogovnika do tabletirke predstavlja za zmes zunanje vibracije in prav tako privede do okoliščin, pri katerih se pojavi segregacija. Pri horizontalnih povezavah, kot na primer pri tračnih transporterjih ali drčah, pride do vibracij, katere poleg trajektorne segregacije povzročajo še perkolacijo. (1) Ko transport zmesi od zalogovnika do tabletirke poteka po vertikalnih cevni povezavah, se ponovno srečamo s fluidizacijo in dodatno tudi s perkolacijo. (27)

Med samim procesom tabletiranja prihaja do številnih vibracij in tresljajev, ki imajo lahko za posledico segregacijo tabletni zmesi, najmanj v polnilni postaji. Pomembno je, da ima tabletna zmes lastnosti, ki ne favorizirajo ločevanja, kar lahko preverimo z ustreznimi med procesnimi analizami. Le na tak način lahko dosežemo končni cilj, kar je ustrezen in kakovosten produkt. (28)

2. NAMEN

Namen magistrskega dela je ovrednotiti in omejiti segregacijo večkomponentne zmesi za tabletiranje. Tabletno zmes predstavljata dva granulata različnih zdravilnih učinkovin, kot suho vezivo pa v zmes vstopa še mikrokristalna celuloza. Segregacijo zmesi bomo ovrednotili z metodo sipanja na kup. Pri tej metodi se drobni delci zbirajo v centru nasutja, večji delci pa se znajdejo na obrobju. Z vzorčenjem centra in oboda zmesi in določitvijo vsebnosti posamezne učinkovine v vzorčeni tabletni zmesi, bomo iz razmerja obeh učinkovin predvideli, ali bo zmes segregirala. Pri tem bo večja razlika v vsebnosti posamezne učinkovine med centrom in obodom in med obema učinkovinama pomenila večjo verjetnost za segregacijo. Končna potrditev ali zmes segregira bodo tabletna jedra, ki jih bomo izdelali na rotirajoči se tabletirki. Med procesom tabletiranja bomo tabletna jedra vzorčili v treh časovnih točkah in jim določili vsebnost obeh učinkovin. Če bo vsebnost obeh učinkovin znotraj 95 – 105 %, je obseg segregacije zmesi sprejemljiv.

Segregacijo tabletno zmesi bomo ovrednotili in skušali omejiti na laboratorijski skali. Osredotočili se bomo na izbiro tehnologije granuliranja in preverili vpliv poenotenja delcev z mletjem na obseg segregacije. Dodatno bomo poizkušali ugotoviti, kako na obseg segregacije vpliva izbira mikrokristalne celuloze, količina drsila ter čas mešanja zmesi. Prav tako bomo preizkusili, ali delež vlage v zmesi vpliva na segregacijo.

Iz zbranih podatkov bomo izbrali formulacijo in proces, ki ju bomo prenesli iz laboratorijskega na proizvodni nivo. Z določitvijo vsebnosti obeh učinkovin v tabletni zmesi po mešanju in končnih jedrih, ki jih bomo med procesom tabletiranja vzorčili v desetih časovnih točkah, bomo ugotovili, ali je tabletna zmes na proizvodnem nivoju segregirala ali ne. Iz tega bomo dobili odgovor na vprašanje, ali lahko z enostavnim laboratorijskim preizkusom in z izbiro ustreznih procesnih parametrov preprečimo pojav segregacije med procesom izdelave tablet v proizvodnji.

3. MATERIALI IN METODE

3.1 Materiali

V magistrski nalogi smo uporabili materiale navedene v Tabeli II.

TABELA II: PRIKAZ UPORABLJENIH MATERIALOV, NJIHOVIH PROIZVAJALCEV IN NAMENA UPORABE.

SNOV	PROIZVAJALEC	NAMEN
ZU1	/	zdravilna učinkovina
ZU2	/	zdravilna učinkovina
Mikrokristalna celuloza (MCC) – Avicel PH 102	FMC BioPolymer (Cork, Irska)	zunajgranularno polnilo
Mikrokristalna celuloza (MCC) – Avicel PH 200	FMC BioPolymer (Cork, Irska)	zunajgranularno polnilo
Hidroksipropilmetilceluloza (HPMC)	ShinEtsu (Tokyo, Japonska)	vezivo
Magnezijev stearat	Peter Greven (Bad Münstereifel, Nemčija)	drsilo
Prečiščena voda	/	topilo granulacijske tekočine

3.1.1 Procentualno razmerje v formulaciji

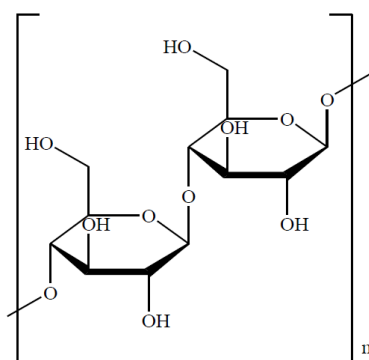
V Tabeli III je predstavljeno procentualno (m/m) razmerje surovin, ki smo jih uporabili v formulaciji. Pri vzorcu, kjer smo povečali delež drsila na 0,8 %, smo zmanjšali delež polnila MCC.

TABELA III: PROCENTUALNO RAZMERJE SNOVI V FORMULACIJI.

SNOV	DELEŽ (%)
ZU1	64
ZU2	13
MCC	20
HPMC	2,5
MAGNEZIJEV STEARAT	0,5

3.1.2 Mikrokrystalna celuloza

Mikrokrystalna celuloza (MCC), katere strukturna formula je predstavljena na Sliki 7, se v tabletah uporablja kot polnilo in suho vezivo, deluje pa tudi kot drsilo in razgrajevalo, če jo uporabimo v procesu direktnega tabletiranja. Pripravljajo jo iz celuloze s postopkom kisle hidrolize in je delno depolimerizirana celuloza. Je droben ali zrnat bel prah. Delci imajo visoko notranjo poroznost, veliko specifično površino in so hidrofilnega značaja, kar omogoča vezavo vode. (29)

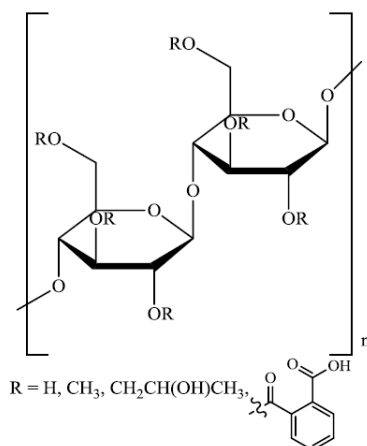


SLIKA 7: STRUKTURNA FORMULA MIKROKRISTALNE CELULOZE.
(POVZETO IZ VIRA 29)

Avicela z različnima oznakama, ki smo ju uporabili, se razlikujeta glede velikosti delcev, pri čemer je povprečna velikost delcev Avicela PH 102 100 μm in Avicela PH 200 180 μm . (30)

3.1.3 Hidroksipropilmetilceluloza

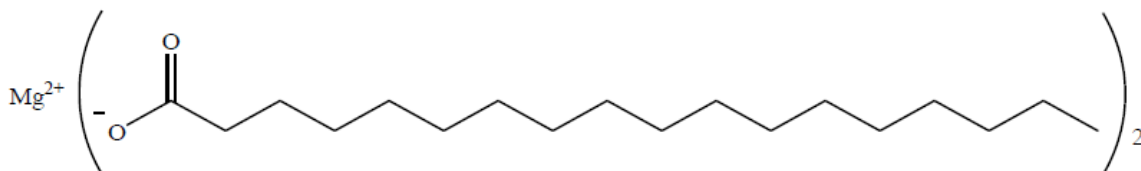
HPMC, katere strukturna formula je predstavljena na Sliki 8, smo pri izdelavi formulacije uporabili kot vezivo za povezovanje delcev med procesom granuliranja. Kot pomožna snov se pri tabletah uporablja še kot suho vezivo, tvorec hidrofilnega ogrodja in kot polimer za filmsko oblaganje. Je hidrofilne narave in je po izgledu rumenkasto bel zrnat prah, ki ima rahlo higroskopne lastnosti. (29)



SLIKA 8: STRUKTURNA FORMULA HIDROKSIPROPILMETILCELULOZE.
(POVZETO IZ VIRA 29)

3.1.4 Magnezijev stearat

Pri izdelavi tablet se uporablja kot mazivo, antiadheziv in drsilo. Kemijsko so to soli magnezija z različnimi organskimi kislinami, izmed katerih prevladujeta Mg-stearat (Slika 9) in Mg-palmitat. Je v obliki drobnega, belega prahu, ki je na otip masten. (29)



SLIKA 9: STRUKTURNA FORMULA MAGNEZIJEVEGA STEARATA.
(POVZETO IZ VIRA 29)

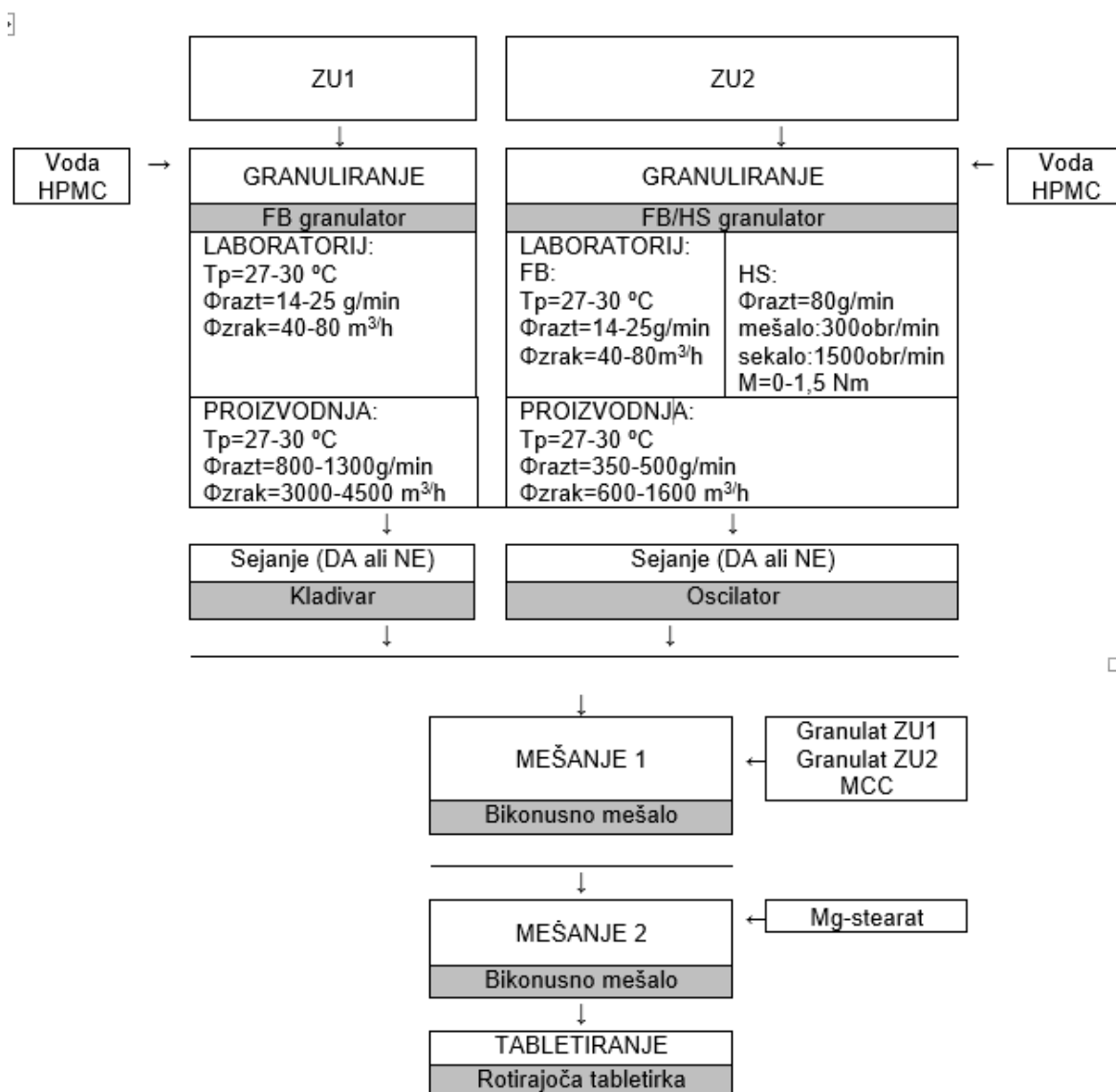
3.2 Aparature

- Precizna tehtnica, Mettler Toledo XS2002S/M
- Vrtinčnoslojni granulator, Glat GPCG2
- Hitro vrteči granulator, Gral 10
- Oscilacijski mlin, Frewitt GLA-OV
- Mlin kladivar, Frewit Hammer Mill
- Bikonusno mešalo, Erweka AR 400
- Rotirajoča tabletirka, Kilian LX18
- Naprava za določanje trdnosti tablet, KraemerH97
- Naprava za vrednotenje tablet, Kraemer UTS 4,1
- Naprava za določevanje krušljivost tablet, Erweka TAR
- Naprava za določevanje razpadnosti tablet, Charles Ischi AG
- Sita za izvedbo sejalne analize
- Stresalnik sit, Retsch AS 200
- Naprava za merjenje pretočnih lastnosti, Pharma test PTG2
- 500 mL merilni valj
- Naprava za zbiti volumen, Erweka SVM 222
- Halogenski vlagomer, Mettler Toledo HR270
- Steklene čaše, (2L, 1L)
- Propelersko mešalo, IKA Eurostar Digital
- Naprava za dinamično slikovno analizo delcev, Camsizer XT, Retsch

3.3 Metode dela

3.3.1 Procesni diagram

Na Sliki 10 je predstavljen procesni diagram, po katerem smo pripravili vse vzorce. Variirali smo le mletje, ki ga pri nekaterih vzorcih nismo opravili, količino in vrsto pomožnih snovi (Mg – stearat in MCC) ter čas mešanja po dodatku drsila (mešanje 2).



SLIKA 10: PRIKAZ POTEKA PROCESOV PRIPRAVE VZORCEV.

3.3.2 Granuliranje

Za granuliranje ZU1 smo na precizni tehtnici natehtali ustrezno količino ZU1 in ji na halogenskem vlagomeru izmerili izgubo pri sušenju (IPS) pred postopkom granuliranja. V stekleno dvolitrsko čašo smo natehtali ustrezno količino prečiščene vode in na tehtalno ladjico še HPMC. S propelerskim mešalom smo v vodi naredili vrtinec, v katerega smo počasi stresali HPMC, ki smo ga nato pri nižjih obratih mešali do raztopitve. ZU1 smo stresli v komoro za vrtničnoslojno (FB) granuliranje in jo pri ustreznem pretoku in temperaturi zraka za fludizacijo najprej segreti do ustrezne temperature. Nato smo začeli z

razprševanjem granulacijske tekočine z raztopljenim vezivom. Po tem, ko smo razpršili vso raztopino veziva, smo granulata sušili do ustrezne vrednosti IPS.

Za pripravo granulata ZU2, smo natehtali ustrezno količino ZU2 ter ji določili IPS. V 1L čaši smo po enakem postopku kot pri ZU1 pripravili raztopino HPMC. Zmes smo granulirali v FB ali v HS granulatorju z razprševanjem raztopine veziva. V obeh primerih smo granulata posušili v FB komori, do ustrezne vsebnosti vlage.

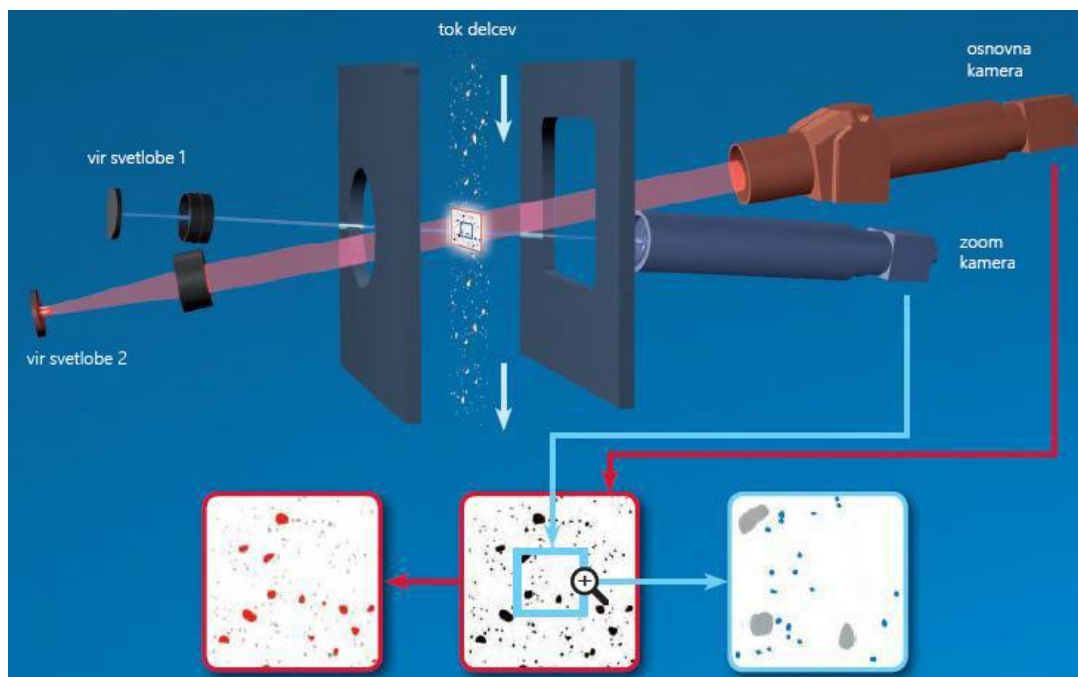
3.3.3 Sejanje in mletje granulata

Glede na rezultate sejalskih analiz neobdelanega granulata, smo se odločili za separacijski postopek s sejanjem ali za mletje granulata pri različnih pogojih. V primeru mletja smo izbirali med mlinom kladivarjem in oscilacijskim mlinom. Pri mletju smo uporabljali različno velike mrežice sit (0,5 mm, 0,71 mm, 1 mm), ki smo jih izbrali glede na želeno končno velikost granulata. Mletim granulatom smo ponovno določili velikost in porazdelitev velikosti delcev s sejalsko analizo. Sejalska analiza je najpogosteje uporabljena analiza za določanje porazdelitve velikosti delcev. Gre za princip sejanja granulata čez različno velika analitska sita, ki jih predhodno stehtamo. Sita smo zložili po velikosti od tistega z največjimi velikostmi por (400 μm) do tistega z najmanjšimi (45 μm) in dna, kot je prikazano na Sliki 11. 50 g vzorca smo stresli na največje sito in zrnca nato stresali na vpetem stolpu sit s pomočjo vibrirajoče plošče, in sicer 10 min. Po koncu stresanja smo sita ponovno tehtali. Iz razlike polnih in praznih sit smo dobili količino vzorca, ki je ostala na posameznem situ, iz česar smo dobili podatek o porazdelitvi velikosti delcev. Slabosti te metode so zamuden čas sejanja, omejeno število podatkov, ki jih iz analize dobimo, rezultati analize so lahko odvisni od izvajalca in niso dobro ponovljivi. Prav tako pa je rezultat porazdelitve velikosti delcev odvisen in omejen s številom sit, ki jih izberemo.



SLIKA 11: PRIKAZ SIT (400, 315, 250, 200, 125, 100, 63, 45 μm IN DNO), KI SMO JIH UPORABILI ZA SEJALNO ANALIZO.

Kot alternativo sejalni analizi lahko uporabimo napravo z dinamično slikovno analizo delcev (Camsizer XT). Delci pod vplivom stisnjenega zraka, ki preprečuje, da bi med padanjem aglomerirali, padajo mimo vira svetlobe in hitrih digitalnih kamer. Sence delcev so zajete z dvema digitalnima kamerama, ena je namenjena snemanju majhnih delcev z veliko resolucijo, druga pa zajetju velikih delcev, zaradi velikega vidnega polja in manjše povečave objektiva. Shematski prikaz analize delcev je prikazan na sliki 12. Porazdelitev velikosti delcev in oblika delcev je določena s pomočjo programske opreme v realnem času. Prednost tega načina je, da lahko ovrednotimo tudi manjše delce (do 1 μm) v primerjavi s sejalno analizo (do 20 μm), boljša ponovljivost rezultatov, poleg velikosti delcev pa je določena še oblika delcev. Dodatna prednost je tudi hiter celokupni čas meritev. (31)



SLIKA 12: SHEMATSKI PRIKAZ MERJENJA DELCEV Z NAPRAVO ZA DINAMIČNO DIGITALNO SLIKOVNO ANALIZO DELCEV.
(POVZETO IZ VIRA 31)

Pri določenih vzorcih smo s to metodo delcem določili obliko delcev. Osredotočili smo se na sferičnost delcev (SPHT) (Enačba 2), razmerje med širino in dolžino delcev (b/L) (Enačba 3) in konveksnost delcev (Conv) (Enačba 4).

- Sferičnost delcev – SPHT

$$SPHT = \frac{4\pi A}{P^2} \quad (\text{Enačba 2})$$

P – obseg projekcije delca

A – površina projiciranega delca

Za popoln krog je vrednost SPHT enaka 1, za nepravilne delce pa je manjša od 1. (31)

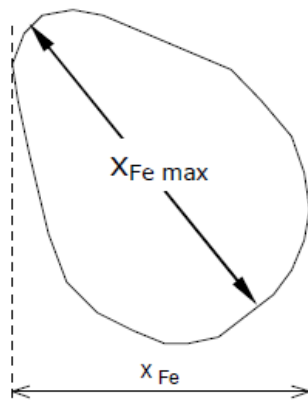
- Razmerje širine in dolžine (b/l)

$$b/l = \frac{X_{c \min}}{X_{Fe \max}} \quad (\text{Enačba 3})$$

$X_{c \min}$ – širina; premer delca, ki je enak najkrajši izmed vseh tetiv v projiciranem delcu.

$X_{Fe \max}$ – dolžina; premer delca, ki je najdaljši Feretov premer v projiciranem delcu.

Feretov premer (Slika 13) je razdalja med dvema tangentama na konturi delca, ki sta pravokotni na smer merjenja. (31)



SLIKA 13: FERETOV PREMERA DELCA.
(POVZETO IZ VIRA 31)

- Konveksnost

$$CONV = \sqrt{\frac{A_{real}}{A_{convex}}} \quad (Ena\check{c}ba\ 4)$$



SLIKA 14: PRIKAZ REALNE IN KONVEKSNE POVRŠINE.
(POVZETO IZ VIRA 31)

Konveksnost delca je kvadratni koren razmerja med dejansko površino (A_{real}) in konveksno površino (A_{convex}). Razlika med realno in konveksno površino je prikazana na Sliki 14. (31)

3.3.4 Test za napoved segregacije

Na precizni tehtnici smo natehtali ustrezne količine granulotov ZU1 in ZU2, MCC 102 ali MCC 200 ter magnezijevega stearata. Prve tri vstopajoče komponente smo mešali v bikonusnem mešalu ($m = 1 \text{ kg}$) pri 14obratih/min obratih 3 min, nato pa smo zmes še lubricirali z dodatkom magnezijevega stearata dodatnih 3 ali 8 min, prav tako v bikonusnem mešalu. Pripravljeno zmes za tabletiranje smo vzorčili (200 g), preostanek pa smo shranili ter uporabili za tabletiranje.

50 g vzorčene zmesi smo uporabili za sejhalno analizo tabletne zmesi, preostali del pa za test pretočnosti in nasipnega kota. Pri testu pretočnosti v posodo aparature (Pharma test, PTG2, Slika 15) vsujemo približno 50 g zmesi. Aparatura ima mešalo, ki po odprtju lopute, ki zmes zadržuje, pripomore, da je zmes ustrezno kondicionirana, razrahljana. Zmes se pri sipanju ujame na pladnju pod posodo, pri čemer se tvori stožec preizkušanega materiala. Aparatura izmeri nasipni kot zmesi in čas, v katerem masa zapusti posodo. S tehtanjem mase na pladnju, dobimo podatek o pretočnosti zmesi – koliko gramov se vsuje v posamezni sekundi.

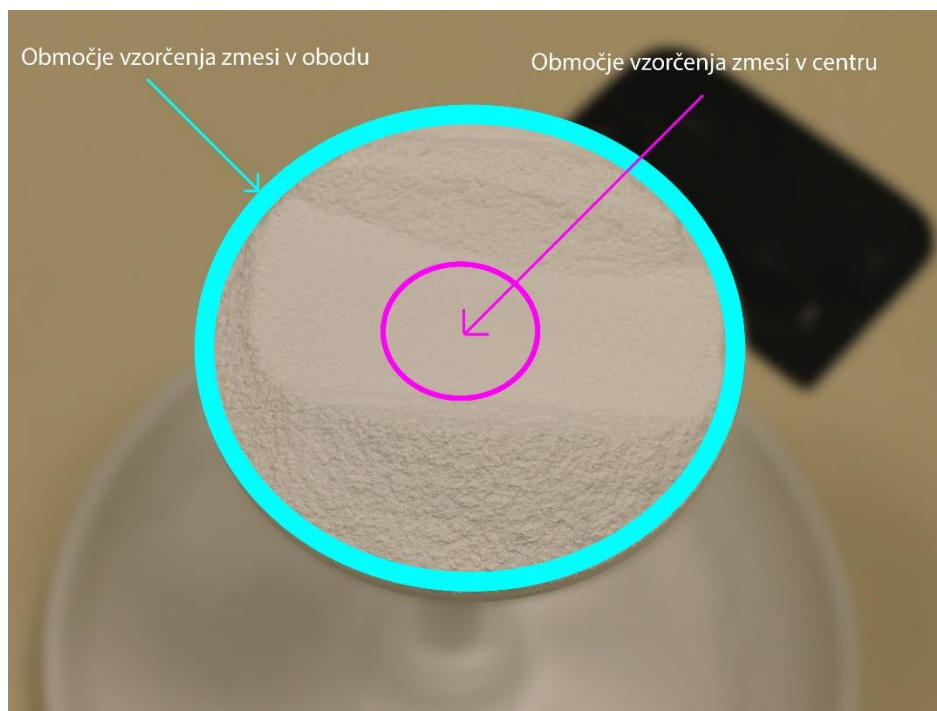


SLIKA 15: NAPRAVA ZA DOLOČANJE PRETOČNOSTI. POLEG MERITEV PRETOČNOSTI SMO JO UPORABILI ZA FORMIRANJE KUPA, S POMOČJO KATEREGA SMO DOLOČALI POTENCIALNO SEGREGACIJO V ZMESI.

Formiranje nasutja materiala v obliki stožca smo izkoristili tudi kot test za napoved morebitne segregacije zmesi. Ta metoda vrednotenja segregacije loči delce, ki se razlikujejo v velikosti, delno gostoti in pretočnosti. Drobni in bolj adhezivni delci, ki imajo slabše pretočne lastnosti, se bodo skoncentrirali v centru nasutja. Večji delci bodo manjšim predstavljali sito, sami pa bodo ostali na površju nasutja in se glede na pretočne lastnosti, skotalili po kupu navzdol. Stožec materiala (Slika 16) smo vzorčili v centru nasutja in pa po celotnem obodu. Vzorčenje je prikazano na Sliki 17. Tako smo dobili dva vzorca – center in obod. Za vsako zmes smo izvedli tri ponovitve stresanja in vzorčenja. Vzorcem smo nato z tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (HPLC) določili vsebnost posamezne ZU. Iz rezultatov vsebnosti smo sklepali ali bo zmes podvržena segregaciji ali ne. Pri čemer je večje odstopanje vsebnosti med učinkovinama in med centrom ter obodom za obe učinkovini, od vsebnosti 95 – 105%, pomenilo večjo verjetnost segregacije.



SLIKA 16: PRIKAZ FORMIRANEGA KUPA.



SLIKA 17: PRIKAZ MEST, KJER SMO VZORČILI ZMES V KUPU ZA DOLOČANJE SEGREGACIJE.

3.3.5 Priprava tabletnih jeder

Pripravljeno tabletno zmes smo prenesli v polnilni škorenj laboratorijske tabletirke (Kilian LX18). Z ustrezno nastavitvijo globine polnjenja smo določili maso tablete, trdnost tablete pa z nastavitvijo minimalnega razmika med zgornjim in spodnjim pečatom. Maso smo preverjali na analitski tehtnici, trdnost tablet pa na napravi za določanje trdnosti. Stisnili smo približno 300 tablet ustrezne mase in trdnosti. Med tabletiranjem laboratorijskih vzorcev smo dodatno vzorčili ($n=30$) tri lokacije tablet:

- Prve tablete (začetek) – takoj, ko smo naredili ustrezno nastavitvev,
- tablete s sredine procesa (sredina),
- končne tablete (konec) – zadnje narejene tablete, preden je zmanjkalo tabletne zmesi.

Vzorcem smo s HPLC metodo določili vsebnost posamezne ZU v vzorčenih tabletah. Laboratorijskim vzorcem smo vsebnost določili na način, da smo raztopili po 5 tablet, vzorec ustrezno redčili in določili odstotni delež posamezne ZU v vzorcu, glede na

teoretično količino. Ustrezen rezultat, ki kaže, da segregacija ni prisotna, je vsebnost ZU v območju od 95 – 105 %.

Za vzorce, katerih formulacija ima vpliv na pretočnost zmesi (količina drsila, vsebnost vlage v vzorcu in izbira mikrokristalne celuloze), smo določili tudi sposobnost procesa tabletiranja s pomočjo statističnih parametrov C_p (Enačba 5) in C_{pk} (Enačba 6).

- Indeks sposobnosti tabletiranja – C_p

$$C_p = \frac{ZSM - SSM}{6\sigma} \quad (\text{Enačba 5})$$

ZSM – zgornja specifikacijska meja

SSM – spodnja specifikacijska meja

σ – standardni odklon

Vrednost C_p izraža razmerje med dovoljenim in dejanskim razponom parametra (v našem primeru mase).

- Indeks lege procesa – C_{pk}

$$C_{pk} = \frac{\Delta \text{krit}}{3\sigma} \quad (\text{Enačba 6})$$

$$\Delta \text{krit1} = \bar{X} - SSM \quad (\text{Enačba 7})$$

$$\Delta \text{krit2} = ZSM - \bar{X} \quad (\text{Enačba 8})$$

Pri izračunu upoštevamo manjšo vrednost Δ krit, ki jo izračunamo po Enačbah 7 in 8. Vrednost C_{pk} izraža odstopanje dejanske povprečne vrednosti od teoretične sredine procesa.

Proces je sposoben in primeren, če sta vrednosti C_p in C_{pk} večji ali enaki 1,33. (32)

3.3.6 Prenos formulacije iz laboratorijske skale na proizvodnji nivo

Po končani razvojni fazi nove formulacije, ki je potekala na laboratorijski skali, smo izdelek uvajali v proizvodnjo. Iz velikosti vzorcev 1,5 kg, smo prešli na 150 – kilogramsko serijo. Postopek priprave granulotov je bil enak kot v laboratoriju. Izdelanima granulotoma smo s sejalno analizo določili porazdelitev velikosti delcev. Sveže pripravljena granulata

smo oddali na test vsebnosti, da smo izvedeli, kakšna je vsebnost obeh ZU v izhodiščnem granulatu, pred procesom tabletiranja. S tem smo preprečili, da bi z morebitno nižjo vsebnostjo učinkovin v vzorčenih tabletnih jedrih, lažno pozitivno identificirali segregacijo. Pripravljeni tabletni zmesi smo kot del medprocesne kontrole določili enakomernost obeh zdravilnih učinkovin v nasutju (BU – »blend uniformity«). Med tabletiranjem smo vzorčili tabletna jedra na 10 različnih lokacijah, s pomočjo katerih smo določili enakomernost vsebnosti obeh zdravilnih učinkovin.

Med tabletiranjem smo vzorčili tabletno zmes – na začetku, sredini in na koncu tabletiranja. Vse tri vzorce zmesi smo ovrednotili s sejalno analizo in določili pretočne lastnosti. Vzorčili smo tudi center in sredino pri sipanju na kup ter določili vsebnost obeh ZU. Iz vseh zgoraj naštetih vzorcev smo lahko določili ali je bila serija med izdelavo podvržena segregaciji. Prav tako smo dobili odgovor, ali so tehnološki prijemi v laboratoriju zadostovali za izogib ločevanja vstopnih komponent našega izdelka in če so bili testi, ki smo jih izbrali za napovedovanje segregacije, ustrezni.

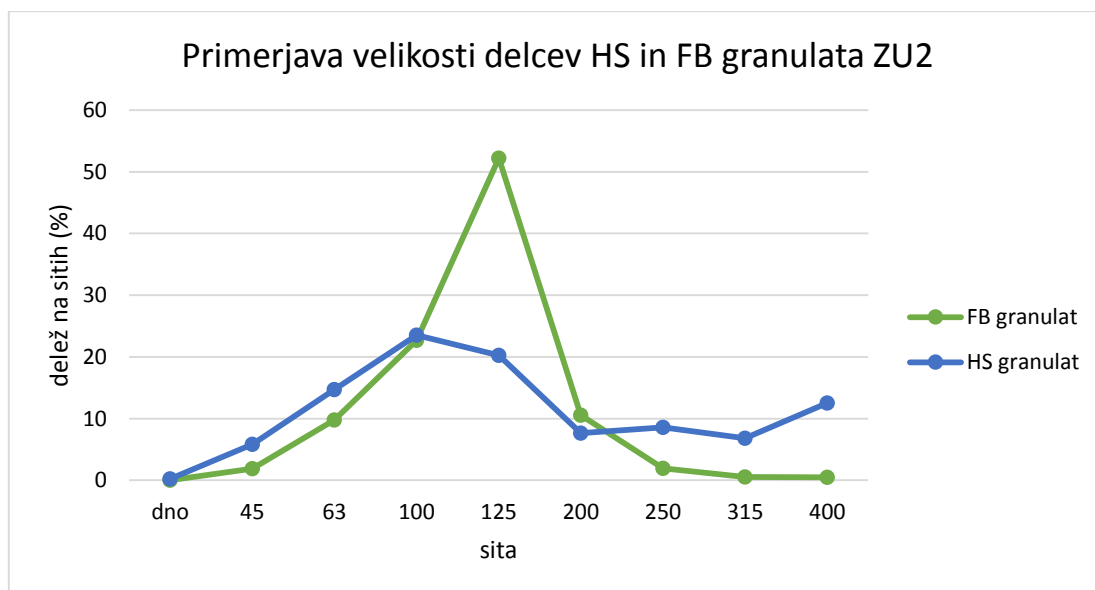
4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 Vpliv izbire tehnologije granuliranja na segregacijo zmesi

Granulati, pripravljani z vrtničnoslojnim granuliranjem se razlikujejo od tistih, ki so narejeni s tehnologijo hitro vrtečega granulatorja. Najprej nas je zanimalo, v kolikšni meri se po velikosti in obliki taki delci obeh granulotov pravzaprav razlikujejo. Drugo vprašanje pa je bilo, ali bo zmes, v katero vstopa eden od granulotov, pripravljen s HS granuliranjem, segregirala v večjem obsegu kot tista, v kateri sta oba granulata izdelana s FB granulacijo.

Z dvema različnima tehnologijama smo torej pripravili dva različna granulata z ZU2. V obeh primerih so v formulacijo granulata vstopale enake komponente v enakih razmerjih. Prvi granulata smo pripravili v FB granulatorju, drugega pa v HS granulatorju. Oba granulata smo na koncu sejali skozi sito z mrežo 0,71 mm, da smo odstranili večje grudice, ki so nastale pri granulaciji.

Iz porazdelitve velikosti delcev na Sliki 18, vidimo veliko razliko med obema granulatom. Pri FB granulatu imamo ozko definirano porazdelitev velikosti delcev, ki je značilna za takšno vrsto granuliranja. Prisoten je en vrh delcev, in sicer na situ 125 μm . Medtem pa je porazdelitev delcev po HS granulaciji široka in z dvema vrhovoma, eden je na situ 400 μm , medtem ko je drugi širok vrh razporejen med sita 63, 100 in 125 μm .



SLIKA 18: REZULTATI SEJALNIH ANALIZ FB IN HS GRANULATOV.

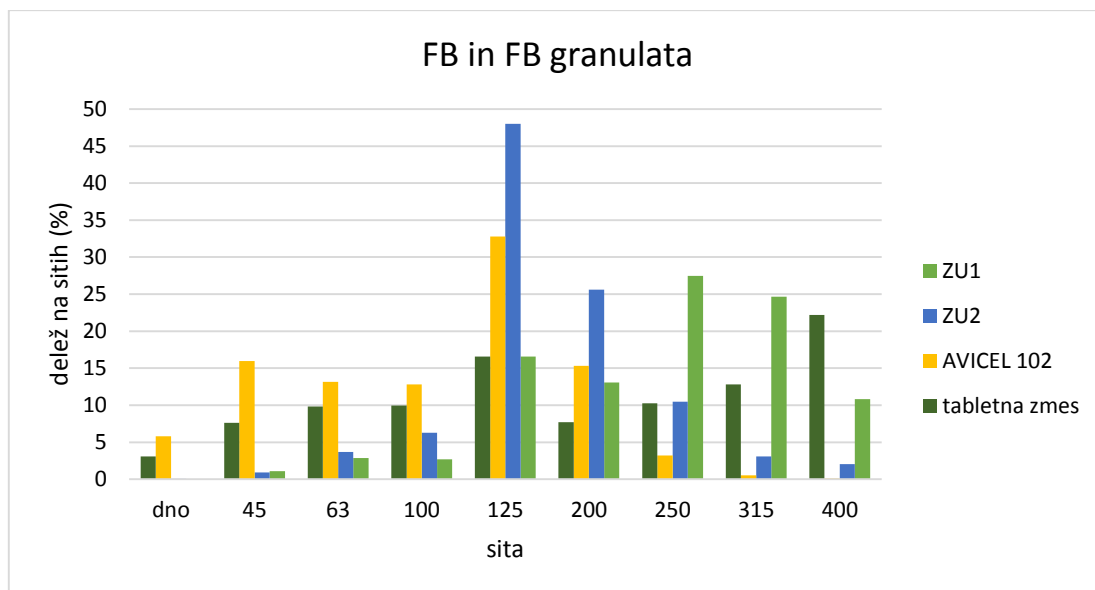
Z napravo za slikovno analizo delcev, smo določili podatke o obliki delcev, da bi primerjali granulata pripravljena z različno tehnologijo. Iz primerjave podatkov v Tabeli IV vidimo, da so delci HS granulata nekoliko bolj sferični od tistih pripravljene v FB granulatorju. Opazimo pa, da so slednji daljši in bolj podolgovati. Glede na podatke o konveksnosti zrnca pa med omenjenima vzorcema ni večjih razlik.

TABELA IV: PRIKAZ REZULTATOV ZA OBLIKO DELCEV, KI SMO JIH POSNELI Z NAPRAVO ZA SLIKOVNO ANALIZO DELCEV, ZA GRANULATA PRIPRAVLJENA S FB IN HS GRANULIRANJEM.

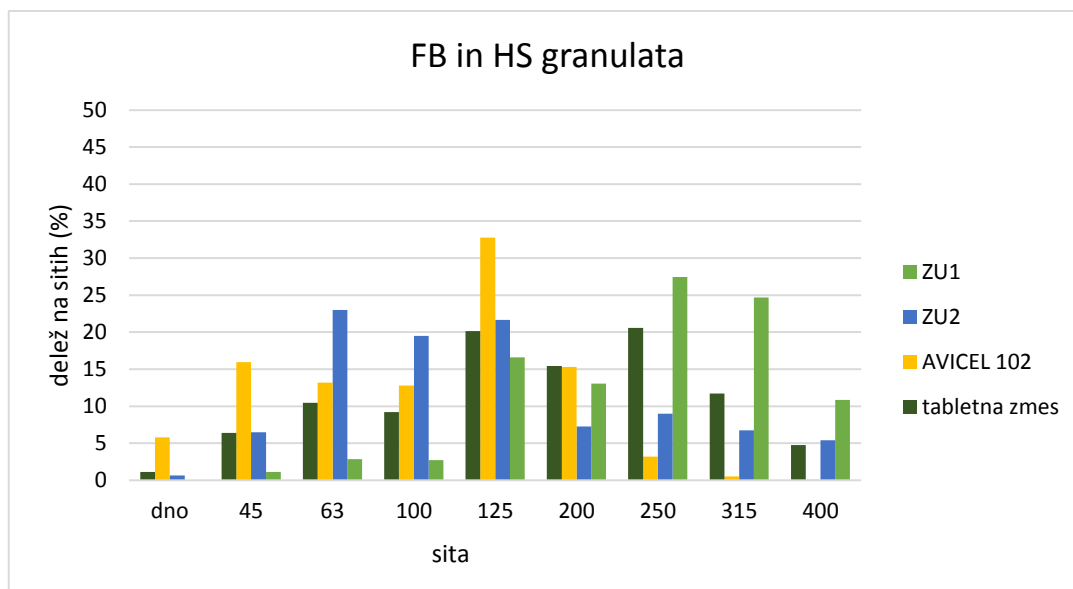
	HS granulata	FB granulata
SPHT	0,863	0,815
b/l	0,724	0,675
CONV	0,986	0,980

Iz granulatov smo nato pripravili dve tabletni zmesi, v kateri sta razen dveh različnih granulatov ZU2 vstopale enake komponente. Zmesi smo homogenizirali, izvedli test segregacije s sipanjem na kup, nato pa zmesi tabletirali in preverili vsebnost obeh učinkovin v jedrih.

Iz Slik 19 in 20, ki prikazujeta porazdelitve velikosti delcev, ki smo jih določili s sejalnimi analizami, je razvidno, da se nobeden od granulatov ZU2, ne prilega velikostim granulatov ZU1. Delci slednjega granulatov so v večini razporejeni na sitih med 125 in 400 μm .



SLIKA 19: SEJALNE ANALIZE GRANULATOV ZU1(FB) IN ZU2 (FB), MCC TER KONČNE TABLETNE ZMESI.



SLIKA 20: SEJALNE ANALIZE GRANULATOV ZU1 (FB) IN ZU2 (HS), MCC TER KONČNE TABLETNE ZMESI.

Izvedena testa segregacije pri obeh vzorcih kažeta, da segregacija v jedrih bo prisotna (Tabela V). Rezultati vsebnosti so si glede na trend podobni, saj imamo v obeh primerih nižjo koncentracijo ZU2 na obodu in višjo v centru. Pri tem je delež te učinkovine višji na obodu vzorca, ki smo ga granulirali s HS granulacijo. To gre prepisati dejstvu, da so delci ZU2 po HS večji. Delci za obe učinkovini so pri kombinaciji FB in HS bolj poenoteni, zato je razlika med obodom in centrom manjša, vendar premalo, da bi izognili segregaciji.

V tabletnih jedrih, vzorca pri katerem sta oba granulata pripravljena z isto (FB) tehnologijo opazimo, da delež ZU2 pri tabletiranju s časom narašča, medtem ko delež ZU1 pada (Tabela V). To lahko razložimo z razliko v velikosti delcev, pri čemer so delci ZU1 večji kot delci ZU2. Prvi so pri stresanju zmesi v zalogovnik tabletirke zaradi večje teže prej posedli, medtem ko so se manjši s fluidizacijo bolj skoncentrirali pri vrhu nasutja, zaradi česar imajo zadnje tablete višji delež omenjene učinkovine.

Pri vzorcu, kjer sta učinkovini pripravljene z različnima tehnologijama, pa pri prvih tabletah segregacija ni prisotna, na sredini tabletiranja je vsebnost obeh učinkovin primerljivo nizka, medtem ko pri zadnjih tabletah koncentracija ZU1 močno pade, koncentracija ZU2 pa je višja. Tudi tu opazimo, da s časom pada količina ZU1 v vzorcu, medtem ko za ZU2 ne opazimo nekega pravilnega trenda gibanja vsebnosti učinkovine med tabletiranjem. Morda k temu pripomore bimodalna porazdelitev velikosti delcev, ki so zgranulirani v HS mešalniku, tako da se ti delci v zmesi porazdelijo tako pri dnu, kot pri vrhu nasutja.

TABELA V: PRIKAZ VSEBNOSTI OBODA IN CENTRA KUPA TER TABLET V TREH ČASOVNIH TOČKAH, ZA VZORCE PRIPRAVLJENE IZ GRANULATOV NAMENJENIM TESTIRANJU VPLIVA RAZLIČNE TEHNOLOGIJE GRANULIRANJA.

	FB (ZU1) in FB (ZU2) granulata				FB (ZU1) in HS (ZU2) granulata			
	ZU1(%)	RSD(%)	ZU2(%)	RSD(%)	ZU1(%)	RSD(%)	ZU2(%)	RSD(%)
obod (n=3)	133,2	3,1	34,2	16,9	112,7	2,9	75,5	7,7
Center (n=3)	89,4	7,3	108	8,2	89,6	2,8	111,3	6,2
začetek	98,6		94,1		98,2		101,8	
sredina	98,5		96,2		92,2		92,5	
konec	90,2		106,8		80,1		102,4	

Iz rezultatov segregacije, vidimo, da izbira tehnologije še ni zagotovilo, da se ločevanju izognemo. Predvidevali bi, da si bodo delci, ki jih zgranuliramo v FB granulatorju podobni tako po velikosti, gostoti kot obliki in bodo iz tega stališča imeli manjšo težnjo po ločevanju, kot tisti, ki so pripravljene z različnima tehnologijama. Vendar se segregacija pojavi pri obeh vzorcih, iz česar lahko sklepamo, da ima največji vpliv predvsem velikost in porazdelitev velikosti delcev. V nasprotnem primeru bi se pokazala še večja razlika pri vsebnostih učinkovin v vzorcu, kjer se delci poleg velikosti razlikujejo še v obliki in gostoti delcev.

4.2 Optimizacija mletja

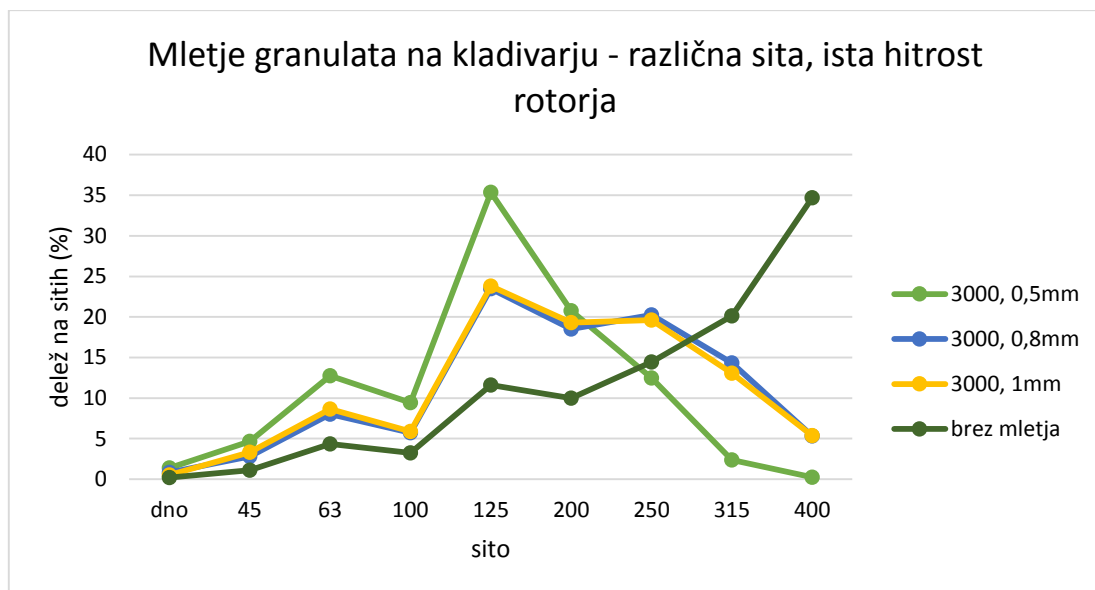
S samo izbiro tehnologije granulacije torej nismo mogli vplivati na zmanjšanje prisotnosti segregacije. Spoznali smo, da k ločevanju delcev bistveno pripomore njihovo razlikovanje v velikosti in porazdelitvi velikosti, zato je bistvenega pomena, da delce poenotimo. Za zmanjšanje velikosti delcev imamo na izbiro dva različna mlina in sicer oscilacijski mlin in mlin kladivar. Ker je granulata ZU2, že v osnovi zelo droben, je potrebno prilagoditi velikost delcev predvsem pri granulatu ZU1.

V vrtinčno slojnem granulatorju smo pripravili granulata ZU1. Po končani granulaciji smo mu naredili sejnalno analizo iz katere je razvidno, da so delci veliki in je večina (približno 80%) večja od 200 μm . Granulata smo nato razdelili na 10 enakih delov in jih mleli na različne načine, da bi ugotovili, kako izbrani parametri pri tej operaciji vplivajo na velikost delcev končnega granulata.

Granulata smo mleli na mlinu kladivarju in na oscilacijski mlinu. Pri prvem smo preverili, kako na velikost delcev izbranega produkta vpliva hitrost vrtenja kladiv in velikost izbrane mreže. Pri drugem načinu mletja pa smo preučevali velikost delcev, ki padejo skozi mrežo velikosti 0,71 mm, pri različnih hitrostih rotorja. Vsem različno mletim granulatom smo nato naredili sejnalne analize, da bi preverili končno velikost delcev.

4.2.1 Vpliv izbire sita na velikost delcev pri mletju na mlinu kladivarju

Na Sliki 21 so prikazani rezultati sejnalnih analiz za granulata ZU1, pripravljene s FB tehnologijo, ki smo jih mleli pri enaki hitrosti vrtenja rotorja, na katerega so pritrjena kladiva, in sicer 3000 obratov na minuto. Spreminjali smo velikost odprtih sit. Uporabili smo sita 0,5 mm, 0,8 mm in 1,0 mm. Delce najbolj zmanjšamo z uporabo sita 0,5 mm. Pri tem dobimo ostro porazdelitev velikosti delcev z izrazitim vrhom na situ 125 μm , kjer ostane 35 % granulata. Pri uporabi sit 0,8 mm in 1 mm dobimo skoraj identično porazdelitev velikosti delcev. Delci so večji, večina jih je na sitih 125, 200 in 250 μm . Granule se v vseh treh primerih po mletju občutno zmanjšajo, saj jih ni več na situ 400 μm , kot pri ne-mletem granulatu. Pomembno je tudi, da se pri nobeni od mrež, pri omenjeni hitrosti rotorja, ni formiral prah.



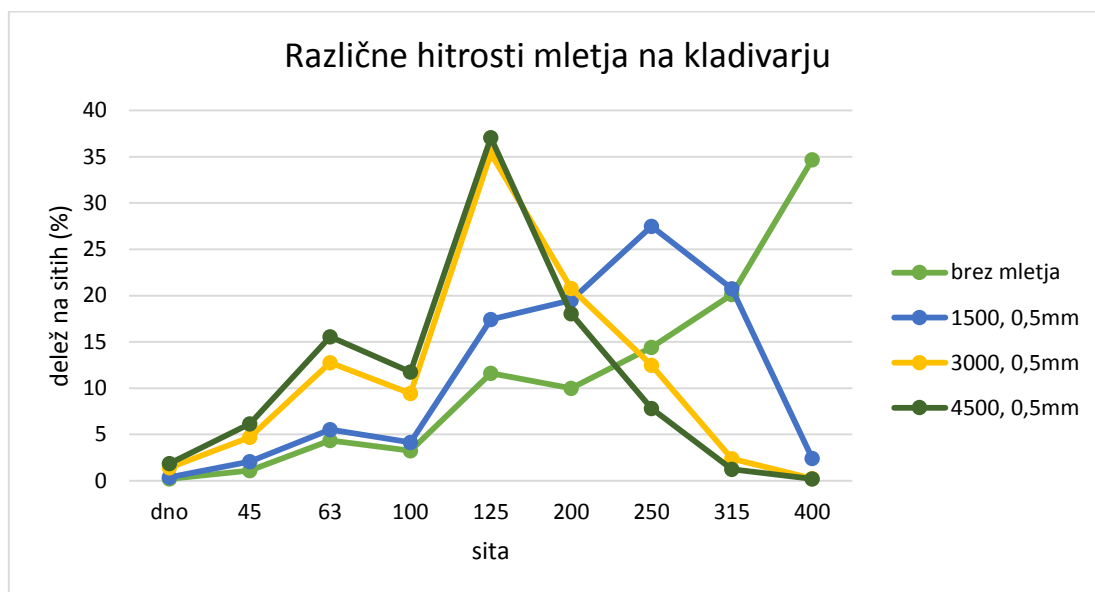
SLIKA 21: SEJALNE ANALIZE GRANULATA, PO MLETJU NA MLINU KLADIVARJU IN UPORABI MREŽ RAZLIČNIH VELIKOSTI.

V Tabeli VI so prikazani rezultati oblike delcev ne-mletega granulata in granulata mletih skozi različne mreže. Opazimo, da z manjšanjem velikosti odprtin mreže generiramo bolj sferične delce. Poleg tega z mletjem nekoliko zmanjšamo relativno dolžino delcev v primerjavi z začetnim granulatom, kar je bolj izrazito pri manjši mreži. Razmerje med realno in konveksno površino delcev pa se z mletjem nekoliko poveča, vendar med mrežami ni bistvenih razlik.

TABELA VI: PRIKAZ REZULTATOV ZA OBLIKO DELCEV, KI SMO JIH DOLOČILI Z NAPRAVO ZA SLIKOVNO ANALIZO DELCEV, IN SICER ZA GRANULAT MLET NA KLADIVARJU PRI UPORABI RAZLIČNIH MREŽ.

	Granulat brez mletja	3000 0,5 mm	3000 0,8 mm	3000 1 mm
SPHT	0,639	0,746	0,724	0,704
b/l	0,652	0,678	0,670	0,666
CONV	0,926	0,968	0,963	0,953

4.2.2 Vpliv hitrosti rotorja na velikost delcev pri mletju z mlinom kladivarjem



SLIKA 22: SEJALNE ANALIZE GRANULATA, MLETEGA NA KLADIVARJU PRI RAZLIČNIH HITROSTIH ROTORJA.

Testiranje vpliva različnih hitrosti rotorja pri mlinu kladivarju in uporabo iste mreže (0,5 mm) je v obliki porazdelitve velikosti delcev prikazano na Sliki 22. Pri počasnejši vrtilni frekvenci rotorja opazimo, da v produktu dobimo delce s širšo porazdelitvijo velikosti, ki so v večini razporejeni med siti od 125 do 315 μm . Na omenjenih sitih je kar 85 % vseh delcev. Večja kot je hitrost rotorja, bolj zmanjšamo velikost delcev in ožja je njihova porazdelitev. Ozko porazdelitev opazimo tako pri hitrosti vrtenja kladiv s 3000 min^{-1} , kot pri 4500 min^{-1} , pri obeh primerih je izrazit vrh na situ 125 μm , kjer ostane več kot 35 % delcev. Porazdelitev velikosti delcev je pri teh dveh hitrostih rotorja skoraj enaka. Glavnega vrha s povečano hitrostjo mletja iz 3000 min^{-1} na 4500 min^{-1} ne premaknemo, pridelamo pa v drugem primeru nekoliko več prahu. Iz rezultatov sklepamo, da povečevanje hitrosti mletja na mlinu kladivarju ne pomeni tudi linearnega zmanjševanja delcev, zato prevelike hitrosti za mletje niso smiselne.

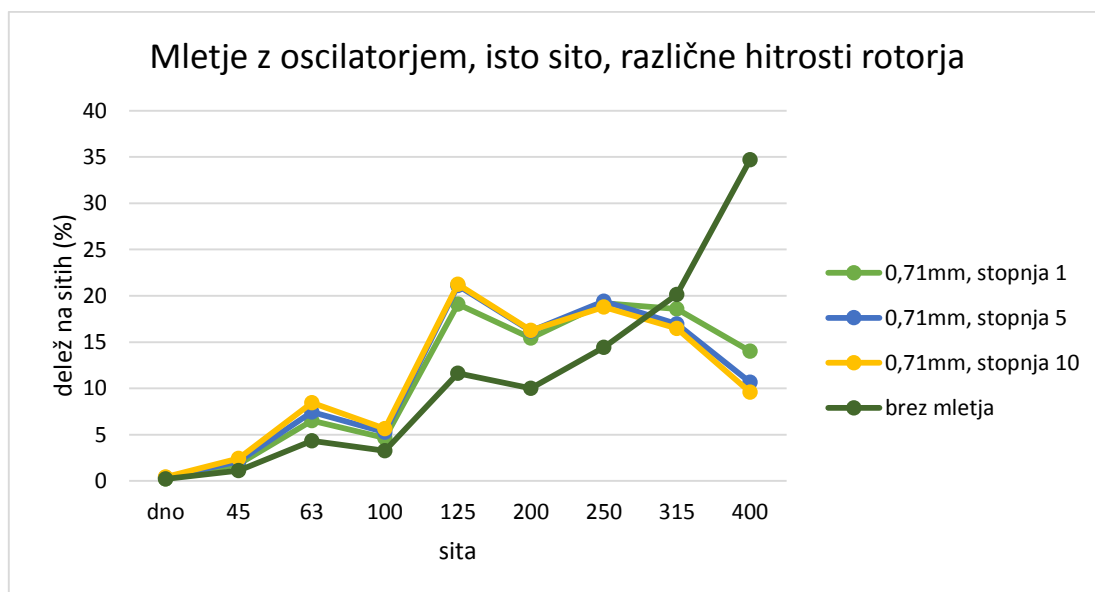
Vpliv hitrosti mletja na obliko delcev (Tabela VII) je podoben, kot izbira večje mreže. Hitrejši kot je rotor, bolj postanejo delci sferični. Prav tako se z večjo hitrostjo delci krajšajo. Povečuje pa se razmerje realne in konveksne površine. Kar pomeni, da se z

mletjem pri višjih hitrostih odstranjujejo konkavne površine po delcu in postaja ta vse bolj gladek, kar pa bi lahko imelo za posledico boljše pretočne lastnosti.

TABELA VII: PRIKAZ REZULTATOV OBLIKE DELCEV, KI SMO JIH DOLOČILI Z NAPRAVO ZA SLIKOVNO ANALIZO DELCEV, ZA GRANULAT MLET NA KLADIVARJU PRI RAZLIČNIH HITROSTIH ROTORJA.

	Granulat brez mletja	1500 0,5 mm	3000 0,5 mm	4500 0,5 mm
SPHT	0,639	0,707	0,746	0,770
b/l	0,652	0,663	0,678	0,688
CONV	0,926	0,959	0,968	0,971

4.2.3 Vpliv hitrosti rotorja na velikost delcev, pri mletju z oscilacijskim mlinom



SLIKA 23: SEJALNE ANALIZE GRANULATOV MLETIH NA OSCILATORJU PRI RAZLIČNIH HITROSTIH.

TABELA VIII: PRIKAZ HITROSTI ROTORJA PRI RAZLIČNIH STOPNJAH IN KOLIČINE PRESEJANEGA GRANULATA.

Stopnja rotorja na oscilacijskem mlinu	Dejanska hitrost rotorja na oscilacijskem mlinu (min^{-1})	Količina presejanega granulata (g/s)
1	75	5,87
5	243	23,4
10	426	16,6

Pri mletju granulata na oscilacijskem mlinu smo uporabili mrežo 0,71 mm. Mleli smo pri treh različnih stopnjah, pri kateri je 1 minimalna in 10 maksimalna stopnja. Dejanske hitrosti vrtenja rotorja pri določeni stopnji so prikazane v Tabeli VIII. Iz rezultatov sejlnih analiz (Slika 23) ugotovimo, da pri danem situ hitrost vrtenja rotorja skorajda ne vpliva na velikost in porazdelitev velikosti delcev.

Pri vseh treh primerih zmanjšamo velikost delcev, glede na vstopni granulata, vendar ne do te mere, kot smo to dosegli z mlinom kladivarjem. Porazdelitev velikosti delcev je široka in se razteza od sita 400 do 125 μm . Pri vseh treh stopnjah je na omenjenih sitih 85 % delcev. Opazimo pa razlike v hitrosti prehoda granulata skozi mlin. Mletje najhitreje poteka pri stopnji 5 in ne pri stopnji 10, kot bi morda pričakovali. Sejanje z oscilacijskim mlinom pri granulatu poveča sferičnost delcev (Tabela IX) in sicer so najbolj sferični delci tisti, ki smo jih sejali pri stopnji 5. Opazimo, da so parametri za obliko delcev pri stopnji 1 in 10 podobni, medtem ko pri srednji hitrosti nekoliko odstopajo. Razlog za podobnost prvih in zadnjih bi lahko iskali v tem, da so delci dlje časa izpostavljeni vplivom rotorja in jih ta nekoliko bolj preoblikuje, kot pri stopnji 5, kjer delci hitreje zapustijo mlin.

TABELA IX: PRIKAZ REZULTATOV ZA OBLIKO DELCEV, KI SMO JIH POSNELI Z NAPRAVO ZA SLIKOVNO ANALIZO DELCEV, ZA GRANULATE MLETE NA OSCILATORJU, PRI RAZLIČNIH HITROSTIH.

	Granulat brez mletja	Stopnja 1	Stopnja 5	Stopnja 10
SPHT	0,639	0,685	0,723	0,708
b/I	0,652	0,666	0,622	0,668
CONV	0,926	0,954	0,912	0,952

Iz dobljenih rezultatov je razvidno, da z oscilacijskim mlinom ne zmanjšamo velikosti delcev toliko, kot to lahko dosežemo z mlinom kladivarjem. Dodatno zmanjšanje delcev bi lahko dosegli z izbiro mreže z manjšimi porami, vendar takšne mreže s stališča industrijske proizvodnje niso zaželeno, ker prihaja do mašenja por, zato jih nismo preizkušali. Prav tako hitrost vrtenja rotorja ne vpliva na velikost in porazdelitev velikosti delcev. Optimalna stopnja, ki jo lahko izberemo, je stopnja 5, saj pri tej hitrosti granulat hitro zapusti mlin, s čimer se izognemo morebitnemu mašenju mreže sita, ki je v manjši meri prisoten pri hitrosti 1.

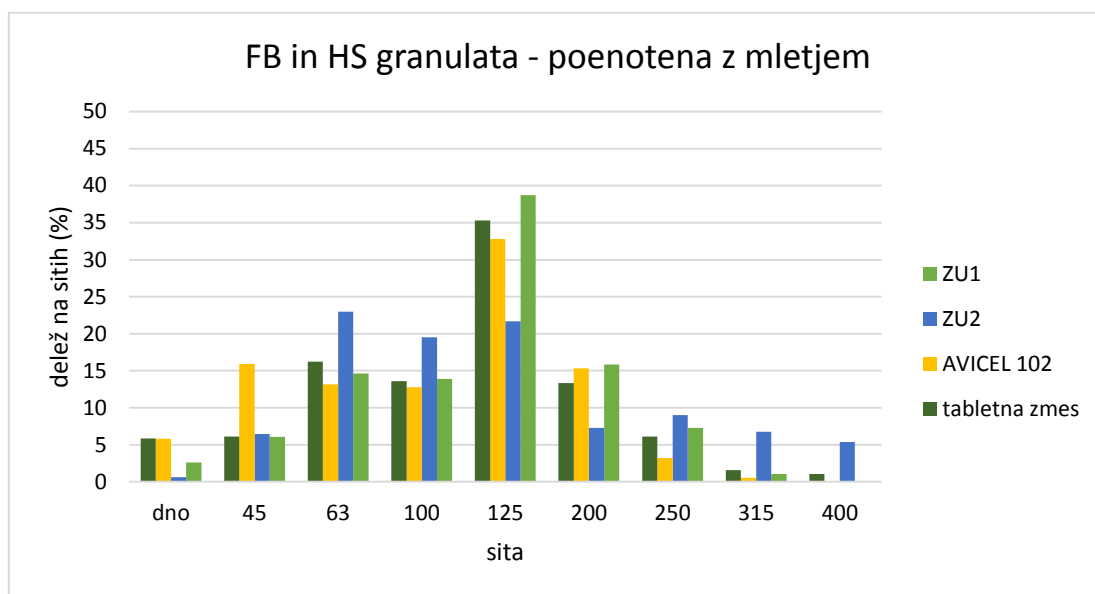
Bistvene razlike med obliko delcev, ki so sejani na različnih mlinih, ne opazimo, zato glede oblike delcev nimamo zadržkov pri izbiri načina mletja. Pri obeh mlinih nekoliko povečamo sferičnost delcev in delci se tudi nekoliko skrajšajo, kar bi lahko vodilo k izboljšanim pretočnim lastnostim takih delcev. Vendar menimo, da sprememba pretočnosti ni tako velika, da bi bistveno vplivala na segregacijo.

Namen optimizacije mletja je bil predvsem ta, da ugotovimo, kakšen način mletja naj izberemo za granulat ZU1, da se približamo velikosti granulata FB - ZU2, ki ima po granulaciji večino delcev na situ 125 μm . Z oscilacijskim mlinom se taki porazdelitvi ne približamo, zato je ustrezna izbira mlin kladivar. Glede na rezultate optimizacije mletja izberemo mrežo 0,5 mm in hitrost rotorja 3500 min^{-1} .

4.3 Vpliv poenotenja delcev na segregacijo

Namen spodnjih poizkusov je bilo ugotoviti ali s poenotenjem delcev zmanjšamo pojav segregacije v tabletni zmesi in na nivoju končnih tabletnih jeder. Za primerjavo smo uporabili rezultate vzorcev, kjer smo pokazali, da je bila zmes brez poenotenja granulatov podvržena segregaciji.

V drugi sklop vzorcev sta vstopala enako pripravljena granulata (FB(ZU1) in HS (ZU2)), prav tako enaka vrsta FB - MCC. Iz primerjave sejalnih analiz (Sliki 20 in 24) vidimo, da smo z mletjem granulata ZU1 na mlinu kladivarju, pri obratih 3500 min^{-1} in z mrežo 0,5 mm delce uspeli ustrezno zmanjšati. Več kot 90 % jih je manjših ali enakih 200 μm . Granulat HS - ZU2 smo mleli na oscilacijskem mlinu skozi mrežo 0,71 mm. S tem smo odpravili bimodalno porazdelitev, ki je posledica HS granulacije. Oba granulata sta bila po mletju glede porazdelitve velikosti delcev ustrezno poenotena.



SLIKA 24: SEJALNE ANALIZE GRANULATOV PO HS(ZU2) IN FB (ZU1) GRANULACIJI (POENOTENA Z MLETJEM), MCC IN TABLETNE ZMESI.

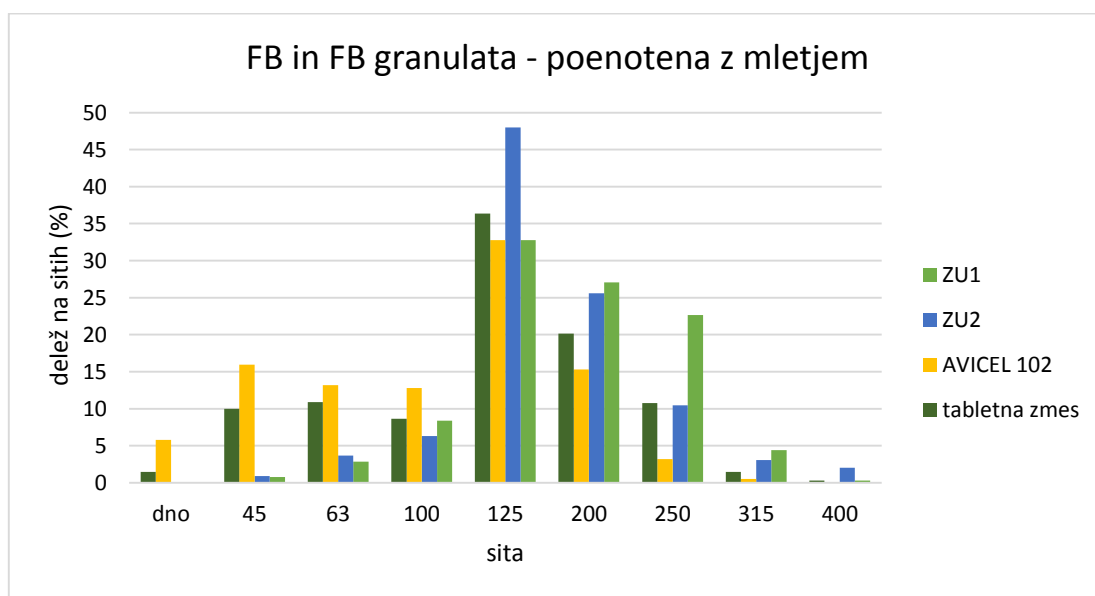
Rezultati pri preizkusu segregacije s sipanjem na kup (Tabela X) so mnogo boljši, kot pri ne-poenotenem vzorcu (Tabela V) in napovedujejo, da segregacija v končni zmesi ne bo prisotna. To se je pokazalo tudi na izdelanih tabletnih jedrih. Vsebnost ZU2 je med procesom vse skozi 100 %, medtem ko je ZU1 nekoliko manj, vendar še vedno v sprejemljivih mejah.

TABELA X: PRIKAZ VSEBNOSTI ZU V CENTRU IN OBODU FORMIRANEGA KUPA TER V TABLETNIH JEDRIH V RAZLIČNIH ČASOVNIH TOČKAH TABLETIRANJA, GRANULATA HS (ZU2) IN FB (ZU1) POENOTENA Z MLETJEM.

	ZU1 (FB) in ZU2 (HS) granulata - poenotena z mletjem			
	ZU1 (%)	RSD(%)	ZU2 (%)	RSD(%)
obod (n=3)	98,7	0,6	96,8	1,4
Center (n=3)	97,1	0,4	94,5	2,1
začetek	97,1		100,1	
sredina	96,3		99,9	
konec	96,9		100,9	

S poenotenjem delcev granulotov, pripravljenih z različnima tehnologijama smo dosegli, da do segregacije v zmesi tekom izvajanja tehnološkega postopka ni prišlo.

Nadalje nas je zanimalo, ali lahko s poenotenjem delcev preprečimo segregacijo tudi pri granulatih, pripravljenih z enako tehnologijo, t.j. FB. Uporabili smo enake vstopne komponente, kot pri predhodno opisanem poizkusu, kjer granulato nismo mleli in se je segregacija pojavila. FB - ZU2 nismo obdelovali, saj so delci tega granulata že sami po sebi drobni – le 3 % delcev je enakih ali večjih od 250 μm . Ponovno smo se osredotočili na zmanjšanje delcev v granulatu FB - ZU1. Granulat smo enako kot pri primeru poenotenja delcev pri vzorcu s HS in FB granulatom, premleli na mlinu kladivarju, pri čemer smo uporabili pogoje, ki smo jih v poglavju optimizacije mletja spoznali za optimalne. Iz Slik 19 in 25 je razvidno, da smo z mletjem FB – ZU1 dosegli poenoteno porazdelitev velikosti delcev. Delce granulata ZU1 smo občutno zmanjšali, tako da jih na največjih sitih skoraj več ni. V večini so prisotni na sitih 125, 200 in 250 μm , kar se lepo prilega drugemu granulatu, še vedno pa so delci nekoliko večji kot pri Avicelu 102.



SLIKA 25: SEJALNA ANALIZA FB (ZU1) IN FB (ZU2) GRANULATOV, POENOTENIH Z MLETJEM, MCC IN KONČNE TABLETNE ZMESI.

Potencialno segregacijo smo preverili z vzorčenjem formiranega kupa pri sipanju zmesi (Tabela XI). Dobili smo bistveno enotnejšo porazdelitev obeh ZU med centrom in obodom kupa, kot pri ne-poenoteni zmesi (Tabela V). ZU2 je v obodu še vedno nekoliko manj, kar kaže realno sliko o tem, da so delci še vedno nekoliko manjši. V centru, pa je koncentracija obeh ZU nižja, na račun MCC, ki ima manjše delce od obeh vstopnih granulato. Kljub

temu preizkus pokaže, da segregacija ne bo prisotna v taki meri, kot pri prvotnem pristopu, kje nismo uporabili mletja FB – ZU1 granulata. Iz rezultatov vsebnosti (Tabela XI) obeh učinkovin v tabletnih jedrih lahko razberemo, da tudi vsebnost tablet ne niha tako močno med samim procesom tabletiranja. Vsebnost obeh učinkovin je pod 100 % in vsebnost ZU1 je v dveh lokacijah za 0,5 % nižja od ustrezne. Vseeno smo pokazali, da z mletjem ene od komponent lahko dosežemo poenotenje velikosti delcev v zmesi, kar pa bistveno pripomore k manjšemu ločevanju delcev glede na njihovo velikost.

TABELA XI: VSEBNOSTI ZU1(FB) IN ZU2 (FB) V CENTRU IN OBODU TER V TABLETNIH JEDRIH V RAZLIČNIH TOČKOVNIH TOČKAH TABLETIRANJA, ZA VZOREC S POENOTENIMA FB IN FB GRANULATOMA.

	Zmes ZU1 (FB)in ZU2 (FB) granulatov - poenotena z mletjem			
	ZU1(%)	RSD(%)	ZU2(%)	RSD(%)
obod (n=3)	101,3	1,4	95,3	1,8
center (n=3)	96,6	1,9	94,7	2,1
začetek	95,3		96,5	
sredina	94,5		97,1	
konec	94,4		98,6	

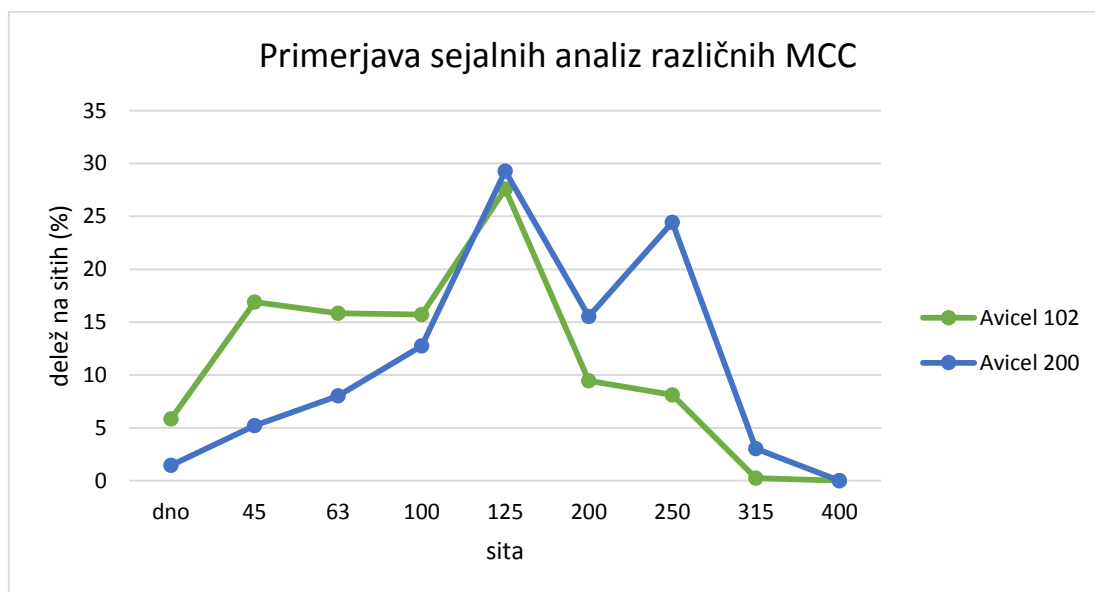
Kot lahko povzamemo iz do sedaj prikazanih rezultatov, smo iz vsebnosti centra in oboda formiranega stožca pravilno napovedali, da bo segregacija v poenoteni zmesi prisotna v manjši meri, oziroma sploh ne bo. Iz vsebnosti jeder, ki smo jih pripravili iz predhodno pomletih granulotov, smo dobili potrditev, da se segregaciji lahko izognemo in zmanjšamo njen vpliv s pristopom poenotene porazdelitve velikosti delcev.

Ne glede na to, ali so vstopni granulati pripravljene z isto tehnologijo ali ne, lahko težnjo po ločevanju delcev zmanjšamo tako, da velikost in porazdelitev velikosti poenotimo z mletjem. Različna tehnologija granuliranja delcev ni sama po sebi napoved za segregacijo. Slednji se lahko, kot smo pokazali, s pravo obdelavo delcev izognemo.

4.4 Primerjava segregacije za zmesi, v katere vstopa različna vrsta MCC

Poleg velikosti delcev granulatov, ki vstopajo v tabletno zmes, je pomembna tudi velikost delcev zunajgranularnih pomožnih snovi. Na velikost granulatov lahko vplivamo z izbiro različnih metod mletja in sejanja ter z izbiro tehnologije priprave granulata ter do neke mere z regulacijo parametrov med granuliranjem (npr. pretok granulacijske tekočine, tlak razprševanja). Glede zunajgranularnih pomožnih snovi pa na tržišču izberemo tiste, ki najbolj zadovoljujejo naše potrebe pri načrtovanju novega izdelka.

Naš namen je bil določiti, katera velikost delcev MCC se bo odrazila v manjši segregaciji in bo s tem bolj primerna za našo zmes. Primerjali smo dve različni vrsti MCC – Avicel 102 in 200, ki imata delce različnih velikosti. V tabletno zmes sta vstopala poleg nemletih granulatov (FB-ZU1 in HS-ZU2), ki sta bila za obe tako pripravljene zmesi enaka. S tem smo se izognili dodatnim variacijam v poskusu in zagotovili, da so rezultati pokazali dejanski vpliv izbranega MCC.

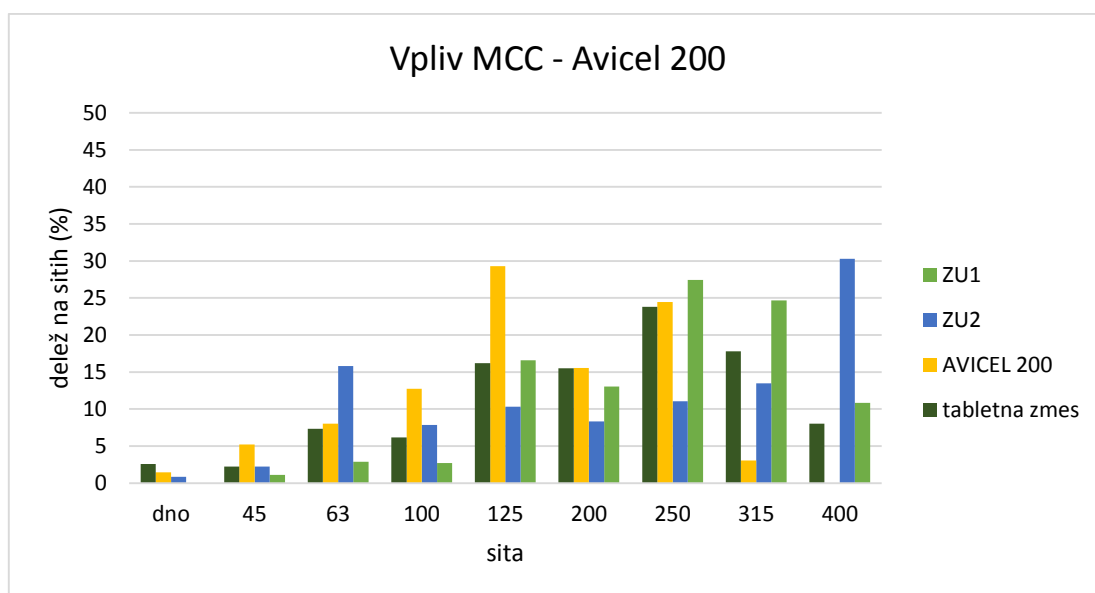


SLIKA 26: SEJALNE ANALIZE AVICELA 102 IN AVICELA 200.

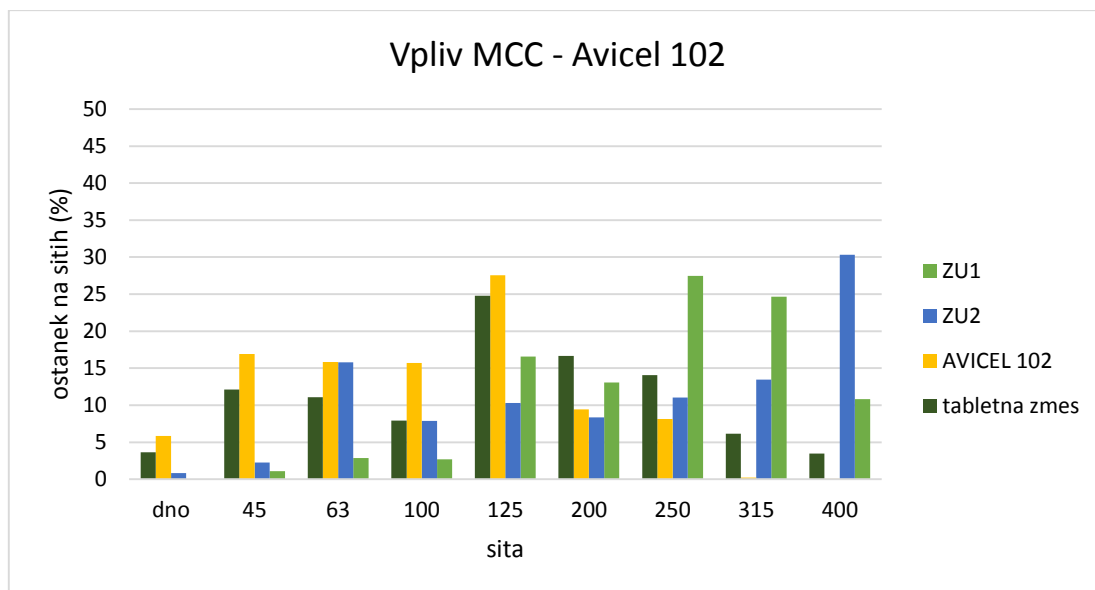
Velikost delcev obeh Avicelov smo določili s sejalno analizo (Slika 26). Kot je razvidno iz slike 22, so delci pri Avicelu 102 manjši kot pri Avicelu 200. Skoraj 50 % delcev se razporedi na sita 45, 63 in 100 µm, največ delcev pa na sito 125 µm, kar se sklada s

podatkom proizvajalca, da je povprečna velikost delcev 100 μm . Tudi Avicel 200 ima glavni vrh razporejenih delcev na sit 125 μm , poleg tega pa še enega manjšega na situ 250 μm . Medtem pa se na sita manjša od 125 μm razporedi bistveno manj delcev, kot pri Avicelu 102. Tudi tu smo s sejalno analizo potrdili trditev proizvajalca, da je povprečna velikost delcev v Avicelu 200, res okrog 200 μm .

Iz histogramov na Slikah 27 in 28, ki prikazujejo poleg sejalnih analiz MCC in tabletne zmesi, še velikosti delcev obeh vstopnih granulotov, je razvidno, da imata oba granulata razmeroma velike delce. Granulat FB - ZU1 ima več kot 70 % granul razporejenih na sitih 200 μm ali večjih, medtem pa ima granulat HS - ZU2 63 % takih delcev. Nobeden od MCC se z obema granulatomoma ne ujema idealno. Glede na to, da ima Avicel 200 podobno kot granulata večje delce, bi pričakovali, da bo segregacija pri tej tabletni zmesi prisotna v manjši meri.



SLIKA 27: SEJALNE ANALIZE GRANULATOV, AVICELA 200 IN KONČNE TABLETNE ZMESI.



SLIKA 28: SEJALNE ANALIZE GRANULATOV, AVICELA 102 IN KONČNE TABLETNE ZMESI.

Preverili smo tudi pretočne lastnosti obeh zmesi (Tabela XII). Glede na rezultate o nasipnem kotu imata obe zmesi odlične pretočne lastnosti. Po Evropski Farmakopeji v to kategorijo spadajo zmesi z nasipnim kotom med 25 in 30°. (33). Zmes z Avicelom 102 sicer poseduje nekoliko boljše pretočne lastnosti, saj ima večji masni tok v sekundi vsuje skoraj 2 g zmesi več, kot pri zmesi z Avicelom 200. Glede na podatek Carrovega indeksa ima zmes z Avicelom 200 dobre pretočne lastnosti (11-15 %) in zmes z Avicelom 102 zmerne pretočne lastnosti (16-20 %), kot je razdeljeno po Evropski Farmakopeji.

TABELA XII: PRETOČNE LASTNOSTI ZMESI Z RAZLIČNIM MCC.

	Zmes z Avicelom 200	Zmes z Avicelom 102
Nasipni V (mL/g)	2,09	2,03
Nasipna gost. (g/mL)	0,48	0,49
zbiti V (g/mL)	1,78	1,64
zbita gostota (mL/g)	0,56	0,61
Carrov indeks (%)	14,83	19,21
Masni tok (g/s)	4,79	6,78
nasipni kot(°)	28,1	27,45
IPS(%) - tabletne zmes	2,94	2,44

Preverili smo tudi sposobnost procesa tabletiranja. Izračunali smo vrednosti Cp in Cpk, da bi preverili, ali izbira MCC morda vpliva na spremembo zmesi v tej meri, da bi se pri

tabletiranju pojavile težave v obliki odstopanja mase jeder. Kot je razvidno iz tabele XIII so vrednosti C_p in C_{pk} za oba vzorca večje od meje 1,33, kar pomeni, da je proces v obeh primerih sposoben in da izbira MCC ne predstavlja ovire za proces tabletiranja.

TABELA XIII: IZRAČUNANA PARAMETRA C_p IN C_{pk} PRI ZMESEH Z RAZLIČNIM MCC.

	Zmes z Avicelom 200	Zmes z Avicelom 102
σ	4,38 mg	4,11 mg
Δ_{krit1}	72,48 mg	94,37 mg
Δ_{krit2}	90,82 mg	68,93 mg
C_p	6,22	6,62
C_{pk}	5,52	5,59

Test segregacije s sipanjem na kup nam pri vzorcu z Avicelom 200 pokaže, da bo zmes segregirala. V obodu je pričakovano velika koncentracija obeh ZU, saj so delci obeh primerljivo veliki. V centru je občutno nižja koncentracija ZU2. Analiza vsebnosti pri tabletiranih jedrih pokaže, da zmes dejansko segregira tekom tabletiranja. Skozi proces tabletiranja je konstantno nizka prisotnost ZU1, ki jo v celotni meri zagotovo ne moremo pripisati segregaciji, saj je vsebnost ves čas konstantna. Pri tem gre očitno za eno od drugih napak, najverjetneje pri analitski metodi, ki pa je nismo mogli identificirati. Medtem je ZU2 znotraj zadovoljivih mej, rezultati so predstavljeni v Tabeli XIV.

Pri vzorcu z Avicelom 102 dobimo pri testu sipanja na kup visoko vsebnost ZU2 na obodu, pri čemer je visoka tudi RSD vrednost, kar kaže na možnost segregacije. V centru sta koncentraciji obeh ZU povsem enaki in nižji, kar si lahko razlagamo, da oba granulata ZU segregirata glede na drobnejšo MCC. Glede na rezultate po formaciji kupa sklepamo, da bo zmes segregirala. Pri pregledu rezultatov vsebnosti (Tabela XIV) jeder ugotovimo, da so vsebnosti ustrezne, vendar pa trend kaže, da se na eni strani vsebnost ZU1 zmanjšuje med tabletiranjem, medtem ko se vsebnost ZU2 povečuje, kar bi pri daljšem procesu gotovo pokazalo segregacijo.

TABELA XIV: PRIKAZ VSEBNOSTI V CENTRU IN OBODU TER JEDRIH PRI RAZLIČNIH ČASOVNIH TOČKAH TABLETIRANJA ZA ZMESI Z RAZLIČNO MCC.

	Vpliv MCC - Avicel 200				Vpliv MCC - Avicel 102			
	ZU1(%)	RSD(%)	ZU2(%)	RSD(%)	ZU1(%)	RSD(%)	ZU2(%)	RSD(%)
obod (n=3)	112,2	3,3	110,1	2,6	98,4	2,4	141,0	17,2
center(n=3)	100,6	0,5	92,5	1,7	94,7	1,5	94,7	4,0
začetek	92,5		97,3		95,4		95,7	
sredina	91,1		95,9		98,5		98,8	
konec	92,2		98,5		93,5		98,7	

Povzamemo lahko, da je izbira vrste zunajgranularne pomožne snovi pomembna in vpliva na segregacijo. Iz rezultatov vsebnosti v tabeli XIII je razvidno, da je zmes v katero vstopa Avicel 102 bolj nagnjena k segregaciji, kot zmes z Avicelom 200. Seveda bi morali za nedvoumen dokaz le tega vzorec ponoviti in odpraviti napako povezano z nenavadno nizkim prikazom vsebnosti za ZU1 v vzorcu z Avicelom 200. Prav tako bi bolje pokazali segregacijo pri vzorcu z Avicelom 102 pri količinsko večjem vzorcu in daljšem procesu tabletiranja. Kljub temu smo se iz preizkusa naučili, da je pomembna tudi izbira zunajgranularnega ekscipienta. Pokazali smo, da ima ekscipient, ki se bolje prilega velikostim delcev preostalih komponent, manjšo tendenco do segregacije. Pomembno je, da preverimo porazdelitev delcev v zmes vstopajočih komponent in glede na to izberemo pomožne snovi.

4.5 Vpliv količine magnezijevega stearata in časa mešanja na segregacijo

V pripravljene tabletni zmesi kot drsilo in antiadheziv uporabljamo magnezijev stearat, z namenom izboljšanja pretočnih lastnosti in zmanjšanja adhezivnosti materiala, kar bi sicer lahko vodilo do lepljenja zmesi na pečate. Ob optimizaciji količine magnezijevega stearata lahko izboljšamo pretočnost tabletne zmesi, kar pa lahko vodi k lažjemu ločevanju delcev in s tem k neželenemu pojavu segregacije.

Preverili smo, kako količina magnezijevega stearata vpliva na segregacijo v naši formulaciji. Pripravili smo tri različne zmesi, v katero sta vstopala dva granulata z ZU1 in ZU2 ter zunajgranularno MCC (Avicel PH 102). Prva je vsebovala 0,5 % in druga 0,8 %

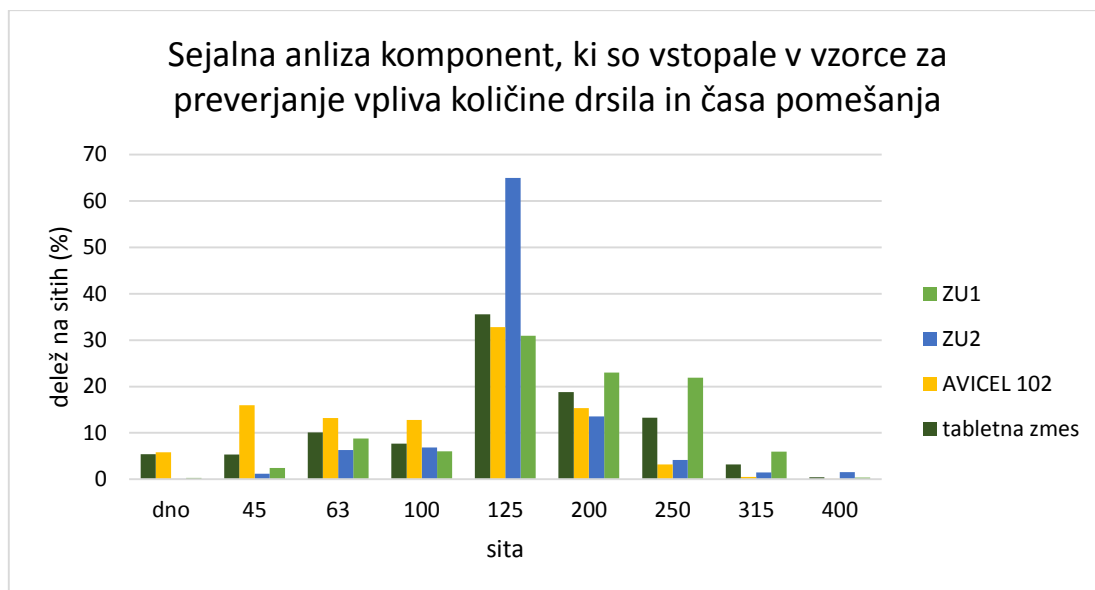
magnezijevega stearata. Tretja zmes je prav tako vsebovala 0,8 % magnezijevega stearata, vendar smo podaljšali čas mešanja z drsilom iz 3 min na 8 min ter s tem preverili morebitni vpliv daljšega mešanja na ločevanje zmesi. Zmesem smo določili pretočne lastnosti, kot so prikazane v tabeli XV.

TABELA XV: PRETOČNE LASTNOSTI ZMESI Z UPORABO RAZLIČNE KOLIČINE DRSILA IN RAZLIČNIM ČASOM MEŠANJA KONČNE ZMESI.

	0,5 % Mg-stearata + 3 min mešanja	0,8 % Mg-stearata + 3 min mešanja	0,8 % Mg-stearata + 8 min mešanja
Nasipni V (mL/g)	1,94	1,92	1,63
Nasipna gostota(g/mL)	0,52	0,52	0,61
zbiti V (g/mL)	1,6	1,6	1,44
zbita gostota (mL/g)	0,63	0,63	0,69
Carrov indeks (%)	17,53	16,67	11,66
Masni tok (g/s)	5,43	7,11	8,2
nasipni kot(°)	30,6	25,4	27,6

Vse tri zmesi imajo glede na rezultate o nasipnem kotu zelo dobre pretočne lastnosti, ki pa se še izboljšajo z večjo količino magnezijevega stearata in z daljšim časom lubriciranja zmesi. Glede na klasifikacijo po Evropski Farmakopeji glede na Carrov indeks imata prvi dve zmesi zmerne pretočne lastnosti, medtem ko tretja zmes dobre pretočne lastnosti.

V vse tri vzorce so vstopale iste komponente, ki smo jim z mletjem predhodno poenotili velikost delcev (Slika 31). ZU1 smo pripravili s FB granulacijo, nato pa smo granulato premlili na mlinu kladivarju, pri hitrosti rotorja 3500 obratov/min in mreži 0,5 mm. ZU2 smo granulirali v FB granulatorju. Morebitne večje grudice pa smo odpravili s sejanjem na oscilacijskem mlinu, skozi mrežo 0,71 mm. Uporabili smo Avicel 102 kot zunajgranularno polnilo, saj se najbolje prilega obema granulatomu. Z opisanimi metodami za poenotenje delcev, smo se izognili segregaciji zaradi razlike v velikosti delcev in preverili dejanski vpliv količine drsila in časa pomešanja na segregacijo.



SLIKA 29: SEJALNE ANALIZE GRANULATOV, MCC IN KONČNE TABLETNE ZMESI PRI VZORCIH ZA PREVERJANJE VPLIVA KOLIČINE DRSILA IN ČASA POMEŠANJA.

Med zmesmi z različno količino drsila ni bilo bistvenih razlik v vsebnosti, niti ni opaznega trenda spremembe vsebnosti (Tabela XVI) obeh učinkovin v izdelanih tabletinih jedrih, iz česar sklepamo, da izboljšanje pretočnosti z večjim deležem magnezijevega stearata ne poveča segregacije v zmesi. Pri tabletah, ki smo jih stisnili iz zmesi z večjo količino drsila in daljšim časom mešanja, pa je bila segregacija prisotna v večji meri. Vsebnost obeh ZU se med tabletiranjem močno zmanjšuje, kar kaže, da sta oba granulata segregirala glede na MCC. Kot smo v uvodu navedli, lahko do segregacije pride tudi med procesom mešanja. Tabletna zmes, ki je bila dlje časa izpostavljena mešanju v bikonusnem mešalu, je bila očitno podvržena mehanizmu ločevanja zmesi, zaradi česar zmes pred tabletiranjem ni bila homogena, čemur lahko pripišemo nižje vsebnosti obeh ZU v končnih jedrih.

TABELA XVI: VSEBNOSTI OBEH ZU V JEDRIH, ZA VZORCE Z RAZLIČNO KOLIČINO DRSILA IN ČASOM MEŠANJA.

	0,5 % Mg-stearata + 3 min mešanja		0,8 % Mg-stearata + 3 min mešanja		0,8 % Mg-stearata + 8 min mešanja	
	ZU1 (%)	ZU2 (%)	ZU1 (%)	ZU2 (%)	ZU1 (%)	ZU2 (%)
Začetek	98,89	96,95	97,89	96,87	94,9	99,7
Sredina	99,50	96,25	98,52	96,42	90,3	94,3
Konec	97,90	99,21	97,84	96,93	80,1	79,9

V Tabeli XVII so prikazani rezultati za sposobnost procesa tabletiranja zmesi z različno količino drsila. Opazimo, da so pri vseh treh vzorcih vrednosti Cp in Cpk večje od 1,33, kar pomeni, da je proces primeren in sposoben ne glede na spremembo količine magnezijevega stearata in časa pomešanja. Pa vendar je ravno pri podaljšanem času mešanja z drsilom prišlo do porasta standardne deviacije mase tablet, kar bi lahko pripisali tudi že prikazani segregaciji zmesi.

TABELA XVII: VREDNOSTI CP IN CPK ZA VZORCE Z RAZLIČNO KOLIČINO DRSILA IN ČASOM POMEŠANJA.

	0,5 % Mg-stearata + 3 min mešanja	0,8 % Mg-stearata + 3 min mešanja	0,8 % Mg-stearata + 8 min mešanja
σ	3,31 mg	3,91 mg	8,03 mg
Δkrit1	100,42 mg	96,32 mg	85,37 mg
Δkrit2	62,88 mg	66,98 mg	77,93 mg
Cp	8,23	6,96	3,39
Cpk	6,33	5,71	3,23

Pričakovano nam večja količina drsila in daljši čas pomešanja izboljša pretočne lastnosti zmesi. Vendar pa se segregacija pojavi le v primeru daljšega časa mešanja zmesi, kar bi lahko pripisali mehanizmu segregacije, ki med mešanjem deluje v bikonusnem mešalniku, ki pa bi jo morali pokazati z vzorčenjem zmesi (v laboratoriju nimamo ustrezne opreme za vzorčenje). Ugotovili smo, da se je daljšim časom mešanja z drsilom potrebno izogniti. Ker dobimo pri krajšem času lubriciranja dobre pretočne lastnosti in ker je sposobnost tabletiranja pri količini 0,5 % ustrezna, se odločimo, da količine magnezijevega stearata v formulaciji in časa lubriciranja ne povečujemo.

4.6 Vpliv vsebnosti vlage na segregacijo

Večja kot je vsebnost vlage v zmesi manjša bo predvidoma njena pretočnost, s čemer se zmanjša tudi verjetnost za segregacijo. Za preučevanje vpliva vsebnosti vlage na segregacijo smo pripravili tri različne zmesi, ki smo jim predhodno poenotili delce (ZU2 pripravimo s FB, ZU1 prilagodimo z mletjem ter uporabimo Avicel 102, kot

zunajgranularni ekscipient). ZU1, ki v zmes vstopa v večini (64 %), smo sušili do različnih IPS-ov in sicer do 1,5 %, 2,5 % in 3,5 %.

Iz Tabele XVIII, kjer so prikazane pretočne lastnosti vseh treh zmesi, je razvidno, da se glede na rezultate o nasipnem kotu pretočnosti identične, glede na masni tok se celo nekoliko izboljšajo pri povečanju vlage. Glede na Carrov indeks pa si glede na razdelitev po farmakopeji sledijo po naslednjem opisu: zmerne pretočne lastnosti (16 – 20 %) za prvo zmes, sprejemljive pretočne lastnosti (21- 25 %) za drugo zmes in slabe pretočne lastnosti (26 – 31 %) za zmes z IPS 3,5%. pretočnost ne spreminja v odvisnosti od deleža vlage v zmesi. Glede na rezultate opazimo, da povečanje vlage nekoliko poslabša samo pretočnost zmesi.

TABELA XVIII: PRETOČNE LASTNOSTI ZMESI Z RAZLIČNO VSEBNOSTJO VLAGE.

	IPS 1,5 %	IPS 2,5 %	IPS 3,5 %
Nasipni V (mL/g)	2,11	2,02	2,07
Nasipna gost. (g/mL)	0,47	0,5	0,48
zbiti V (g/mL)	1,69	1,59	1,53
zbita gostota (mL/g)	0,59	0,63	0,65
Carrov indeks (%)	19,91	21,29	26,09
Masni tok (g/s)	3,74	4,41	4,31
nasipni kot(°)	30,05	29,35	30,15
IPS(%) - tarčni za granulat ZU1	1,5	2,5	3,5
IPS(%) - realne zmesi	1,88	2,53	3,28

Iz rezultatov vsebnosti (Tabela XIX) obeh ZU pri sipanju zmesi na kup je razvidno, da pri tabletiranju tabletnih zmesi ni pričakovati, da bo prišlo do znatne segregacije zmesi. Razlike med vsebnostmi oboda in centra so zelo majhne in se tudi med različnimi odvzetim vzorci ne razlikujejo glede na nizke vrednosti RSD.

Glede na rezultate vsebnosti jeder ugotovimo, da vzorca z nizko in srednjo vlago nista segregirala. Vsebnosti za vsa jedra so znotraj sprejemljive meje. Pri vzorcu z višjo 3,5 % vlago, pa imamo vsebnosti za ZU2 na spodnji meji, vsebnosti za ZU1, pa so pod spodnjo mejo 95 %, kar kaže na to, da je zmes segregirala. Rezultat je glede na teoretično ozadje, ki govori, da višja vlaga poslabša pretočnost in s tem zmanjša verjetnost segregacije, presenetljiv.

TABELA XIX: VSEBNOSTI ZA ZU V CENTRU, OBODU IN JEDRIH ZA VZORCE Z RAZLIČNO VSEBNOSTJO VLAGE V ZMESI.

	IPS 1,5 %				IPS 2,5 %				IPS 3,5 %			
	ZU1 (%)	RSD (%)	ZU2 (%)	RSD (%)	ZU1 (%)	RSD (%)	ZU2 (%)	RSD (%)	ZU1 (%)	RSD (%)	ZU2 (%)	RSD (%)
obod (n=3)	100,5	0,5	98,8	1,3	100,3	1,8	96,7	2,8	101,9	2,3	94,5	6,1
center (n=3)	96,7	1,2	99,5	0,7	97,9	1,5	99,1	1,3	96,7	1,3	102,2	1,5
začetek	98,1		98,5		97,2		96,7		91,8		95,2	
sredina	98,1		98,4		97,3		96,8		94,2		95,9	
konec	95,2		100,5		96,0		101,4		83,6		95,4	

Za jedra, katerih tabletne zmesi so vsebovale različen odstotek vlage, smo izračunali tudi sposobnost procesa tabletiranja (Tabela XX). S tem smo želeli preveriti, ali sprememba vlage pomeni tudi morebitne težave pri tabletiranju, ki bi se pokazale kot variiranje mase jeder. Iz spodnje tabele vidimo, da so tako vrednosti C_p kot C_{pk} za vse vzorce večje od 1,33, kar pomeni, da je proces sposoben in da vlaga v zmesi ne vpliva na pretočne lastnosti in posledično na tabletiranje v taki meri, da bi mase jeder odstopale od specifikacijskih mej.

TABELA XX: VREDNOSTI C_p IN C_{pk} ZA VZORCE Z RAZLIČNO VSEBNOSTJO VLAGE V ZMESI.

	IPS 1,5 %	IPS 2,5 %	IPS 3,5 %
σ	7,11	4,32	9,04
Δ_{krit1}	104,03	121,57	95,79
Δ_{krit2}	59,27	41,73	67,51
C_p	3,83	6,31	3,01
C_{pk}	2,78	3,22	2,49

Iz rezultatov sipanja na kup in podatka, da sprememba vsebnosti vlage, ki niha za ± 1 % ima določen vpliv na pretočne lastnosti, vendar ne v taki meri, da bi se zmanjšala sposobnost procesa. Segregacije v nobenem od vzorcev nismo pričakovali. Rezultati so pokazali, da je zmes za tabletiranje izkazala tendenco do ločevanja v primeru višje vsebnosti vlage. V tem primeru je očitno prišlo do mehanizma segregacije z aglomeracijo.

Delci so se zaradi večje vsebnosti vlage začeli med seboj povezovati v aglomerate. S tem se je zmanjšala homogenost same zmesi, kar je na koncu pomenilo neustreznost pri vsebnostih ene od ZU v jedrih.

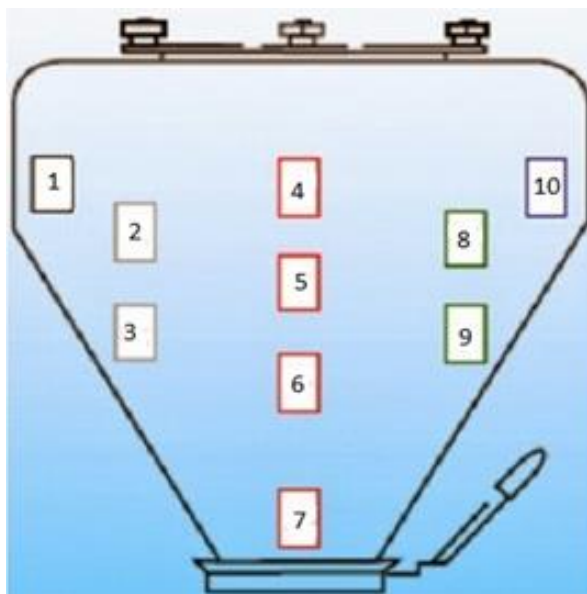
4.7 Prenos formulacije iz laboratorijske skale na proizvodni nivo

Iz poizkusov v laboratoriju, ki smo jih prikazali zgoraj, smo določili formulacijo in tehnološki postopek, kjer smo predpostavili, da pripravljena tabletna zmes naj ne bi segregirala na proizvodnem nivoju izdelave tablet.

Odločili smo se za;

- granuliranje obeh ZU z vrtničnoslojno tehnologijo,
- mletje FB-ZU1 granulata na mlinu kladivarju, mreža 0,5 mm in 3500 obratov/min,
- Avicel 102 kot zunajgranularno polnilo,
- čas vmešavanja drsila v tabletno zmes 3 minute in 0,5 % dodatek magnezijevega stearata,
- tarčna vsebnost vlage v tabletni zmesi približno 2,5 % ali nižja.

Pripravljene in homogenizirane tabletni zmesi, v katero sta vstopala granulata z vsebnostjo 97,8 % - ZU1 in 97,2 % - ZU2 (vsebnost je skladna s prisotnostjo vlage in HPMC-ja v obeh granulatih), smo določili enakomernost vsebnosti obeh učinkovin v nasutju (BU), preden smo pričeli s tabletiranjem. Zmes je bila vzorčena na desetih različnih lokacijah, ki smo jim določili vsebnost obeh učinkovin v odvzetem vzorcu. Shematski prikaz vzorčenja v mešalni posodi - zalogovniku je prikazan na Sliki 30.



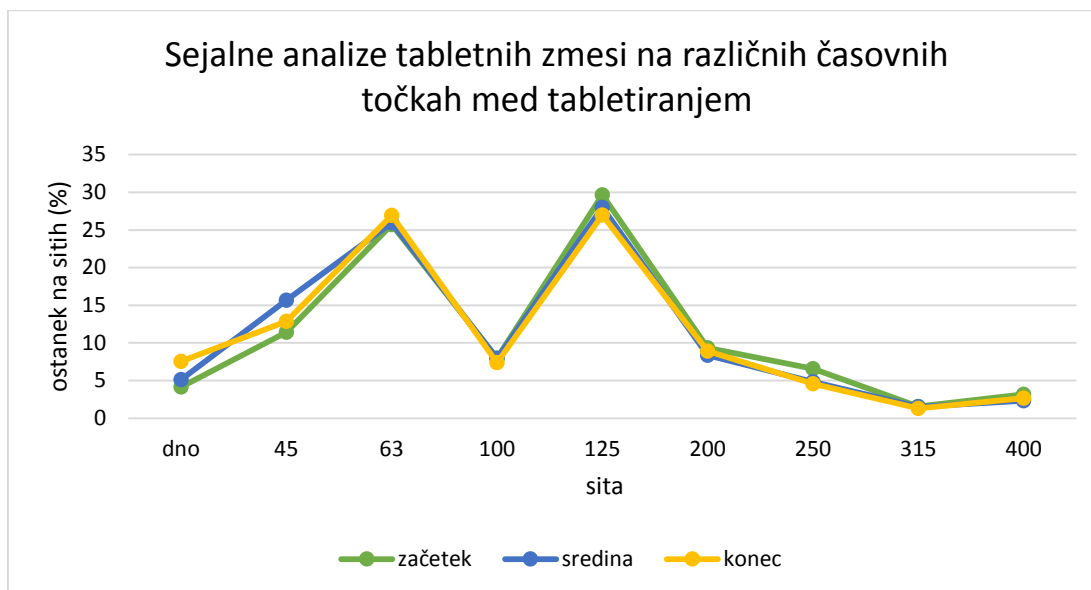
SLIKA 30: SHEMATSKI PRIKAZ VZORČENJA V ZALOGOVNIKU ZA DOLOČANJE VSEBNOSTI UČINKOVIN V TABLETNI ZMESI PO MEŠANJU. (POVZETO IZ VIRA 31)

TABELA XXI: REZULTATI ZA VSEBNOSTI OBEH UČINKOVIN V NASUTI ZMESI ZA DESET RAZLIČNIH LOKACIJ.

	ZU1 (%)	ZU2 (%)
Lokacija 1	100,6	100,8
Lokacija 2	100,1	102,6
Lokacija 3	99,7	102,6
Lokacija 4	100,8	101,6
Lokacija 5	99,7	101,2
Lokacija 6	100,1	100,5
Lokacija 7	100,2	101,7
Lokacija 8	100,0	102,4
Lokacija 9	100,5	100,9
Lokacija 10	101,1	98,8

Iz rezultatov vsebnosti v Tabeli XXI, je razvidno, da je vsebnost obeh učinkovin v nasutju zmesi za tabletiranje enotna in ne niha, kar kaže, da segregacija pred tabletiranjem ni bila prisotna. Vsebnost obeh učinkovin je znotraj dovoljene meje $\pm 5\%$, še več, vsebnost obeh ZU se giblje na tarči 100 %.

Zalogovnik s tabletno zmesjo smo nato prenesli direktno nad proizvodnjo tabletirko, s čimer smo se izognili morebitni segregaciji v cevni povezavi. Med samim tabletiranjem smo vzorčili tabletno zmes na začetku, sredini in na koncu tabletiranja. Te vzorce zmesi smo ovrednotili s sejalno analizo (Slika 31) in s testom segregacije s sipanjem na kup (Tabela XXII). S tem smo želeli preveriti potencial segregacije tabletne zmesi, enako kot na laboratorijskih vzorcih.



SLIKA 31: SEJALNE ANALIZE TABLETNIH ZMESI V TREH RAZLIČNIH ČASOVNIH TOČKAH TABLETIRANJA NA PROIZVODNJI SKALI.

Iz sejalnih analiz je razvidno, da se porazdelitev delcev med tabletiranjem ne spreminja, kar je še dodaten dober pokazatelj, da v zmesi med tabletiranjem ne prihaja do ločevanja delcev po velikosti. Delci imajo bimodalno razporeditev in sicer z vrhovoma na situ 63 µm in 125 µm. Opazimo le rahlo povečevanje prašne frakcije s časom tabletiranja, ki pa ni signifikantna in za katero menimo, da ne bi smela vplivati na rezultate vsebnosti v končnem izdelku.

TABELA XXII: VSEBNOSTI NA OBODU IN V CENTRU KONUSA TABLETNE ZMESI V TREH ČASOVNIH TOČKAH MED TABLETIRANJEM V PROIZVODNJI.

	začetek				sredina				konec			
	ZU1 (%)	RSD (%)	ZU2 (%)	RSD (%)	ZU1 (%)	RSD (%)	ZU2 (%)	RSD (%)	ZU1 (%)	RSD (%)	ZU2 (%)	RSD (%)
obod (n=3)	92,9	2,0	122,2	6,2	96,2	0,9	103,0	1,0	92,2	1,5	121,0	3,3
center (n=3)	98,0	0,2	100,4	0,6	97,3	0,7	100,1	2,6	98,1	0,3	99,8	0,5

Rezultati sipanja na kup v Tabeli XXII nam pokažejo, da se vsebnosti za obe učinkovini v centru ne razlikuje veliko, kar pomeni, da imamo v obliki drobnejših delcev, ki so pri formaciji kupa obtičali v sredini, granule obeh učinkovin. Na obodu pa so končali večji delci granulata ZU2. Glede na dobljene rezultate sklepamo, da segregacija tabletni zmesi na sredini procesa tabletiranja ne bo prisotna. Lahko pa bi se pojavila na nivoju ZU2, na začetku in koncu tabletiranja.

Končni podatek ali je v neki zmesi prišlo do segregacije ali ne, nam vedno poda končni produkt - tabletna jedra. Med tabletiranjem smo tablete vzorčili na desetih različnih časovnih točkah in s tem preverili ali je med tabletiranjem prišlo do ločevanja med delci ali ne. Iz prikaza vsebnosti obeh ZU v jedrih v Tabeli XXIII, je razvidno, da je vsebnost obeh učinkovin stalna, torej da ni trenda zmanjševanja ali povečevanja vsebnosti med tabletiranjem. Vsebnosti obeh ZU, se enako kot pri mešanici tabletne zmesi, vseskozi gibljeta okrog 100 %, kar kaže, da v nobeni časovni točki ni prišlo do segregacije in so vsa tabletna jedra glede na enakomernost vsebnosti obeh ZU ustrezna.

TABELA XXIII: VSEBNOSTI TABLET VZORČENIH NA DESETIH RAZLIČNIH ČASOVNIH TOČKAH MED PROCESOM TABLETIRANJA V PROIZVODNJI.

	ZU1 (%)	ZU2 (%)
Lokacija 1	99,4	100,0
Lokacija 2	99,8	100,0
Lokacija 3	99,6	99,9
Lokacija 4	98,9	100,8
Lokacija 5	99,2	98,7
Lokacija 6	100,1	99,8
Lokacija 7	99,8	99,9
Lokacija 8	99,9	99,1
Lokacija 9	100,6	100,5
Lokacija 10	99,4	100,5

Povzamemo lahko, da izbrana formulacija in tehnološki postopek, ki smo jo prenesli iz laboratorija na proizvodnji nivo ni segregirala. Pri porazdelitvi velikosti delcev smo dobili nekoliko drugačno porazdelitev velikosti delcev, kot smo je bili vajeni v laboratoriju, kljub temu, da smo uporabili enako tehnologijo granuliranja in način mletja ter sejanja. Kljub temu so bili rezultati vsebnosti v jedrih za obe učinkovini ves čas tabletiranja znotraj sprejemljivih mej in celo na tarči 100 %. Dosegli smo cilj in na veliki proizvodni skali izdelali tabletna jedra, ki so po enakomernosti vsebnosti ustrezna. Pokazali smo, da lahko z enostavno metodo za napoved segregacije predvidimo, ali bo neka večkomponentna zmes segregirala, pri čemer da segregacijska metoda kvečjemu lažno pozitivne napovedi za segregacijo v kombinaciji z danim tehnološkim postopkom. Poleg tega smo s poenotenjem velikosti delcev, izbiro vrste in količine pomožnih snovi, ustrezno vsebnostjo vlage ter izbiro tehnologije in tehnoloških pristopov dosegli, da končna zmes ni imela tendence po ločevanju med procesom tabletiranja.

5. SKLEP

V magistrskem delu smo skušali ovrednotiti tendenco večkomponentne tabletno zmesi za proces segregacije. Za vrednotenje potenciala za ločevanje zmesi smo uporabili enostavno laboratorijsko metodo s sipanjem na kup. Ugotovimo lahko, da smo v skoraj vseh primerih pravilno predvideli, ali bo zmes segregirala tekom tabletiranja, kar smo potrdili z določitvijo vsebnosti obeh uporabljenih učinkovin v tabletnih jedrih. Trdimo, da je enostavna laboratorijska metoda dovolj uspešna za vrednotenje oz. napovedovanje segregacije zmesi.

Ugotovili smo tudi, da zmes z delci različnih velikosti in porazdelitve velikosti segregira. Segregacija ni bila odvisna od izbire tehnologije granuliranja za granulate, ki vstopajo v zmes.

Z uporabo različnih mlinov in načinov mletja (izbira mreže in hitrosti rotorja) ter s preverjanjem velikosti delcev s sejhalno analizo, lahko velikost delcev večkomponentne tabletno zmesi poenotimo. Spoznali smo, da poenotenje delcev po velikosti, s čimer dobimo enakomerno porazdelitev delcev med komponentami, vodi do preprečitve segregacije. Ugotovitev velja tako za primer, ko v vzorec vstopata granulata izdelana z različno tehnologijo granuliranja (FB in HS), kot pri tistih izdelanih z enako tehnologijo (FB).

Izbira vrste MCC vpliva na segregacijo v zmesi. Pokazali smo, da zmes ob uporabi Avicela 102 segregira v večji meri, kot zmes z Avicelom 200, ki se bolje prilega vstopajočima granulatom ZU. Ugotovili smo, da se je potrebno prepričati o velikosti delcev vstopajočih granulotov in nato izbrati ekscipient z ustrežno velikostjo delcev. Pri danem vzorcu se je Avicel 200 bolje prilegal granulatom in zato zmes ni segregirala.

Med količinama 0,5 % in 0,8 % magnezijevega stearata ni razlike v vplivu na segregacijo. Sicer se pretočne lastnosti z večjo količino drsila izboljšajo, vendar ne do te mere, da bi vodile v segregacijo zmesi. Ugotovili pa smo, da pri daljšem času lubriciranja zmes segregira, torej se je treba le temu izogniti. Zaradi boljših pretočnih lastnosti in daljši izpostavljenosti mehanizmom segregacije, je zmes postala manj homogena, torej je segregirala. To domnevo pa bi morali potrditi še eksperimentalno z vzorčenjem zmesi v bobnu in z določanjem vsebnosti.

Količina vlage, ki niha za $\pm 1 \%$ ima določen vpliv na pretočne lastnosti, vendar ne do te mere, da sposobnost tabletiranja ne bi bila ustrezna. Zmes z najvišjo vsebnostjo vlage (približno 3,5 %) je segregirala. Sklepamo, da je bila zmes pri povišani vlagi izpostavljena mehanizmu segregacije z aglomeracijo. Povzamemo, da se je v zmesi potrebno izogniti višji vlagi, medtem ko nizka vlaga (pod 2 %) s stališča segregacije ni problematična.

Glavni namen magistrskega dela je bil določiti formulacijo in proces, ki bosta rezultirala v tabletni zmesi, ki ob prenosu iz laboratorija na proizvodni nivo ne bo segregirala. Iz dobljenih rezultatov smo kot optimalno kombinacijo formulacije, tehnoloških postopkov in procesnih parametrov izbrali sledeče:

- granuliranje obeh ZU z vrtninoslojno tehnologijo,
- mletje ZU1 na mlinu kladivarju, mreža 0,5 mm in 3500 obratov/min,
- Avicel 102 kot zunajgranularno polnilo,
- 0,5 % (m/m) dodatek magnezijevega stearata in čas vmešavanja drsila v tabletno zmes 3 minute,
- vsebnost vlage tabletni zmesi $\leq 2,5 \%$.

Končni rezultat, ki je potrdil, da so bili preizkusi segregacije in preizkušani parametri v laboratoriju dovolj diskriminatorni, je bila določitev vsebnosti učinkovin v jedrih na desetih časovnih točkah med procesom tabletiranja v proizvodnji. Rezultati so pokazali, da so bila vsa tabletna jedra z vidika enakomernosti vsebnosti ustrezna. Izbrani tehnološki postopek je dal ustrezno končno farmacevtsko obliko. Ugotovili smo, da je bila izbira formulacije in procesnih parametrov ustrezna, saj smo razvili tabletno zmes, ki ne kaže težnje po segregaciji tudi na proizvodni skali izdelave tablet.

6. LITERATURA

1. Enstad G. G.: Segregation of powders – mechanisms, processes and counteraction. Handbook of Conveying and Handling of Particulate Solids 2001; 589 – 602.
2. Rollins D. K., Faust D. L., Jabas D. L.: A superior approach to indices in determining mixture segregation. Powder technology 1995; 84: 277-282.
3. Rhodes M: Introduction to Particle Technology, 2nd Edition, John Wiley & Sons, England, 2008: 293 – 357.
4. Lakio S., Hatara J., Tervakangas H., Sandler N.: Determination of Segregation Tendency of Granules Using Surface Imaging. Journal of Pharmaceutical Science, June 2012; 101: 2229 – 2238.
5. Bates L.: User Guide to Segregation, British Materials Handling Board, England, 1997: 6 – 52.
6. Silva S., Dyroy A., Enstad G. G.: Segregation Mechanisms and Their Quantification using Segregation Testers. IUTAM Symposium on Segregation in Granular Flows, Springer-Science Business Media, B.V. 1999; 11 – 31.
7. Vallance J. W., Savage S. B.: Particle Segregation in Granular Flows Down Chutes. IUTAM Symposium on Segregation in Granular Flows, Springer- Science Business Media, B.V. 1999.; 31 – 53.
8. Spletni vir: <http://ro.uow.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?article=2343&context=engpapers>; Dostopano: 25.03.2016.
9. Tang P., Puri V.M.: An Innovative Device for Quantification of Percolation and Sieving Segregation Patterns-Single Component and Multiple Size Fractions. Particulate Science and Technology: An International Journal, 2005; 23: 335 – 350.
10. Spletni vir: <http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/469/2157/20130203>; Dostopano: 25.03.2016.
11. Chowhan Z.T.: Segregation of Particulate Solids, Part II. Pharmaceutical Technology, June 1995; 80 – 94.
12. Spletni vir: <http://faculty.mccormick.northwestern.edu/richard-lueptow/research/index.html>; Dostopano: 25.03.2016.
13. Spletni vir: <http://www.pharmtech.com/effect-mill-type-two-dry-granulated-placebo-formulations?id=&pageID=1&sk=&date=>; Dostopano: 02.02.2016.

14. Spletni vir:

https://www.horiba.com/fileadmin/uploads/Scientific/eMag/PSA/Guidebook/pdf/PSA_Guidebook.pdf; Dostopano: 02.02.2016.

15. Lakio S., Siiria S., Raikkonen H., Airaksinen S., Narvanen T., Antikainen O., Yliruusi J.: New insights into segregation during tableting. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010; 397: 19-26.

16. Spletni vir: <http://druginfocentre.blogspot.si/2013/01/why-we-prefer-granules-over-powder.html>; Dostopano: 14.01.2016.

17. Nayland G. Stanley-Wood: *Enlargement and Compaction of Particulate Solids*. Butterworth & Co, UK, 1983: 179 -185.

18. Spletni vir: <http://www.glatt.com/en/processes/granulation/spray-granulation>; Dostopano: 14.01.2016.

19. Dreu R.: *Granuliranje in sušenje, Predavanje iz farmacevtske tehnologije*. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2014.

20. Krošelj V., Vrečer F.: *Optimizacija izdelave pelet z lanzoprazolom s termoplastičnimi peletiranjem v hitrem mešalniku*. Doktorska naloga, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2009.

21. Spletni vir: <http://www.glatt.com/en/processes/granulation/high-shear-granulation/>; Dostopano: 14.01.2016.

22. Parikh D.M.: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 2nd Edition. Taylor & Francis Group; US, 2005: 191 – 224, 247 – 304, 491 – 512.

23. Dreu R.: *Mletje, separacija, mešanje*. Predavanje iz farmacevtske tehnologije. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2014.

24. Parmar J., Rane M.: *Tablet Formulation Design and Manufacture: Oral Immediate Release Application*. 2009; 41: 21 – 29.

25. Ilić I.: *Študij kompresibilnosti in kompaktilnosti izbranih farmacevtskih ekscipientov*. Doktorska disertacija, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2011.

26. Palmieri G.F., Joiris E., Bonacucina G., Cespi M., Mercuri A.: Differences between eccentric and rotary tablet machines in the evaluation of powder densification behavior. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005; 298(1): 164-75.

27. Hastie D.B., Wypych P.W.: *Segregation During Gravity Filling of Storage Bins*. IUTAM Symposium on Segregation in Granular Flows, Springer- Science Business Media, B.V. 1999; 61 – 73.

28. Spletni vir:

http://www.manufacturingchemist.com/technical/article_page/Not_just_a_pipedream/42195; Dostopano: 16.01.2016.

29. Obreza A., Bevc B., Baumgartner S., Sollner Dolenc M., Humar M.: Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravilu. UL, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2015.

30. Spletni vir:

<http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Products/Avicelforsoliddoseforms.aspx>,
Dostopano: 25.03.2016.

31. Spletni vir: <http://www.retsch-technology.com/rt/applications/application-reports/>;
Dostopano: 25.03.2016.

32. Ilić I., Vaje iz farmacevtske tehnologije. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2014.

33. Evropska Farmakopeja (Ph.Eur.), 8. izdaja. Council of Europe: Strasbourg, France: 2014.

34. Spletni vir: <http://www.pharmaguideline.com/2013/11/procedure-for-sampling-in-process-validation.html>, Dostopano: 23.03.2016.