

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TJAŠA VIDMAR

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TJAŠA VIDMAR

OPTIMIZACIJA PROCESA KROGLIČENJA PELET

**OPTIMIZATION OF THE PELLET SPHERONIZATION
PROCESS**

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljala v farmacevtski družbi Lek, d. d., Ljubljana, na oddelku za Farmaceutsko tehnologijo pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua, mag. farm., in somentorstvom dr. Matejke Burjak, mag. farm..

ZAHVALA

Zahvaljujem se doc. dr. Roku Dreuu, mag. farm., za mentorstvo in strokovno pomoč pri nastajanju magistrske naloge.

Iskreno se zahvaljujem somentorici dr. Matejki Burjak, mag. farm., za pomoč, nasvete in vzpodbudo pri nastajanju te naloge.

Za ponujeno priložnost izdelave magistrske naloge gre zahvala tudi Skupini FT1, posebej hvala dr. Mihi Jakliču in dr. Alanu Bizjaku za posredovano znanje, nasvete in pomoč.

Zahvaljujem se tudi družini in prijateljem, ki so mi ves čas študija stali ob strani in me podpirali.

Hvala!

IZJAVA

Izjavljam, da sem magistrsko delo izdelala samostojno pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua, mag. farm., in somentorstvom dr. Matejke Burjak, mag. farm..

Tjaša Vidmar

Ljubljana, 2016

Komisija za zagovor:

Predsednik komisije: prof. dr. Darko Černe, mag. farm.

Mentor: doc. dr. Rok Dreu, mag. farm.

Somentor: dr. Matejka Burjak, mag. farm.

Član komisije: doc. dr. Stane Pajk, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

KAZALO VSEBINE.....	I
KAZALO SLIK.....	III
KAZALO PREGLEDNIC.....	IV
KAZALO ENAČB.....	IV
POVZETEK	V
ABSTRACT	VI
KLJUČNE BESEDE	VIII
KEY WORDS	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV.....	VIII
1 UVOD.....	1
1.1 Pelete	1
1.2 Tehnologije izdelave pelet.....	2
1.2.1 Iztiskanje in krogličenje (angl.: »extrusion/spheronization«)	2
1.2.2 Direktno peletiranje z rotorsko tehnologijo (angl.: »direct rotor pelletization«) .	9
1.3 Prenos tehnologije iz laboratorija v proizvodnjo (scale-up).....	10
1.3.1 Scale-up krogličenja	10
1.3.2 Krogličenje na industrijskem nivoju	12
1.4 Karakterizacija pelet.....	13
1.4.1 Porazdelitev velikosti delcev	13
1.4.2 Oblika pelet	13
1.4.3 Površina pelet	13
1.4.4 Poroznost.....	13
1.4.5 Gostota	14
1.4.6 Trdnost in krušljivost	14
1.4.7 Natezna trdnost.....	14
2 NAMEN DELA.....	15
3 MATERIALI IN METODE	16
3.1 Materiali	16
3.2 Naprave.....	18
3.3 Metode.....	19

3.3.1	Priprava granulata	19
3.3.2	Iztiskanje	19
3.3.3	Krogličenje	22
3.3.4	Sušenje in določanje izgube pri sušenju.....	23
3.3.5	Sejalna analiza in frakcioniranje pelet.....	23
3.3.6	Camsizer XT	24
3.3.7	Modde 10.1 (statistična obdelava rezultatov)	29
4	REZULTATI IN RAZPRAVA	32
4.1	Prva tehnična serija – prenos tehnologije na proizvodni nivo.....	32
4.1.1	Vpliv količine granulacijske tekočine (vode).....	33
4.1.2	Vpliv velikosti odprtin na mrežici.....	34
4.1.3	Vpliv hitrosti vrtenja polža.....	36
4.1.4	Vpliv mase ekstrudata, ki smo jo krogličili naenkrat.....	37
4.2	Druga tehnična serija – potrditev optimalne hitrosti iztiskanja, velikosti odprtin na matrici in mase ekstrudata, ki se krogliči naenkrat	38
4.3	Tretja tehnična serija – vpliv parametrov 1. in 2. faze krogličjenja na velikost in obliko pelet	39
4.4	Četrta tehnična serija – dodatni poskusi za določitev modela, analiza pelet s Camsizerjem XT.....	47
4.4.1	Izkoristek (pelete velikosti 0,71 – 1,12 mm).....	50
4.4.2	Sferičnost pelet.....	52
4.4.3	Simetrija pelet	54
4.4.4	Razmerje med dožino in širino («aspect ratio») pelet.....	54
4.4.5	Srednja vrednost velikosti pelet	55
4.4.6	Konveksnost pelet	56
4.4.7	Širina porazdelitve velikosti pelet.....	56
4.4.8	Parameterski prostor, ki nam da pelete želenih lastnosti.....	56
4.5	»Scale-down« krogličjenja	58
4.6	Primerljivost metod določanja velikosti pelet in doprinos optične metode	60
5	SKLEP.....	62
6	LITERATURA	65

KAZALO SLIK

Slika 1: Shematični prikaz tipov ekstrudorjev pri metodi iztiskanja in krogličjenja.....	5
Slika 2: Faze nastanka pelet iz ekstrudata	6
Slika 3: Shematičen prikaz sferonizatorja in različnih vzorcev (razporeditve utorov) na sferonizatorski plošči	6
Slika 4: Različne faze nastanka pelet	7
Slika 5: Faze procesa izdelave pelet z metodo iztiskanja in krogličjenja ter procesni parametri, ki vplivajo na lastnosti končnega produkta	8
Slika 6: Pot preoblikovanja ekstrudata v pelete	12
Slika 7: Strukturna formula mikrokristalne celuloze.....	16
Slika 8: Shema laboratorijskega ekstrudorja (pogled iz strani).....	20
Slika 9: Shema ekstrudorja v proizvodnji (pogled od zgoraj).....	21
Slika 10: Fotografija nastajajočega ekstrudata v proizvodnji.....	22
Slika 11: Naprava Camsizer XT, ki omogoča optično analizo velikosti in oblike delcev	25
Slika 12: Princip delovanja Camsizerja XT (zgoraj) in sestava »X-Jet« modula (spodaj).....	26
Slika 13: Definicija sferičnosti, razmerja med dolžino in širino (aspect ratio), simetrije, konveksnosti in širine porazdelitve (SPAN)	29
Slika 14: Rezultati sejalnih analiz peletnih jader, izdelanih na prvi tehnični seriji.....	33
Slika 15: Kumulativna porazdelitev velikosti peletnih jader: vpliv količine vode na porazdelitev velikosti peletnih jader.	34
Slika 16: Kumulativna porazdelitev velikosti peletnih jader: vpliv velikosti odprtin matrice na porazdelitev velikosti peletnih jader.....	35
Slika 17: Kumulativna porazdelitev velikosti peletnih jader: vpliv hitrosti polža na porazdelitev velikosti peletnih jader.	36
Slika 18: Kumulativna porazdelitev velikosti peletnih jader: vpliv mase iztiskancev na tehničnici (mase, ki se naenkrat krogličji) na porazdelitev velikosti peletnih jader.	37
Slika 19: Porazdelitev velikosti delcev druge tehnične serije.	39
Slika 20: Porazdelitev velikosti pelet tretje tehnične serije.....	41
Slika 21: Fotografiji mokrih peletnih jader, izdelanih na tretji tehnični seriji.....	42
Slika 22: Vneseni podatki 3. tehnične serije, na podlagi katerih smo modelirali.....	44
Slika 23: Grafični prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, veljavnosti ter ponovljivosti) za oceno ustreznosti regresijskega modela, 3. tehnična serija	45
Slika 24: Grafični prikaz regresijskih koeficientov za vpliv hitrosti in časa krogličjenja v 1. in 2. fazi sferonizacije na izkoristek pri frakcioniranju in sejalnih analizah.	46
Slika 25: 4D konturni diagram izkoristka pri sejalni analizi (S0,71-1,12), 3. tehnična serija.....	47

Slika 26: Kumulativna porazdelitev velikosti peletnih jeder: ponovljen vzorec, izdelan na srednji vrednosti parametrov 1. in 2. faze krogličenja	48
Slika 27: Vneseni podatki 3. in 4. tehnične serije, na podlagi katerih smo modelirali.....	49
Slika 28: Grafični prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, veljavnosti ter ponovljivosti) za oceno ustreznosti regresijskega modela, 3. in 4. tehnična serija	50
Slika 29: Grafični prikaz vpliva izbranih faktorjev (parametrov 1. in 2. faze krogličenja) na spremljane odzive (proučevane lastnosti pelet)	51
Slika 30: 4D konturni diagram, ki napoveduje vpliv proučevanih faktorjev na izkoristek po metodi frakcioniranja.....	52
Slika 31: Konturna diagrama, ki napovedujeta vpliv proučevanih faktorjev (čas1, čas2, hitrost1) na sferičnost pelet.....	53
Slika 32: Konturni diagrami, ki napovedujejo vpliv hitrosti 1. in 2. faze krogličenja na simetrijo (SYYM3), razmerje med dolžino in širino (AR3) in mediano velikosti pelet ($x_{0,5C}$).....	54
Slika 33: Grafični prikaz vpliva interakcij na izkoristek pri frakcioniranju in AR pelet.....	55
Slika 34: Prikaz idealnega območja postavljenega modela.....	56
Slika 35: Kumulativna porazdelitev velikosti peletnih jeder, primerjava med vzorcema izdelanima v proizvodnji (4*-011) oz. v laboratoriju (023X), parametri poračunani glede na princip »scale-up-a« (faktor povečave F)	60
Slika 36: Ujemanje izkoristkov, glede na metodo določanja	61

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Pregled vzorcev, ki smo jih izdelali pri prvi tehnični seriji.....	32
Preglednica II: Pregled vzorcev, ki smo jih izdelali pri drugi tehnični seriji.	38
Preglednica III: Pregled vzorcev delnega faktorskega načrta, ki smo jih izdelali pri tretji tehnični seriji.	40
Preglednica IV: Razvrstitev vzorcev pelet glede na izkoristek (od manjšega proti večjemu)	42
Preglednica V: Načrt »scale-down« procesa krogličenja pelet	58
Preglednica VI: Lastnosti oblike in velikosti peletnih jeder 4*-011 in 023X, izmerjene s Camsizerjem	59

KAZALO ENAČB

Enačba 1: Končna hitrost pelete (izpeljano iz Newtonovega zakona v radialni smeri)	11
Enačba 2: Delež vzorca na posameznem situ.....	24

POVZETEK

Pelete imajo kot večenotne farmacevtske oblike številne terapevtske in tehnološke prednosti pred ostalimi farmacevtskimi oblikami. Obstaja več različnih tehnologij izdelave pelet, med katerimi je najpogostejša tehnologija iztiskanja in krogličjenja.

Z namenom optimizacije procesa krogličjenja pelet na proizvodnem nivoju in proučitve vplivov procesnih parametrov na velikost in obliko pelet, smo prenesli tehnologijo izdelave pelet iz laboratorijskega na proizvodni nivo (scale-up). S procesom iztiskanja in krogličjenja smo izdelali pelete s konstantno sestavo (70 % učinkovine, 30 % mikrokristalne celuloze). Ugotovili smo, da moramo za pelete ustreznih lastnosti ob prenosu tehnologije na proizvodni nivo ohraniti enako količino granulacijske tekočine (vode), glede na suho snov, in zmanjšati velikost odprtin na matrici ekstrudorja. Hitrost vrtenja polža in masa ekstrudata, ki se krogliči naenkrat, sta imeli znotraj proučevanih mej manjši vpliv. Optimizacijo procesa krogličjenja smo izvedli s pomočjo eksperimentalnega načrta (faktorji so bili hitrost in čas vrtenja sferonizatorske plošče v 1. in 2. fazi krogličjenja), lastnosti pelet smo vrednotili s sejhalno analizo in z optično metodo (Camsizer XT). Odzive smo modelirali s programom Modde.

Glede na model, postavljen na podlagi algoritma večkratne linearne regresije (MLR), smo ugotovili, da znotraj proučevanega območja parametrov (hitrosti 400 - 800 rpm, čas 1. faze 10 - 20 s, čas 2. faze 50 - 110 s) čas 1. faze krogličjenja ne vpliva na izkoristek (pelete velikosti 0,71 - 1,12 mm), medtem ko ga ostali faktorji nižajo. Optimalen izkoristek dobimo pri nižjih vrednostih hitrosti in srednji vrednosti časa 2. faze krogličjenja. Na sferičnost pelet vplivata predvsem oba časa krogličjenja, z daljšimi časi dobimo bolj sferične pelete. Razmerje med dolžino in širino pelete (»aspect ratio« - AR) je odvisno od hitrosti krogličjenja obeh faz in časa 1. faze, ki razmerje nižajo in od njihovih interakcij, ki razmerje višajo.

Optimalen parameterski prostor za izdelavo ustreznih pelet (izkoristek ≥ 90 %, AR $\leq 1,2$ in sferičnost $\geq 0,92$) je omejen na dokaj ozko območje – čas 1. faze 15 s, čas 2. faze 70 - 90 s ob nizki vrednosti hitrosti 1. faze (400 rpm) in višji vrednosti hitrosti 2. faze (600 - 750 rpm) ali višji vrednosti hitrosti 1. faze (600 - 700 rpm) ob nižji hitrosti 2. faze (400 - 500 rpm) in enakih časih krogličjenja.

Predlagan način prenosa tehnologije na proizvodni nivo (upoštevanje razlike v premeru sferonizatorskih plošč) se je pokazal kot dobra izhodiščna točka, pri čemer pa smo dobili v laboratoriju nekoliko večje pelete z ožjo porazdelitvijo velikosti.

Potrdili smo velik doprinos optične metode s slikovno analizo (Camsizer XT) pri določanju velikosti in oblike pelet – metoda je hitra, ponovljiva, pelete se pred meritvijo ustrezno dispergirajo, posledično dobimo natančne in zanesljive rezultate. Bistvena prednost pred sejhalno analizo je v tem, da z optično metodo lahko vrednotimo tudi parametre oblike.

ABSTRACT

Pellets as multiparticulate drug-delivery systems offer many therapeutic and technological advantages over conventional dosage forms. They are produced by various techniques, of which the most commonly used is extrusion-spheronization.

In order to optimize the spheronization process at the production scale and to study the influence of process parameters on the size and shape of pellets, scale-up from laboratory to production scale was performed. Pellets with constant composition (70 % of active ingredient, 30 % of microcrystalline cellulose) were prepared by extrusion-spheronization process. It was established that the same amount of granulation liquid (water), based on dry substance has to be maintained and the screen size of the extruder reduced to have appropriate pellets when scaling up. In the studied ranges, extrusion screw speed and amount of the extrudate on the spheronizer plate had minor effect on pellets' properties. Optimization of spheronization process was performed using an experimental design (factors of the design were spheronization speeds and spheronization times of the 1st and 2nd spheronization phase), characteristics of pellets were evaluated by sieve analysis and optical method combined with image analysis (Camsizer XT). Responses were modeled by a computer program Modde.

Based on the multiple linear regression (MLR) model, we have found out that within the studied ranges of parameters (speeds 400 - 800 rpm, spheronization time of 1st phase 10 - 20 s, spheronization time of 2nd phase 50 - 110 s), the time of the 1st phase doesn't affect yield (pellets in the size range 0.71 - 1.12 mm), while the rest of the factors lower yield. Optimum yield is obtained at low speeds and intermediate value of 2nd spheronization phase time (time2). Sphericity of pellets is influenced especially by both spheronization times, longer times give more spherical pellets. The ratio between the length and width of the pellet («aspect ratio» - AR) depends on the spheronization speed of 1st and 2nd phases and spheronization time of the 2nd phase. These factors lower the aspect ratio, but the interactions between factors raise the ratio.

Optimal sweet spot plot for the production of appropriate pellets (yield ≥ 90 %, AR ≤ 1.2 and sphericity ≥ 0.92) is limited to a narrow range – time1 15 s, time2 70 - 90 s at low 1st sphernozitaion phase speed – speed1 (400 rpm) and high speed2 (600 - 750 rpm) or higher speed1 (600 - 700 rpm) and lower speed2 (400 - 500 rpm) at the same spheronization times.

The proposed scale-up of extrusion/spheronization (taking into account the differeces in diameter of spheronizer plates) has proved to be a good starting point. We observed slightly larger and narrower size distribution on laboratory scale.

We have confirmed the contribution of optical image analysis method (Camsizer XT) in determining the size and shape of pellets – method is rapid, reproducible, pellets are properly

dispersed before measurement and therefore the results are accurate and reliable. An essential advantage of optical method over the sieve analysis is possible determination of the shape parameters.

KLJUČNE BESEDE

pelete, ekstruzija/sferonizacija, procesni parametri, lastnosti pelet (velikost in oblika), optimizacija, optična metoda (Camsizer XT)

KEY WORDS

pellets, extrusion/spheronization, process parameters, pellet properties (size and shape), optimisation, optical method (Camsizer XT)

SEZNAM OKRAJŠAV

AR	razmerje med dolžino (max. premer) in širino (premer delca, ki je pravokoten na dolžino) (angl.: »aspect ratio«)
BCS	biofarmacevtska klasifikacija učinkovin (angl.: »Biopharmaceutics Classification System«)
CONV	konveksnost
d_{0,5}	mediana/srednja vrednost velikosti delcev
DoE	načrtovanje eksperimentov (angl.: »Design of Experiments«)
FO	farmacevtska oblika
IPS	izguba pri sušenju
MCC	mikrokristalna celuloza
MLR	večkratna (multipla) linearna regresija
RPM	obratov na minuto (angl.: »rounds per minute«)
SPAN	širina porazdelitve
SPHT	sferičnost
SYMM	simetrija
ZU	zdravilna učinkovina

1 UVOD

1.1 Pelete

Pelete so večnotne farmacevtske oblike (FO), nastale s procesom peletizacije. To je proces, v katerem z aglomeracijo prahov ali zrnč pomožnih snovi in zdravilnih učinkovin dobimo majhne, dobro pretočne, okrogle ali skoraj okrogle delce z gladko površino, imenovane pelete. Te imajo ozko porazdelitev velikosti, zadovoljivo trdnost in majhno poroznost. Tipične velikosti pelet so 0,5 - 1,5 mm, odvisno od tehnologije izdelave so lahko tudi večje ali manjše. Ponavadi so polnjene v trde želatinaste kapsule, lahko pa se jih tudi stisne v tableto. Imajo vrsto prednosti pred drugimi farmacevtskimi oblikami (1-3).

Med terapevtske prednosti pelet štejemo zmanjšanje koncentracijskega in časovnega nihanja plazemskih koncentracij zdravilne učinkovine (ZU) zaradi prostega dispergiranja pelet v prebavnem traktu. Posledično je zaradi manjšega nihanja plazemskih koncentracij tudi manj stranskih učinkov in manjše lokalno draženje sluznice zaradi enakomernejše porazdelitve pelet po sluznici (lokalno ne prihaja do visokih koncentracij). Večja je ponovljivost prehoda pelet preko želodca na tešče in po hrani (zaradi svoje majhnosti pelete prosto prehajajo skozi pilorični sfinkter), kar je zelo pomembno za predvidljivo dostavo ZU. Zmanjšana je variabilnost plazemskih koncentracij ZU tako pri posamezniku kot med posamezniki. Prednost pelet kot večnotnih FO je tudi v tem, da je tveganje za stranske učinke ob hipnem sproščanju (angl.: »dose dumping«) manjše (1-6).

Pomembne pa so tudi tehnološke prednosti. Zaradi ozke distribucije velikosti, dobre pretočnosti, gladke površine, nizke krušljivosti in zadovoljive trdnosti ter nizkega razmerja med površino in volumnom (sferična oblika) omogočajo lažjo nadaljnjo obdelavo – npr. oblaganje s polimeri za doseganje prirejenega sproščanja, pa tudi polnjenje v kapsule ali pa stiskanje v tablete. Z združevanjem različnih pelet v eno samo obliko dosegamo želen profil sproščanja. Prav tako lahko v eno kapsulo združimo različne pelete, ki vsebujejo sicer inkompatibilne učinkovine. Pelete kot večnotne FO pa omogočajo tudi enostavno prilagajanje odmerka (razdelitev v želen odmerek) brez spreminjanja procesa nastanka pelet (1-6).

Poleg vseh prednosti pelet kot FO, pa imajo tudi nekaj slabosti. Proces izdelave pelet je tehnično zahteven, saj je običajno večstopenjski in zato dolgotrajen, zahteva specifično in

drago opremo. Pri polnjenju v kapsule se lahko pojavi problem konstantnega polnjenja, zlasti če imamo pelete z različno velikostjo in gostoto. Prej homogena mešanica pelet se lahko ob zunanjih tresljajih razsloji in posledično je težko zagotoviti enakomerno polnjenje kapsul. Večkrat je težavno zagotoviti homogenost in ponovljivost znotraj serije in med serijami (4).

1.2 Tehnologije izdelave pelet

Najpogostejše metode izdelave pelet v farmaciji so iztiskanje in krogličenje, direktno peletiranje z rotorsko tehnologijo in oblaganje s prahovi, z raztopino ali s suspenzijo (angl.: »layering«). Obstajajo še drugi procesi izdelave pelet, ki pa se uporabljajo zgolj v omejenem obsegu in večinoma zgolj v raziskovalne namene – izdelava pelet s taljenjem (angl.: »melt pelletization«), kriopeletiranje (angl.: »cryopelletization«), izdelava pelet z razprševanjem (angl.: »spray drying, spray congealing«), krogličenje (angl.: »balling«) (1, 6). V nadaljevanju bomo bolj podrobno opisali zgolj najpogostejše uporabljeni tehnologiji: iztiskanje in krogličenje (1.2.1) ter direktno peletiranje z rotorsko tehnologijo (1.2.2).

1.2.1 Iztiskanje in krogličenje (angl.: »extrusion/spheronization«)

Metoda je bila razvita v 60. letih prejšnjega stoletja in je najpogostejše uporabljena metoda izdelave pelet (5). Ima prednost pred drugimi metodami kadar želimo v peletu vgraditi velik delež ZU, pri tem pa ne želimo imeti prevelikih pelet (malo pomožnih snovi). Prva izbira je tudi v primerih, ko potrebujemo velik izkoristek procesa (veliko pelet ustreznih lastnosti), pa imamo na voljo malo časa (čim bolj produktivno delo v proizvodnji) (8). Pomembna lastnost metode je tudi ta, da so pelete, narejene z metodo iztiskanja in krogličenja, bolj sferične, manj krušljive in ožjega velikostnega razreda, kot pelete, izdelane z drugimi metodami (5, 7, 8).

Največja pomanjkljivost te metode je večstopenjski proces, kar posledično pomeni, da je metoda časovno in stroškovno potratna, potrebne je več opreme (vsaka faza zahteva svojo opremo, združimo lahko zgolj prvi dve fazi – suho mešanje prahov in vlažno granuliranje se pogosto izvede v isti napravi) (6, 8).

Faze procesa iztiskanja in krogličenja so:

1) Suho mešanje

Zdravilne učinkovine in pomožne snovi dobro zmešamo, da dosežemo homogenost zmesi. Mešalniki, ki jih pri tem uporabljamo so različni, npr. hitro vrteči mešalnik ali planetarni mešalnik.

2) Vlažno granuliranje

Granulira se lahko v planetarnem ali v hitro vrtečem mešalniku. Pri granuliranju v hitro vrtečem mešalniku v nastajajoč granulat vnašamo veliko energije, ki se delno pretvori v toploto in posledično pride do izhlapevanja topila (vode) in spremenjenih lastnosti granulata. Da se temu izognemo, mešalno posodo hladimo (9). Običajno se kot tekočina za granuliranje uporablja voda ali vodno-etanolna raztopina. Pogostokrat je v tekočini raztopljeno vezivo. Količina uporabljene tekočine je odvisna od narave uporabljenih snovi (običajna količina tekočine v plastični zmesi je 20 – 30 %). Optimalno količino tekočine se določi naknadno, ob spremljanju obnašanja mokre mase pri iztiskanju in krogličanju. Granulat mora biti dovolj plastičen in koheziven (ne presuh in ne preveč moker) (5). Je pa običajno količina dodane vode večja, kot kadar gre za klasično granulacijo (8).

3) Iztiskanje (ekstruzija)

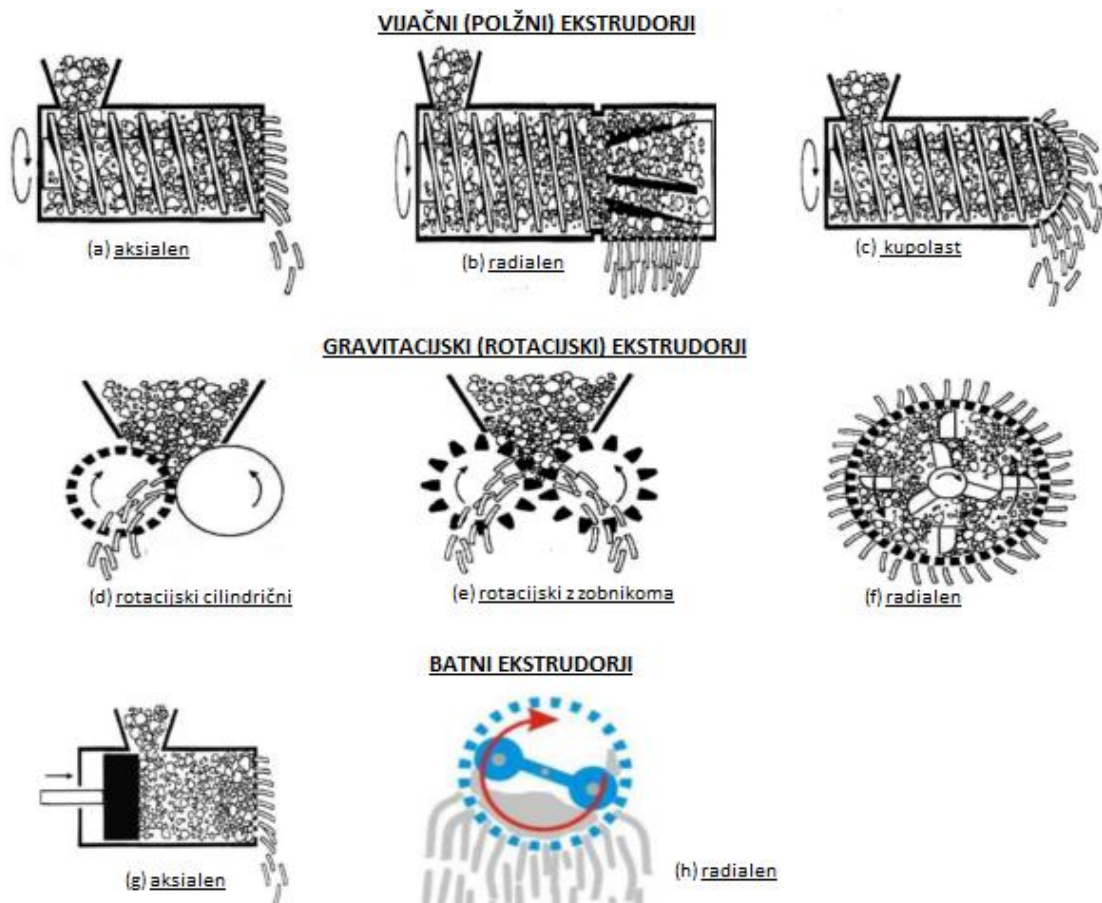
V tej fazi gre za potiskanje kohezivne plastične mase pod tlakom skozi luknjičasto matrico. Naprava, ki se uporablja v tej fazi, se imenuje ekstrudor, produkt iztiskanja pa iztiskanec ali ekstrudat. Gre za aglomerat cilindrične oblike, z enakim premerom (odvisen od premera matrice oziroma mrežice) in podobne dolžine (ekstrudat se pri prehodu skozi matrico zlomi pod vplivom lastne teže; dolžina ekstrudata je odvisna od formulacije in tipa ekstrudorja (8)). Pomembni faktorji, ki vplivajo na proces iztiskanja so tlak stiskanja, mazivne sposobnosti plastične zmesi, hitrost polnjenja/doziranja (angl.: »feeding rate«), temperatura na matrici (pri luknjicah) in drugi. Če je zmes prevlažna, se luknjice na matrici mašijo, ekstrudati se lepijo drug ob drugega in potem v sferonizatorju tudi na ploščo, če pa je granulat premalo vlažen, ekstrudat razpada.

Poznamo več različnih tipov ekstrudorjev (Slika 1). Glede na mehanizem potiskanja plastične mase jih delimo na:

1. vijačni oziroma polžni ekstrudorji (angl.: »screw extruders«) – polž potiska plastično maso proti matrici, pri tem jo meša in gosti. Razlikujemo tri glavna področja

polžnega ekstrudorja (Slika 8). V polnilnem področju preko polnilca doziramo granulat v ekstrudor. S pomočjo vijaka (polža), se granulat premakne naprej do področja stiskanja. Tu pride do iztiskanja zraka in aglomerati oziroma delci se zgostijo in stisnejo. Zgoščena plastična masa se iztisne skozi matrico v področju iztiskanja. Ekstrudor lahko vsebuje en ali dva polža. Enopolžni ekstrudor nam da bolj zgoščen, kompakten granulat, medtem ko je prednost dvopolžnega ekstrudorja v boljšem transportu mase do področja stiskanja in večji zmogljivosti – hitreje dobimo več ekstrudata (10). Obstajajo različni tipi polžnih ekstrudorjev, glede na položaj matrice – aksialen (matrica vzporedno s polžem), radialen (matrica okoli polža oziroma pravokotno na os polža) in kupolast (9). Glavne prednosti polžnih ekstrudorjev so visoka hitrost ekstruzije, enostavna menjava matrice in enostavno čiščenje (8).

2. gravitacijski oziroma rotacijski ekstrudorji (angl.: »gravity extruders«) – granulata do matrice ne potiska polž, pač pa se do matrice pomika zaradi lastne teže (gravitacijske sile). Tipi gravitacijskih ekstrudorjev so rotacijski cilindrični ekstrudor (masa pada na krožeča valja, eden je cel (ni luknjičast) in potiska granulat skozi luknjice drugega valja, ki je perforiran in se vrti v obratni smeri), rotacijski ekstrudor z zobnikoma (zobnika se vrtita drug proti drugem in potiskata granulat skozi luknjice nasprotnega zobnika, dobimo ekstrudat) in radialen gravitacijski ekstrudor (9).
3. batni ekstrudorji (angl.: »piston-type extruders, ram extruders«) – najstarejši tip ekstrudorja, uporablja se večinoma na laboratorijskem nivoju. Danes se največ uporablja v raziskovalne namene, zlasti za snovi (formulacije), ki zahtevajo poseben nadzor (omogoča medprocesno kontrolo, npr. merjenje reoloških lastnosti formulacije). Bat potiska plastično maso skozi luknjice matrice, obstajata tako aksialna, kot radialna različica takega ekstrudorja (8, 9).



Slika 1: Shematični prikaz tipov ekstrudorjev pri metodi iztiskanja in krogličanja (prirejeno in povzeto po (9))

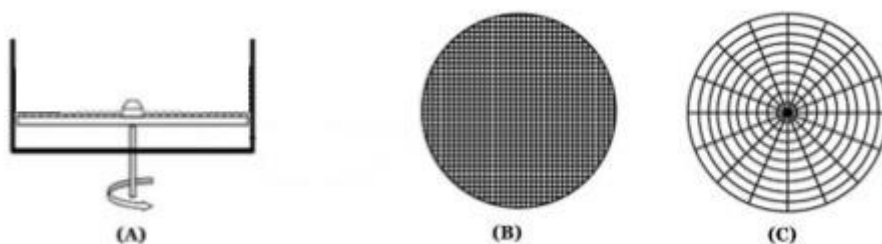
4. Krogličenje (sferonizacija)

Naprava, v kateri poteka krogličenje, se imenuje sferonizator, produkt krogličanja pa so kroglice (sfere, pelete). Iztiskanec, ki mora biti nekrušljiv, čvrst, koheziven in imeti ustrezne plastične lastnosti, se ob stiku z vrtečo ploščo razloži v kratke valje, ki se zaradi kroženja (centrifugalna sila pošlje delce proti steni posode, kjer se zaradi trkov oblikujejo in odbijejo nazaj proti sredini) in trkov (trkov med seboj, s steno posode in z vrtečo ploščo) oblikujejo v kroglice (Slika 2). Običajno sferonizacija traja 2 - 15 minut, pri 100 - 2000 rpm (3). Običajne velikosti pelet, ki jih lahko dobimo v procesu sferonizacije, so 0,7 - 3 mm. Manjše je težko ekstrudirati, večje pa bi imele slabši izkoristek in ne bi bile sferične (11). Bolj kot hitrost vrtenja plošče je pomembna obodna hitrost, ki jo izračunamo iz premera plošče in hitrosti vrtenja plošče. Obodne hitrosti lahko primerjamo med različnimi vrstami sferonizatorjev, medtem ko zgolj iz primerjanja hitrosti vrtenja plošč ne moremo potegniti ustreznih zaključkov (2).



Slika 2: Faze nastanka pelet iz ekstrudata (6)

Sferonizator je sestavljen iz sferičnega oboda in hitro vrteče plošče, ki ima nabrazdano površino (Slika 3). Med sabo se sferonizatorji razlikujejo v velikosti (premeru plošče) in po vzorcu na površini plošče (razporeditev utorov). Utori na površini plošče so oblikovani tako, da je trenje med podlago in produktom čim večje. Najpogostejša vzorca na plošči sta mrežni vzorec, kjer so utori pravokotni oziroma vzporedni, in pa radialni, pri katerem so utori radialno razvrščeni iz središča proti obodu diska (9, 12).

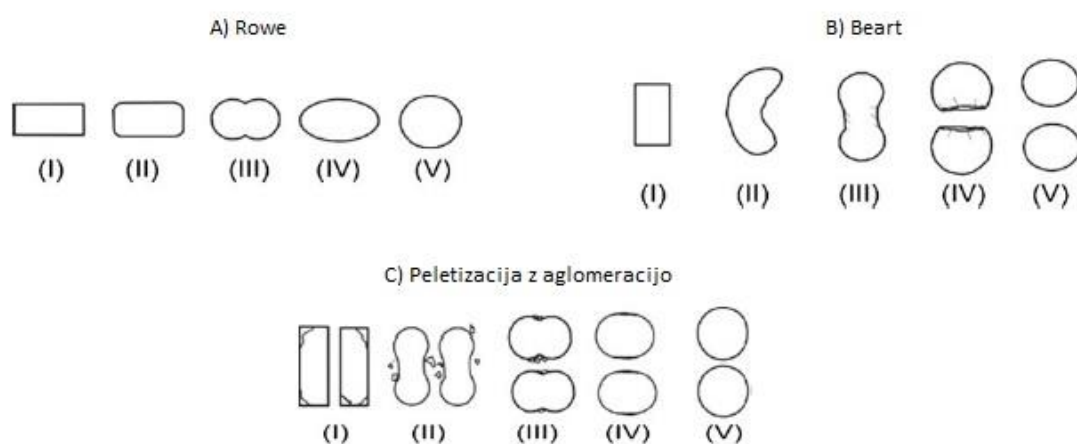


Slika 3: Shematičen prikaz sferonizatorja in različnih vzorcev (razporeditve utorov) na sferonizatorski plošči (12)

A – sferonizator: obod z vrtečo ploščo; B, C – različna vzorca na sferonizatorski plošči: mrežna (B) in radialna (C) razporeditev utorov.

V procesu krogličanja lahko glede na obliko delcev ločimo več faz nastanka pelet, predlagana sta dva mehanizma. Rowe (1985) trdi, da se na začetku robovi cilindra pod vplivom sil trenja zaoblijo, nato pa preko zvonaste in elipsoidne oblike dobimo sferično pelet. Baert in Remon (1993) pa predlagata še možen naslednji način nastanka pelet – po tem, ko se robovi cilindra zaoblijo, se cylinder začne zvijati (preko oblike upognjenega cilindra in zvonaste oblike, ki je na sredini zasukana oziroma zvita), dokler se ne zlomi (zaradi vedno večjega zvijanja na sredini) in dobimo dva dela. Vsak od njiju je iz ene strani zaobljen, iz druge pa sploščen. Zaradi rotacije in trenja se robovi sploščene strani začnejo zapirati drug proti drugemu (kot cvet). Oba mehanizma sta prikazana na spodnji sliki (Slika 4 – A in B) (2, 13, 14). Kateri mehanizem bo prevladoval, je najverjetneje odvisno predvsem od formulacije, medtem ko količina granulacijske tekočine in procesni parametri

sferonizacije vplivajo na distribucijo velikosti pelet in na obliko pelet (8). V kasnejših raziskavah so ugotovili, da je poleg plastične deformacije razlomljenih ekstrudatov (Rowe, Baert), potrebno upoštevati tudi prenos snovi (angl.: »mass transfer«) v fazi krogliččenja (Slika 4, C). Manjši fragmenti, ki nastanejo v začetni fazi krogliččenja, se pritrdijo na površino večjih delcev in se skupaj z njimi plastično oblikujejo do pelet ustreznih lastnosti. Pri tem se manjši delci raje združujejo s tistimi področji pelet, ki so manj izpostavljene mehanskemu stresu med sferonizacijo (opaženo kot značilen pas, ko so delali poskuse z različno obarvanimi peletami). Večji masni prenos med delci je opažen pri formulacijah, ki vsebujejo večjo količino vode (14).



Slika 4: Različne faze nastanka pelet (14)

A) Rowe-ov mehanizem nastanka pelet: cilindar – cilindar z zaobljenimi robovi – zvonasta peleta – elipsa – sferična peleta. B) Mehanizem po Beartu: cilindar – upognjen cilindar z zaobljenimi robovi – ob zvijanju cilindra pride do razpada na dva dela in nastanka sferičnih pelet. C) Kombinirana peletizacija z aglomeracijo (prenos snovi, manjših delcev): cilindar – cilindar z zaobljenimi robovi in manjši fragmenti – peleta zvonaste oblike z aglomeriranimi manjšimi fragmenti – elipsoidne pelete – sferični pelete.

5. Sušenje

Mokre pelete je potrebno posušiti do ustrezno nizke vsebnosti vlage. Sušimo jih lahko na sobni temperaturi, a to traja predolgo, poleg tega pa se na tak način pelete neenakomerno sušijo (lahko prihaja do prehajanja veziva le na eno stran pelete – nehomogenost), kajti toplota prihaja le iz ene strani. S podobnim problemom (nehomogenosti sušenja) se lahko srečujemo tudi pri sušenju pelet pri povišani temperaturi v sušilnih omarah, medtem ko je najboljši način sušenja v vrtnično slojnim sušilniku. Tu namreč toplota obdaja pelete iz vseh strani in posledično se pelete enakomerno in hitreje sušijo. Pomemben dejavnik pri sušenju

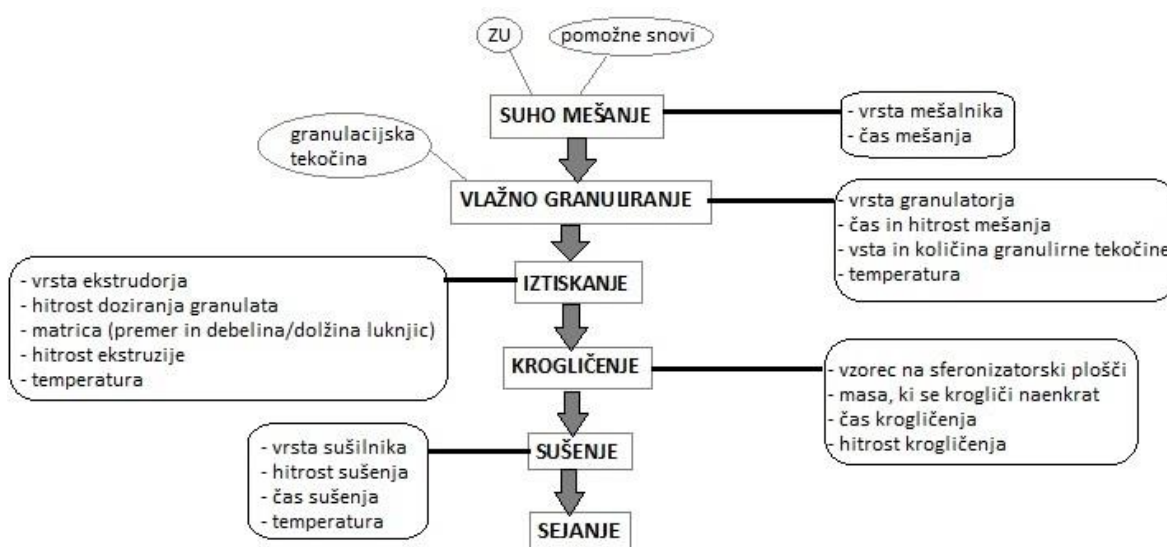
je temperatura sušenja. Ta pogojuje kinetiko sušenja in tako vpliva na poroznost. Če pelete prehitro posušimo, lahko dobimo preveč porozne pelete (9).

6. Sejanje

Običajno na koncu procesa iztiskanja in krogliččenja pelete še presejemo (frakcioniramo). V nadaljnje procese obdelave namreč vstopajo le pelete ustreznih velikosti (ozka distribucija pelet) in pri sejanju neustrezne (prevelike ali premajhne) pelete zavržemo.

1.2.1.1 Procesni parametri iztiskanja in krogliččenja

Na lastnost pelet, izdelanih z iztiskanjem in krogliččenjem, vpliva veliko procesnih parametrov. Glavni so predstavljeni na spodnji sliki (Slika 5), v nadaljevanju pa so podrobneje predstavljeni pomembni procesni parametri ekstruzije in sferonizacije, pri čemer se moramo zavedati, da na lastnost pelet (velikost, trdnost, sferičnost, sproščanje) poleg samega procesa, ključno vpliva tudi formulacija (9).



Slika 5: Faze procesa izdelave pelet z metodo iztiskanja in krogliččenja ter procesni parametri, ki vplivajo na lastnosti končnega produkta (13)

Glede na rezultate raziskav, nam aksialen polžni ekstrudor (običajno ima debelejšo matrico z daljšimi ekstruzijskimi kanali) da gostejši iztiskanec kot radialni polžni ekstrudor, a med procesom proizvaja več toplote. Radialni polžni ekstrudor naj bi imel večji izkoristek (dobimo večjo maso iztiskanca). Pri (pre)veliki hitrosti ekstruzije dobimo hrapav iztiskanec, z nepravilnostmi na površini, kar pomeni pelete slabše kvalitete, saj se bo ekstrudat neenakomerno lomil v začetni fazi sferonizacije. Posledično dobimo pelete široke velikostne

porazdelitve, z veliko majhnimi delci (količinsko veliko frakcije premajhnih pelet). Lastnosti pelet so odvisne tudi od debeline matrice (»dolžine ekstruzijskih kanalov«), pri čemer nam debelejša matrica plastično maso bolj zgosti, med delci se vzpostavi več vezi in posledično je iztiskanec bolj gladek (2, 9). Premer luknjic na matrici določa velikost pelet, pri čemer večji premer pomeni večje pelete. Med ekstruzijo lahko pride do segrevanja granulata in posledično izhlapevanja granulacijske tekočine, kar nam da različno kakovost začetnih in končnih pelet (v isti seriji izdelave pelet). Da zagotovimo primerljivo temperaturo skozi celoten proces, lahko plašč ekstrudorja hladimo, kar je zlasti pomembno pri formulacijah, ki so občutljive na povišano temperaturo (9).

Masa iztiskanca, ki se kroglični naenkrat, vpliva na porazdelitev velikosti delcev ter na nasipno in zbito gostoto končnih pelet (nižja gostota pri višji masi). Večja hitrost vrtenja sferonizatorske plošče in manjša masa iztiskanca v sferonizatorju, nam da manjši izkoristek (širšo porazdelitev velikosti pelet), medtem ko pri daljšem času vrtenja in večji masi, dobimo večji izkoristek (9). Večja masa iztiskancev vpliva na obliko (manj sferične pelete, a bolj gladka površina) in trdnost (višja) pelet. Čas krogliččenja vpliva zlasti na sferičnost pelet, daljši čas pomeni večjo sferičnost, pa tudi več prahu. Med daljšim krogliččenjem je večja verjetnost, da pride do razpada oziroma krušenja robov nastajajočih pelet. Sferonizacija s krajšimi časi krogliččenja lahko pripomore k nižji prašni frakciji, a dobimo tudi manj sferične pelete (11). Če se sferonizatorska plošča vrti s premajhno hitrostjo, se ekstrudat ne zgosti dovolj in ne dobimo sferičnih pelet. Po drugi strani pa tudi prevelika hitrost vrtenja plošče ni v redu, saj to pomeni več sil, ki delujejo na pelete, pelete so sicer manj porozne, a imajo tudi nižjo natezno trdnost (večji lom) (3, 11). Pri preveliki hitrosti lahko pride tudi do aglomeracije delcev – nastajajočih pelet (2). Zato je potrebno najti optimalno hitrost vrtenja plošče, saj ta vpliva na velikost, trdnost, sferičnost in gostoto pelet. Višja hitrost da bolj sferične in gladke pelete, z manjšo krušljivostjo in večjo natezno trdnostjo. Geometrija plošče ima manjši vpliv. Pelete se po plošči, pri kateri so utori razvrščeni radialno, gibajo bolj rahlo in nadzorovano. Taka plošča pa ni primerna, če želimo disk večjega premera (3).

1.2.2 Direktno peletiranje z rotorsko tehnologijo (angl.: »direct rotor pelletization«)

Direktno peletiranje je enostopenjski proces, ki poteka v rotorskem granulatorju. Glavni del naprave je vrteča se (rotirajoča) plošča, ki povzroča gibanje delcev v obliki vijačnice. Zaradi

centrifugalnih sil delci zadevajo ob steno komore in drug ob drugega. Tekočino za aglomeriranje oziroma raztopino veziv dodajamo tangencialno. Hitrost vrtenja plošče vpliva na velikost, gostoto in obliko pelet (4, 9). Mehanizmi, s katerimi nastajajo pelete so nukleacija, koalescenca, oblaganje ter abrazija in prenašanje odkrušenih delcev na druga jedra (6).

1.3 Prenos tehnologije iz laboratorija v proizvodnjo (scale-up)

V procesu povečevanja serije iz laboratorijskega na proizvodni nivo je potrebno odgovoriti na vprašanja kot so ali je formulacija pri povečevanju serije ponovljiva, ali je postopek izdelave skladen z obstoječimi možnostmi proizvodnje oziroma s strojno opremo, ali so prepoznane kritične faze postopka, itd.. Ustrezno je potrebno optimirati tehnološki postopek, da je izdelek primerljive kakovosti. Ogromno je parametrov, ki lahko vplivajo na prenos tehnologije na večji nivo, v magistrski nalogi se bomo osredotočili predvsem na vpliv scale-upa pri procesu krogličanja.

1.3.1 Scale-up krogličanja

V nasprotju z granuliranjem, tabletiranjem ali oblaganjem, je scale-up krogličanja dokaj zapleten, kritične fizikalne lastnosti pa niso dobro poznane. Poudariti moramo samoumevno, a zato nič manj pomembno dejstvo, da je za kakovosten in primerljiv proces krogličanja ključen iztiskanec dobre kakovosti (tako na laboratorijskem, kot proizvodnem nivoju) (15).

Ne glede na zapletenost prenosa tehnologije na industrijski nivo, pa se da oblikovati enostaven fizikalni model, ki nam zadovoljivo opiše ključne zveze med procesnimi parametri in produktom procesa. Če zanemarimo vpliv utorov na površini sferonizatorske plošče, lahko trdimo, da se segmenti deformirajo predvsem zaradi deleža kinetične energije, ki jo absorbirajo ob trku s steno posode. Torej moramo med prenosom tehnologije na proizvodni nivo ohraniti stopnjo deformacije, če želimo pelete primerljivih oblik in velikosti. Da pa se ohrani stopnja deformacije, moramo ohraniti kinetično energijo pelete tik pred trkom, torej njeno radialno hitrost.

Hitrost pelete v radialni smeri je v osnovni aproksimaciji posledica trenja s podlago in začetne hitrosti, ki jo dobi peleta ob stiku s prvim utorom (ko pade kot iztiskanec na

sferonizatorsko ploščo). Račun s Newtonovim zakonom pokaže, da je hitrost pelete sorazmerna obodni hitrosti diska (Enačba 1).

Enačba 1: Končna hitrost pelete (izpeljano iz Newtonovega zakona v radialni smeri)

$$v = \varepsilon \omega R \left(1 - \frac{kt}{Fr}\right)$$

ε - izkoristek procesa, ω – kotna hitrost, R – radij diska, kt – koeficient trenja, Fr – Froudovo število ($Fr = \omega^2 R/g$)

Ob predpostavki, da je izkoristek približno konstanten in Froudovo število reda velikosti 10 – 50, je glavni pogoj za ohranitev hitrosti pelete ohranitev obodne hitrosti ($v_0 = \omega R$).

Prav tako je pomembno, da ohranimo konstantno število trkov s steno. Glede na to, da se razdalje povečajo (večji premer sferonizatorske plošče), hitrost pa v skladu s prejšnjim odstavkom ohranjamo, moramo sorazmerno podaljšati čas vrtenja plošče – tako pravzaprav ohranjamo število obratov plošče.

Pomemben parameter pa je tudi masa polnjenja. Ker smo ob poenostavitvi pri računu upoštevali zgolj cilindrično geometrijo, je za ohranitev efektivnega trenja potrebno ohraniti višino polnjenja v posodi. Iz tega sledi, da moramo maso iztiskancev povečati sorazmerno s površino torne plošče. Ker večja masa pomeni manj trkov ob steno posode na peletu na časovno enoto, moramo za ohranitev števila trkov povečati tudi čas sferonizacije. In sicer ga povečamo sorazmerno s presežkom mase (glede na idealno maso, t.j. maso sorazmerno površini) (16).

Kot dobro izhodiščno točko prenosa tehnologije krogliččenja v proizvodnjo je priporočljivo za vsako fazo krogliččenja posebej izračunati (16):

- hitrost diska tako, da se ohrani obodna hitrost: $\frac{\omega_2}{\omega_1} = F^{-1}$
- prilagoditi čas krogliččenja tako, da se ohrani število obratov diska: $\frac{t_2}{t_1} = F$
- povečati maso polnjenja sorazmerno s povečanjem površine: $\frac{m_2}{m_1} = F^2$

Faktor F predstavlja razmerje med radijem primerjanih plošč ($F = \frac{R_2}{R_1}$ = faktor povečave).

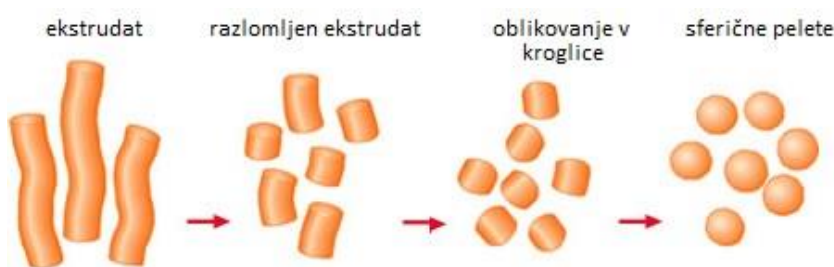
1.3.2 Krogličenje na industrijskem nivoju

Ključna razlika med krogličenjem na laboratorijskem in proizvodnem nivoju, poleg večje naprave in s tem povezanih sprememb, je več faz procesa. Medtem ko na laboratorijskem nivoju običajno krogličenje izvedemo v eni fazi (nastavimo zgolj en čas in hitrost vrtenja plošče), imamo v proizvodnji štiri faze krogličenja.

Glede na izkušnje so najpomembnejše prve tri faze, četrta služi zgolj izmetu pelet iz naprave. Fazo opredeljujeta čas in hitrost vrtenja plošče, faze tečejo kontinuirano.

Prva faza je ključna za razpad cilindričnih cevok (ekstrudata) na manjše segmente. Če traja premalo časa ali pa se plošča vrti prepočasi, vstopijo v naslednje faze cilindri, »palčke«, katere se tudi v nadaljnjem procesu ne morejo oblikovati v pelete ustrezne velikosti, predvsem pa oblike (ne dobimo sferičnih pelet, pač pa nam ostanejo podolgovati segmenti).

Druga in tretja faza sta ključni za oblikovanje pelet. V drugi fazi je hitrost plošče navadno enaka oziroma višja kot v prvi fazi, prav tako je podaljšan čas vrtenja plošče. V tej fazi iz krajših segmentov, elipsoidov, ki so nastali v prvi fazi, nastajajo bolj sferični delci. Tretja faza je v primerjavi s prejšnjo običajno krajša in hitrost vrtenja plošče je manjša. Tudi v tej fazi se pelete še oblikujejo in krogličijo. Če gre v drugi fazi predvsem za krogličenje zlomljenih segmentov, v tretji fazi poteka glajenje površine delcev (5). Cilj je namreč dobiti čim bolj sferične pelete ozke velikostne porazdelitve.



Slika 6: Pot preoblikovanja ekstrudata v pelete (17)

V prvi fazi krogličenja ekstrudat razpade na manjše cilindre, v 2. fazi se ti cilindri oblikujejo v kroglice, v 3. fazi pa se zgledajo še površine kroglic, da dobimo čim bolj sferične pelete.

Četrta faza služi zgolj izmetu pelet iz naprave za krogličenje, nima pa vpliva na velikost ali obliko pelet. Zato so hitrosti obratov plošče manjše, prav tako je krajši čas. V tej fazi se plošča spusti nižje, tako da je obod na eni strani odprt in skozi to odprtino se pod vplivom centrifugalne sile iz naprave izmečejo pelete.

1.4 Karakterizacija pelet

1.4.1 Porazdelitev velikosti delcev

Porazdelitev velikosti delcev najpogosteje določamo s sejalno analizo, uporabljata pa se tudi optična in vrstično elektronska mikroskopija (SEM). Čim ožja porazdelitev pelet je pomembna zlasti, če pelete oblagamo – enakomernejša obloga (minimalne variacije v debelini obloge), pomembno pa vpliva tudi na kinetiko sproščanja (13). Pomembna je tudi pri mešanju različnih tipov pelet (olajšamo proces mešanja) in pri polnjenju v kapsule (enakomernejše polnjenje, če so pelete podobnih velikosti) (5).

1.4.2 Oblika pelet

Sferičnost je najpomembnejša karakteristika pelet in za njeno določanje se uporabljajo številne metode. Največkrat pelete opazujemo z mikroskopom. Parameter, ki nam nekaj pove o obliki pelete, je OPCS (angl.: »One plane critical stability«). To je kot, pod katerim mora biti nagnjena ravnina, da se peleta začne premikati. Bolj sferična kot je peleta, manjši je kot. Uporabljajo pa se tudi razne slikovne analize (npr. dinamična slikovna analiza), pri katerih z računalniško obdelavo slik pelet dobimo rezultate sferičnosti, AR (angl.: »aspect ratio«) in druge parametre oblike pelet (2).

1.4.3 Površina pelet

Velikost, oblika, hrapavost in poroznost so tiste lastnosti, ki določajo površino pelet. Pomembno jo je določiti zlasti kadar pelete oblagamo – debelina obloge je namreč odvisna od površine pelete. Tudi kadar pelet ne oblagamo je sproščanje odvisno od površine pelet (13). Nejenostavneje jo lahko izračunamo ($4\pi r^2$ - površine krogle) iz porazdelitve velikosti delcev ob upoštevanju povprečnega premera in poenostavitve, da so pelete popolnoma sferične, niso porozne in imajo gladke površine (niso hrapave). Za natančnejšo določitev površine pelet se uporablja metoda adsorpcije plinov (»BET metoda« - adsorpcija dušika na substrat) (5). Morfologijo površine pelet se vrednoti s SEM mikroskopom, včasih pa tudi z navadnim optičnim mikroskopom (9).

1.4.4 Poroznost

Poroznost lahko kvalitativno ocenimo z vrstičnim elektronskim mikroskopom (SEM) ali pa jo kvantitativno določimo z živosrebrnim porozimetrom in helijevim piknometrom, kot

količnik med razliko navidezne (ρ_n) in granularne (ρ_{gr}) gostote pelet, ter navidezne gostote pelet (poroznost (%)) = $100 \cdot (\rho_n - \rho_{gr}) / \rho_n$. Poroznost pelet vpliva zlasti na kinetiko sproščanja učinkovine (5, 9, 18).

1.4.5 Gostota

Spremembe v formulaciji ali procesu lahko vplivajo na gostoto pelet, ta pa vpliva na procese kot so mešanje, oblaganje, polnjenje v kapsule. Pravo gostoto lahko izmerimo s helijevim piknometrom, nasipno pa izračunamo s pomočjo volumna pelet znane mase, ki jih nasujemo v steklen valj. Na nasipno gostoto najbolj vplivata premer pelet in sferičnost (5, 9, 13).

1.4.6 Trdnost in krušljivost

Določitev trdnosti in krušljivosti je nujno potrebna, saj so zadovoljiva trdnost in majhna krušljivost pomembne lastnosti pelet pri oblaganju, pa tudi pri rokovanju z njimi, prevozu, skladiščenju (5). Trdnost se lahko izmeri s posebno napravo, kjer med 2 bata položimo pelet. Bata se začeta pomikati eden proti drugemu in izmerita potrebno silo za lom pelete. Krušljivost določamo z bobnom z obodnimi stopnicami, ki se vrti 25 ± 1 rpm, 4 minute. Stehomo začetno in končno maso pelet in iz njune razlike, deljene z začetno maso pelet, dobimo krušljivost (13).

1.4.7 Natezna trdnost

Trdnost pelete navadno izrazimo v obliki natezne trdnosti, pri čemer predpostavimo idelano okroglo obliko delca. Natezno trdnost izmerimo z napravo, v katero damo pelete in nato jih naprava stisne, dokler se ne zlomijo. Na podlagi izmerjene obremenitve, polmera in mase pelet, se izračuna natezna trdnost (5, 9).

2 NAMEN DELA

Namen magistrske naloge je optimirati proces krogličanja pelet na proizvodnem nivoju ter proučiti vpliv parametrov iztiskanja in krogličanja na velikost in obliko pelet.

V ta namen bomo na laboratorijskem in proizvodnem nivoju izvedli vlažno granuliranje v hitro vrtečem granulatorju (»high shear« granuliranje). Nato bomo granulat iztiskali in krogličili pod različnimi pogoji. Na koncu bomo peletna jedra posušili. Izdelane pelete bodo imele konstantno sestavo – 70 % učinkovine in 30 % mikrokristalne celuloze, voda kot granulacijska tekočina bo med postopkom izdelave predstavljala 34,67 % mase glede na suho snov.

Optimizacijo procesa krogličanja bomo izvedli s pomočjo eksperimentalnega načrta in modeliranja odzivov s programom Modde. Lastnosti pelet bomo vrednotili s sejarno analizo in z optično metodo (Camsizer XT). Rezultate vrednotenja bomo obdelali s programsko opremo Excel, Modde in s programsko opremo Camsizerja XT. Dobiti želimo pelete ustrezne velikosti (čim večji izkoristek – t.j. pelete med 0,71 in 1,12 mm) in oblike (okrogle, $AR \leq 1,2$ in sferičnost $\geq 0,92$). S pomočjo postavljenega modela bomo ovrednotili vpliv procesnih parametrov na velikost ter obliko pelet in določili parametrski prostor za izdelavo pelet ustreznih lastnosti.

Preverili bomo, ali glede na predpostavke skaliranja procesa krogličanja res dobimo pelete primerljivih lastnosti. Izhajali bomo iz nekega optimalnega vzorca, narejenega na proizvodnem nivoju in glede na preračunane parametre krogličanja naredili vzorec na laboratorijskem nivoju (»scale-down«) ter primerjali velikost in obliko obeh vzorcev peletnih jeder.

Ovrednotiti bomo tudi primerljivost uporabljenih metod določanja velikosti pelet in doprinos optične metode v primerjavi s sejarno analizo.

3 MATERIALI IN METODE

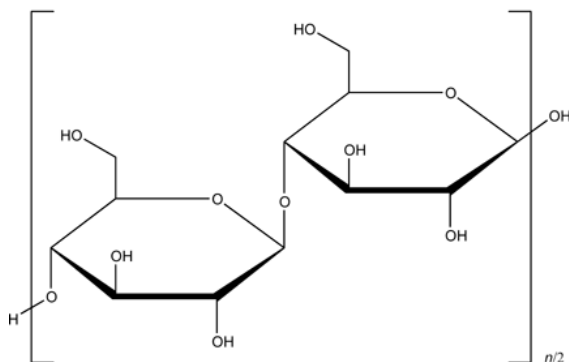
3.1 Materiali

- modelna učinkovina

Glede na biofarmacevtsko klasifikacijo učinkovin, naša modelna učinkovina spada v I. BCS razred (visoka topnost, visoka permeabilnost) ali III. razred (visoka topnost, slaba permeabilnost).

- mikrokristalna celuloza, Avicel[®] PH 101, FMC BioPolymer

Mikrokristalna celuloza (MCC) je prečiščena in delno depolimerizirana celuloza, ki se zelo pogosto uporablja v farmacevtski industriji. V naši formulaciji ima vlogo polnila in veziva, sicer pa se lahko uporablja tudi kot drsilo in razgrajevalo. Avicel[®] obstaja v več oblikah, ki so namenjen specifični uporabi. Razlikujejo se po velikosti in obliki delcev, ter po vsebnosti vlage. Avicel[®] PH 101 je namenjen mokri granulaciji, povprečna velikost delcev je 50 µm in vsebnost vlage med 3,0 in 5,0 %, ter nasipna gostota med 0,26 in 0,31 g/ml (19, 20).



Slika 7: Strukturna formula mikrokristalne celuloze (20)

MCC je najpogostejše uporabljena pomožna snov pri izdelavi pelet z metodo iztiskanja in krogličanja. Je zelo dobro vezivo – njene vezavne sposobnosti omogočijo oziroma izboljšajo kohezijo mokre mase (granulata) in zagotavljajo ustrezno plastičnost. Absorbira lahko veliko količino vode, saj ima veliko površino in visoko poroznost. S tem olajša iztiskanje (granulat ima ustrezne mazivne sposobnosti, ki omogočajo značilno pretočnost mase prek ekstrudorja in skozi odprtine matrice), poveča plastičnost vlažnega granulata in izboljša proces krogličanja (20, 21). MCC daje ekstrudatu ustrezno mehansko trdnost – iztiskanec je dovolj krhek, da ob stiku s sferonizatorsko ploščo razpade na krajše cilindre, a ne preveč, da ne razpade popolnoma. Poleg tega je dovolj plastičen, da se cilindri pod vplivom sil trenja

ustrezno oblikujejo v sferične delce. Pomembno je tudi, da se cilindrični ekstrudati oziroma nastajajoče pelete ne lepijo (agregirajo) med seboj (21, 22). Pelete z MCC kot pomožno snovjo so sferične, imajo ozko distribucijo velikosti delcev (in posledično visok izkoristek), visoko gostoto in nizko krušljivost ter gladke površine (20).

Tudi s procesnega vidika je MCC odlična pomožna snov, saj omogoča relativno širok razpon količine dodane vode in procesnih parametrov, ki dajejo pelete ustrezne kakovosti. To kaže na robustnost formulacije, ki vsebuje MCC. MCC ne zahteva dodatnih pomožnih snovi, lahko je edina pomožna snov v formulaciji (tudi v našem primeru), poleg tega je kompatibilna s številnimi učinkovinami, ki jih v formulacijo lahko vključimo v širokem razponu (tja do 80 %) (22). V naši formulaciji MCC predstavlja 30 % suhe mase.

Kljub številnim prednostim, ki jih zagotavlja MCC pri procesu iztiskanja in krogličanja, pa ni splošno uporabna za vse formulacije. Nekatere od njenih omejitev so podaljšanje sproščanja pri slabo topnih učinkovinah (več kot je MCC, počasnejše je sproščanje), kemijska inkompatibilnost z nekaterimi snovmi, adsorpcija učinkovine na delce (vlakna) MCC. V takih primerih se namesto MCC lahko uporabljajo nekateri derivati škroba, hitosan, kapa-karagenan, HPMC, premrežen PVP in vrsta drugih ekscipientov (22).

Poznana sta dva modela, ki naj bi razložila obnašanje MCC med izdelavo pelet s procesom iztiskanja in krogličanja:

- model »molekularne gobe«

Delci MCC so sposobni zadržati vodo na podoben način kot goba. Med procesom ekstruzije se iz »gobe« iztisne voda, ki deluje kot drsilo. Po iztiskanju pa se volumen »gobe« poveča (»goba« se razširi). »Goba« je sedaj bolj suha in krhka, kar olajša lomljenje ekstrudatov v začetni fazi krogličanja. Med procesom krogličanja se »gobe« zaradi trkov med delci, z obodom sferonizatorja in z vrtečo se ploščo zgostijo, voda migrira proti površini nastajajoče pelete in zagotavlja dodatno plastičnost, kar olajša krogličanje pelet (8, 22).

- kristalinični-gel model

Delci MCC se med granuliranjem in iztiskanjem v prisotnosti vode lomijo na manjše delce, delno celo na posamezne kristale koloidne velikosti. Nastali kristalinični in porozni delci tvorijo koherentno gelsko mrežo (z visokim deležem netopne trdne faze), v katero se ujame

granulirna tekočina. Po dodatku določene količine granulirne tekočine dobi MCC dovolj trdno gel strukturo, da je omogočen proces iztiskanja in krogličanja (21, 22).

- prečiščena voda

Voda ima vlogo tekočine za granuliranje. Poleg tega deluje tudi kot mazivo med fazo iztiskanja in zagotavlja zadostno plastičnost ekstrudata, da se ta uspešno krogliči v procesu sferonizacije (8). Količina vode je bistvenega pomena za lastnosti granulata in posledično za lastnosti pelet.

3.2 Naprave

- precizna tehtnica Radwag PS 4500, Radwag balances and scales, Poljska
- hitro vrteči granulator Collete Gral 10, Gea, Nemčija (na laboratorijskem nivoju)
- hitro vrteči granulator Gral 600, Gea, Nemčija (na proizvodnem nivoju)
- naprava za iztiskanje (ekstrudor) Wysstec Pharmex 35T, Wysstec, Švica (na laboratorijskem nivoju)
- naprava za iztiskanje (ekstrudor) Gabler, Gabler Processing Solutions, Nemčija (na proizvodnem nivoju)
- naprava za krogličanje (sferonizator) Wysstec Sphaeromat Pharmex 250T, Wysstec, Švica (na laboratorijskem nivoju)
- naprava za krogličanje (sferonizator) Gabler, Gabler Processing Solutions, Nemčija (na proizvodnem nivoju)
- vrtinčnoslojna naprava Hüttlin HKC-5-TJ, Hüttlin GmbH, Nemčija (na laboratorijskem nivoju)
- vrtinčnoslojna naprava Hüttlin HKC-200/200-DJ, Hüttlin GmbH, Nemčija (na proizvodnem nivoju)
- sušilnik Kambič SP-190, Kambič, Slovenija

- sušilnik Kambič SP-105C, Kambič, Slovenija
- halogenski vlagomer Mettler Toledo HR 73-P, Mettler Toledo, Švica
- sejalna naprava Retsch AS 200 control, Retsch-Solutions in Milling & Sieving, Nemčija
- Camsizer[®] XT, Retsch Technology GmbH, Nemčija

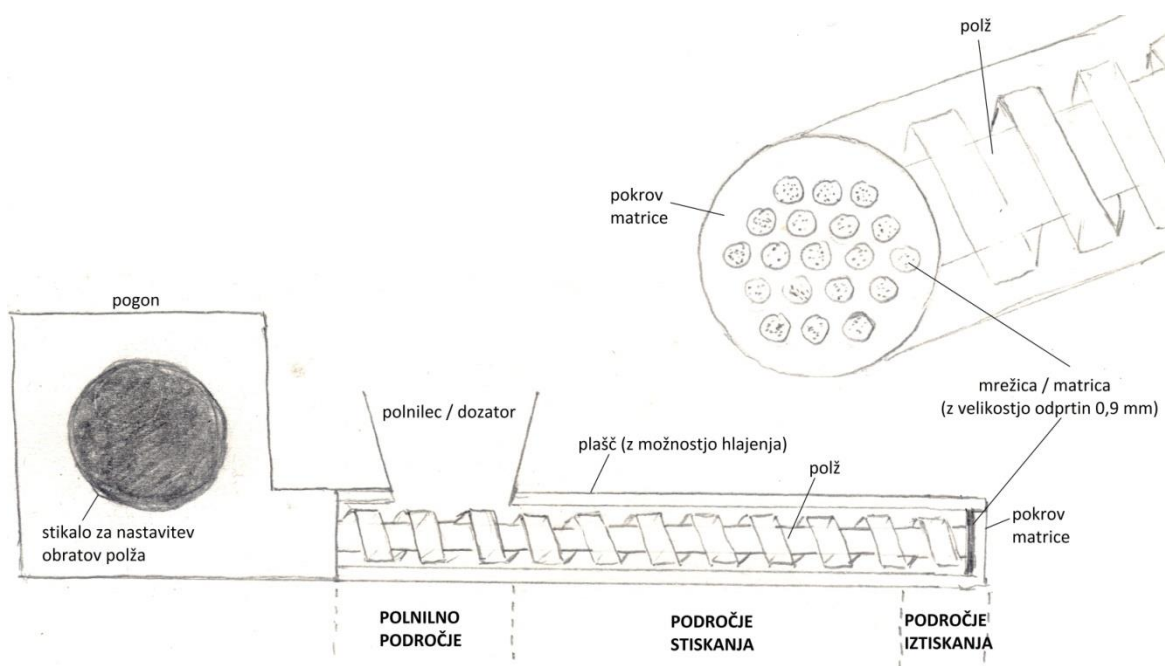
3.3 Metode

3.3.1 Priprava granulata

MCC (30 % suhe mase) in učinkovino (70 % suhe mase) smo najprej homogenizirali v predhodno ohlajenem hitro vrtečem granulatorju, nato pa smo začeli z granulacijo (polivanje z vodo). Na laboratorijskem nivoju smo granulacijo izvajali v 10 litrski posodi, masa suhe snovi je bila 1500 g, na proizvodnem nivoju pa v 600 litrski posodi, masa suhe snovi je bila 92 kg. Količino vode smo prilagodili tako, da smo dobili želeno velikost in kompaktnost granul (34,67 % vode glede na suho snov). Med granulacijo in gnetenjem smo posodo večkrat odprli, da smo granulat postrgali s sten posode.

3.3.2 Iztiskanje

Takoj po končani granulaciji smo moker granulat ekstrudirali. Med procesom ekstruzije smo moker granulat shranjevali v zaprti posodi in s tem preprečili sušenje granulata. Vkllopili smo hlajenje cilindra ekstrudorja. Na laboratorijskem nivoju smo ekstrudirali na aksialnem enopolžnem ekstrudorju (Slika 8). Hitrost polža smo nastavili na 55 obratov na minuto, premer odprtín na mrežici je bil 0,9 mm.

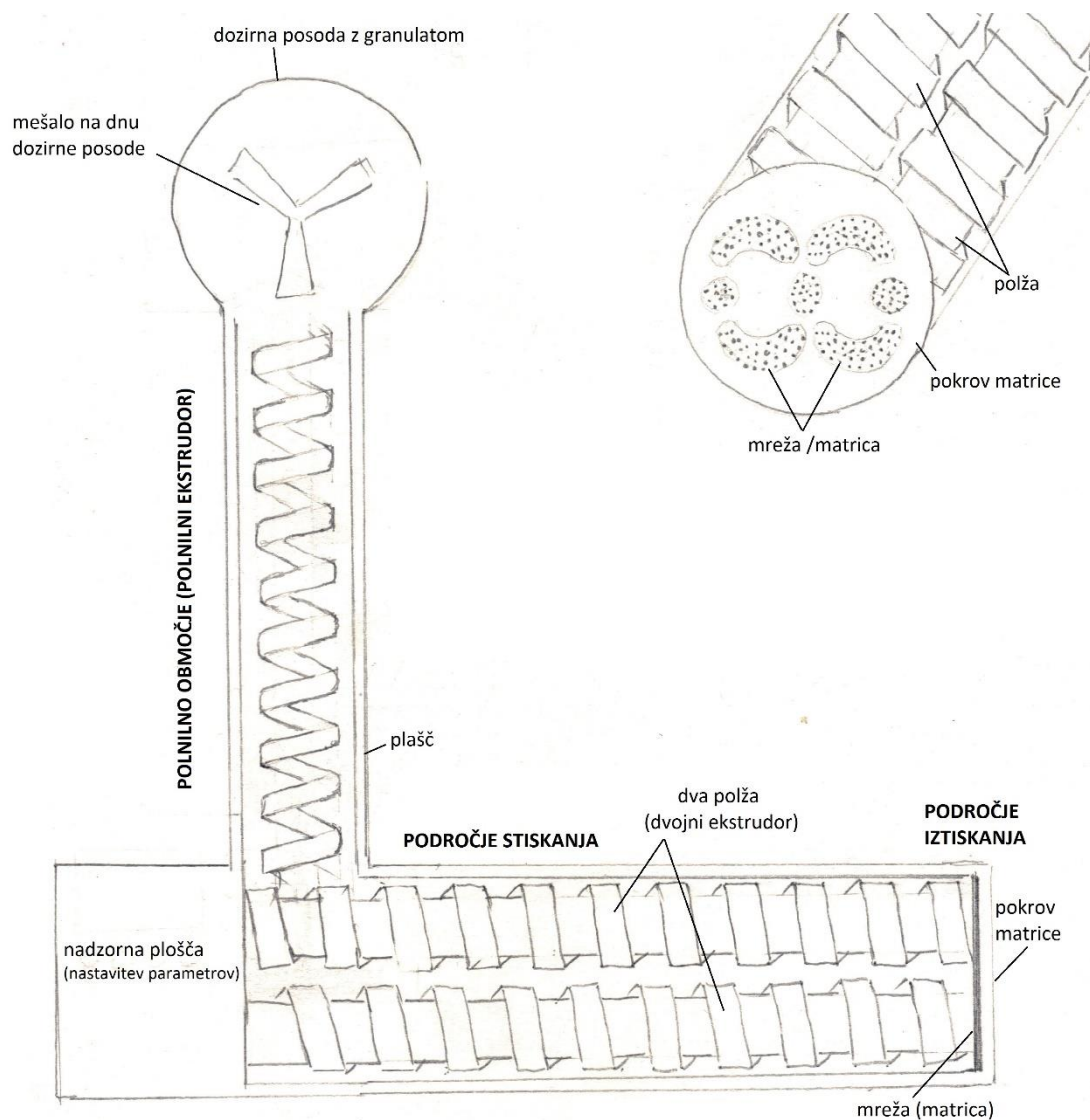


Slika 8: Shema laboratorijskega ekstrudorja (pogled iz strani)

Ekstrudor vsebuje en vijak (polž), ki potiska maso proti matrici. Desno zgoraj vidimo pogled od spredaj, skozi luknjice na matrici se oblikuje ekstrudat.

Na industrijskem nivoju pa je sestava ekstrudorja malo drugačna (Slika 9). Iz dozirne posode gre granulati najprej preko enopolžnega ekstrudorja do dvopolžnega. Prvi del ekstrudorja (enopolžni ekstrudor) ni namenjen stiskanju in iztiskanju mase, pač pa gre bolj za polnilno območje oziroma transport mase do področja stiskanja. Hitrost polža v tem delu je manj pomembna, nastavljajo jo tehniki proizvodnje glede na izkušnje. Pomembno je, da se granulati enakomerno in s pravo hitrostjo dozira do pravokotno ležečega dvopolžnega ekstrudorja. V njem prihaja do stiskanja in iztiskanja mase, tu smo spremljali hitrost polža. Večino vzorcev smo naredili na hitrosti polža 80 obratov na minuto in mrežici 0,8 mm (vsi vzorci in parametri, na katerih smo jih naredili, so predstavljeni v poglavju Rezultati in razprava - Preglednica I, Preglednica II, Preglednica III, Slika 27).

Proces iztiskanja ni tekel povsem kontinuirano, kajti na 3 - 4 narejene vzorce smo sferonizatorsko ploščo morali očistiti, poleg tega je na laboratorijskem nivoju ekstruzija potekala hitreje kot sferonizacija (200 g vzorca, kolikor smo ga krogličili naenkrat, se je ekstrudiralo prej kot v 2 minutah, kolikor časa je potekala sferonizacija).



Slika 9: Shema ekstrudorja v proizvodnji (pogled od zgoraj)

Polnilni del ekstrudorja je enovijačni. V tem delu gre za potiskanje granulata proti pravokotno ležečem dvovijačnem (dvopolžnem) ekstrudorju, kjer se granulata stiska in na koncu iztiska skozi matrico. Bistvena je nastavitev vrtenja polža v dvovijačnem delu ekstrudorja in velikost odprtin na matrici. Desno zgoraj je prikazan pogled na matrico ekstrudorja od spredaj, skozi luknjice matrice dobimo ekstrudat.



Slika 10: Fotografija nastajajočega ekstrudata v proizvodnji

Pri prehodu granulata preko dvopolžnega ekstrudorja in odprtih na matrici, dobimo gladek ekstrudat. Ta se pod vplivom lastne teže razloži na krajše dele.

3.3.3 Krogličenje

Oba sferonizatorja, tako tisti v laboratoriju, kot v proizvodnji, sta imela utore na sferonizatorski plošči enako razporejene - mrežni vzorec (Slika 3), razlikovala sta se le v velikosti. Laboratorijski sferonizator je imel premer plošče 24 cm, tisti v proizvodnji pa 60 cm. Med procesom krogličjenja se je iz strani vpihoval zrak (skozi režo med obodom in ploščo), ki je namenjen temu, da se prah ne nabira za robom ter da pelete še lepše krožijo in se oblikujejo. Nastavili smo hitrost vrtenja plošče, v proizvodnji pa tudi čas vrtenja plošče (ko je krogličjenja konec, se plošča avtomatsko (proizvodnja) spusti v nižji položaj in pride do izmeta pelet iz naprave). V laboratoriju pa po izteku časa sferonizacije pritisnemo na ročico plošče, s tem vrtečo se ploščo spustimo v nižji položaj – položaj za izpraznitev. Zaradi centrifugalne sile pride do izmeta pelet skozi odprtino valja. Na laboratorijskem nivoju smo 200 g ekstrudata krogličili 2 minuti pri 1000 obratih na minuto. Na proizvodnem nivoju pa je, kot že omenjeno, proces krogličjenja razdeljen na štiri faze. Večinoma smo spreminjali le parametre prve in druge faze, medtem ko smo za večino vzorcev 3. fazo krogličjenja izvajali pri pogojih 400 rpm, 30 s in 4. fazo pri 200 rpm, 15 s. Parametre prve faze smo spreminjali med 400 – 800 rpm, 10 – 20 s, parametre druge faze pa med 400 – 800 rpm, 50 – 120 s. Večinoma smo krogličili 3 kg ekstrudata naenkrat. Vsi vzorci, ki smo jih naredili in njihovi

parametri, so predstavljeni v poglavju Rezultati in razprava (Preglednica I, Preglednica II, Preglednica III, Slika 27).

3.3.4 Sušenje in določanje izgube pri sušenju

Peletna jedra izdelana v laboratoriju smo posušili v vrtinčnoslojni napravi Huettlin HKC – 5 – TJ, v posodi s prostornino 5 litrov (veliki nastavek). V napravo s spodnje strani prihaja suh in segret zrak, ogret na 45 °C. Pretok dovodnega zraka smo prilagodili tako, da so pelete le rahlo krožile (okoli 240 m³/h). Ko je temperatura produkta dosegla 40 °C, smo znižali vlago dovodnega zraka (na okoli 1 g vode/ kg zraka). Peletna jedra smo sušili do temperature 43 - 44 °C oziroma do vsebnosti vlage pod 1,5 %.

Večino vzorcev peletnih jeder narejenih v proizvodnji smo sušili v sušilniku proizvajalca Kambič. To je klasični sušilnik na vroč zrak (kroženje zraka v sušilniku ustvarja enakomerno temperaturo po celi notranjosti komore), na zadnji strani ima odzračevalno odprtino, ki služi odvodu nasičenega zraka iz sušilnika. Pelete smo enakomerno razporedili na pladnje in jih dali sušiti na 40 °C za približno 48 ur oziroma do ustrezne suhosti. Vmes smo pelete večkrat premešali in preverjali količino vlage v vzorcih (IPS). Razlog, da jih nismo sušili v vrtinčnoslojni napravi Huettlin, je zgolj v enostavnejši izvedbi sušenja v sušilniku Kambič (vse vzorce pelet smo lahko posušili naenkrat), medtem ko bi v Huettlinu morali vsak vzorec sušiti posebej.

Test izgube pri sušenju smo izvajali 15 minut pri 80 °C (temperatura je bila konstantna skozi celoten interval sušenja). Za analizo smo na pladenj natehtali približno 10 g pelet in jih enakomerno porazdelili po površini, ter začeli z meritvijo.

Princip merjenja IPS-a na halogenskem vlagomeru temelji na termogravimetrični metodi – na začetku se določi masa vzorca (pelet) na pladnju in nato pod vplivom halogenske sušilne enote vlaga izhlapeva, tehtnica v napravi sproti meri maso vzorca (niža se na račun izhlapele vlage). Rezultat je podan kot odstotek izhlapele vlage glede na začetno maso pelet. Naš cilj je bil posušiti peletna jedra na IPS < 1,5 %.

3.3.5 Sejalna analiza in frakcioniranje pelet

Za sejalno analizo smo uporabili nepoškodovana in čista sita z velikostmi odprtin 0,630 mm, 0,710 mm, 0,800 mm, 0,900 mm, 1,000 mm, 1,120 mm in 1,250 mm. Poleg tega smo

uporabili tudi sejhalno dno in pokrov. Sita in sejhalno dno smo stehali in jih namestili na stresalnik tako, da se vrednosti odprtih večajo (na vrhu največje sito, potem pa se odprtine po vrsti manjšajo). Natančno smo natehtali približno 50 g pelet in jih stresli na vrhnje sito z velikostjo odprtih 1,25 mm. Nato smo na vrh sejhalnega stolpa vpeli vpenjalni pokrov in pričvrstili stolp z dvema stranskima vijakoma.

Sejhalno analizo smo izvajali 10 minut v načinu prekinjajočega stresanja, s časom prekinitve 10 sekund in amplitudo 0,60 mm. Po preteku 10 minut smo posamezna sita in sejhalno dno stehali in izračunali maso pelet na posameznih sitih ter odstotek frakcije po naslednji enačbi:

Enačba 2: Delež vzorca na posameznem situ

$$\text{delež vzorca na situ [\%]} = \frac{m_2 [\text{g}] - m_1 [\text{g}]}{m_0 [\text{g}]} \times 100 \%$$

m_2 – masa polnega sita, m_1 – masa praznega sita, m_0 – začetna masa pelet

Preostanek vzorca (t.j. prvoten vzorec, zmanjšan za 50 g pelet porabljenih pri sejhalni analizi) smo frakcionirali – ročno presejali skozi siti 1,12 mm in 0,71 mm. Prav tako smo predhodno stehali prazni siti in dno, nato vzorec večkrat presejali (sita smo med frakcioniranjem s krtačko večkrat sčistili, da niso pelete, ujete v luknjice sita, ovirale prehoda drugih pelet) in stehali polna sita. Uporabno frakcijo so predstavljale pelete velikostnega razreda 0,71 – 1,12 mm.

3.3.6 Camsizer XT

Proučevanje velikosti delcev je standardna analiza v farmaciji. Običajno se za ta namen uporablja sejhalna analiza (20 µm – 30 mm) ali laserska difrakcija (10 nm – 5 mm), a imata obe metodi kar nekaj slabosti (23). Boljša alternativa za določanje velikosti, poleg tega pa tudi oblike delcev, je Camsizer XT. Delce izmeri z dinamično slikovno analizo (angl.: »Dynamic Image Analysis« - DIA), ima široko merilno območje 1 µm – 3 mm in omogoča hitro karakterizacijo delcev (analiza traja manj kot 3 minute). Postopek je primeren tudi za aglomerirane delce, saj omogoča delo pod komprimiranim zrakom (20 – 460 kPa), ki aglomerate loči preden izmeri lastnosti delcev (24).



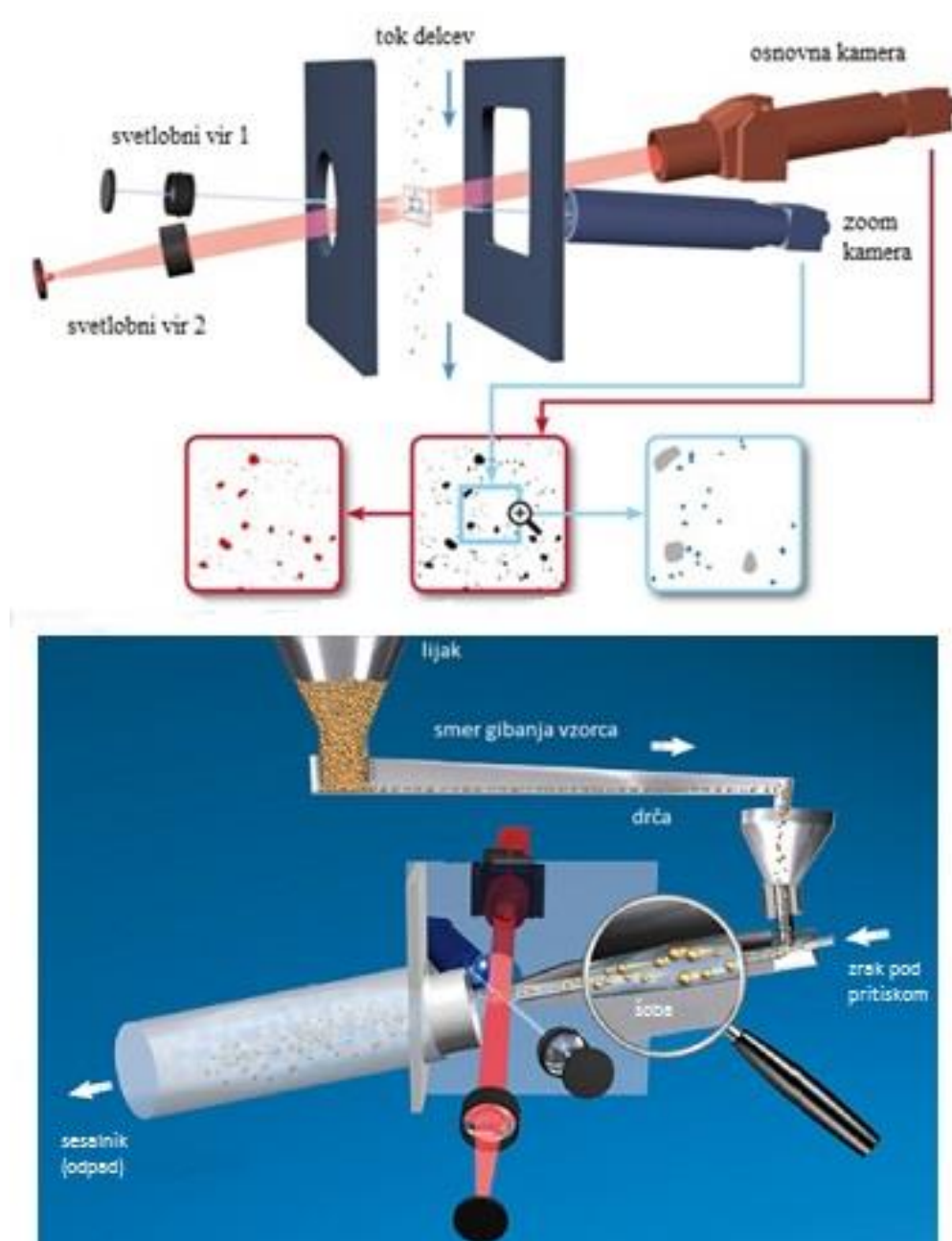
Slika 11: Naprava Camsizer XT, ki omogoča optično analizo velikosti in oblike delcev (25)

Princip delovanja naprave temelji na slikanju dispergiranih delcev, ki gredo mimo 2 pulznih LED svetlobnih virov in sence ujameta dve digitalni kameri, ki sta v ravnini žarkov svetlobnih virov (Slika 12). Ena analizira manjše delce z visoko resolucijo (zoom kamera), druga pa je namenjena večjim delcem, ima širše vidno polje. Optični poti obeh kamer se sekata v merilnem območju (t.i. »X-tehnologija«). Pomembno je, da so delci res ločeni drug od drugega in jih tako lahko vrednotimo kot posamezne delce in ne aglomerate (majhni delci imajo majhno maso, a relativno veliko površino, zaradi česar lahko prihaja do aglomeracije pod vplivom Van der Waalsovih sil in elektrostatskega naboja). Camsizer XT omogoča merjenje lastnosti delcev v treh različnih načinih merjenja: v toku zraka (»X-Fall« modul, delci padejo skozi vidno polje dveh kamer pod vplivom gravitacije oziroma težnostnega pospeška), v toku komprimiranega zraka (»X-Jet« modul, opis spodaj) ali v mokrem načinu (»X-Flow« modul, kjer delce dispergiramo v tekočini).

Mi smo meritve vzorcev pelet izvajali v »X-Jet« modulu (lahko bi merili tudi v »X-Fall« modulu, saj pelete niso bile aglomerirane).

»X- Jet« modul (Slika 12) meri delce velikosti 1 μm – 1,5 mm. Delci najprej pod vplivom tresljajev potujejo po drči od lijaka do konca drče (hitrost potovanja lahko nastavljamo z različnimi hitrostmi vibriranja drče in tako vplivamo na čim boljše ločevanje delcev v merilnem območju) in nato padejo v šobo, kjer se pod vplivom komprimiranega zraka dispergirajo. Z nastavitvijo tlaka lahko vplivamo na efektivno ločevanje aglomeratov, hkrati

pa moramo paziti, da pritisk ni prevelik in ne prihaja do poškodovanja delcev (npr. okrušenja). Glede na to, da nam metoda da takojšnje rezultate (sproti lahko spremljamo parametre velikosti in oblike), lahko glede na obliko delcev sklepamo na uničene delce zaradi prevelikega pritiska zraka in temu primerno prilagodimo tlak komprimiranega zraka. Po meritvi gre vzorec v odpad (v sesalnik) (25).



Slika 12: Princip delovanja Camsizerja XT (zgoraj) in sestava »X-Jet« modula (spodaj) (25)

Ko tok dispergiranih delcev prečka optični poti 2 svetlobnih virov, to zaznata kameri (osnovna in zoom kamera), ki informacijo o sliki delca takoj posredujejo računalniškemu programskemu orodju, ki na tej osnovi določi velikosti in oblike delcev.

Prednosti Camsizer-ja XT:

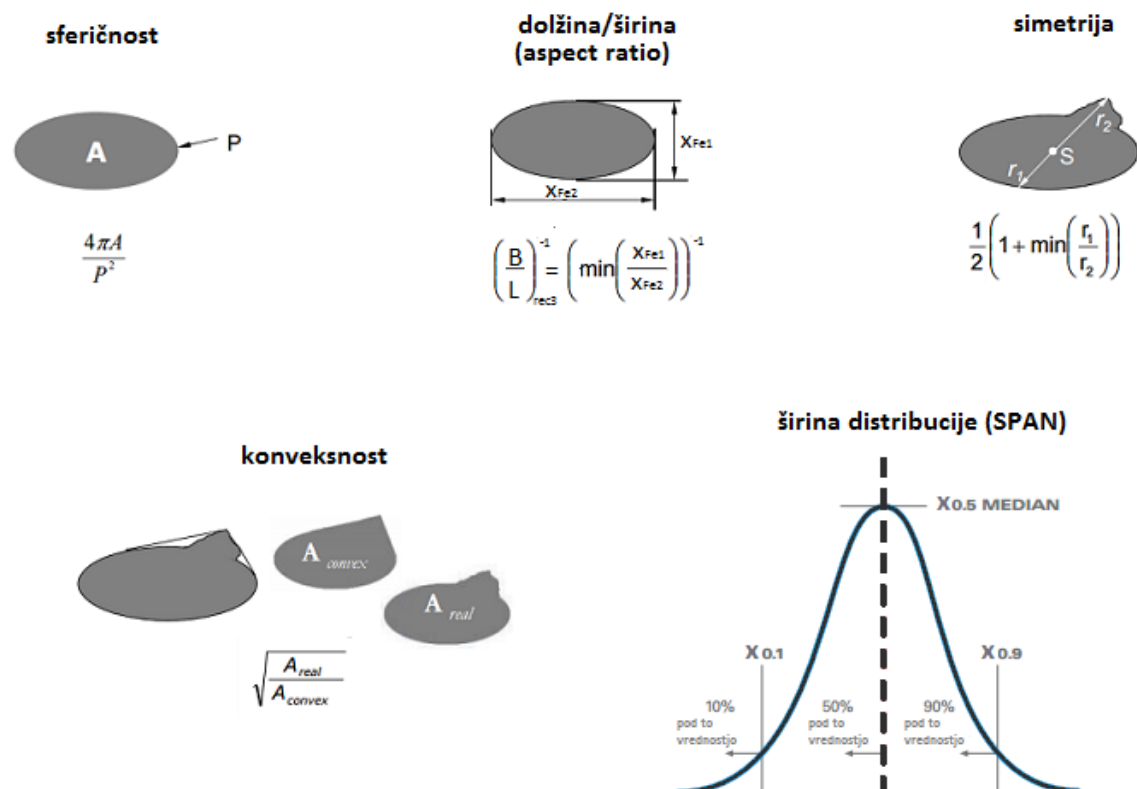
- hitrejši rezultati kot pri drugih metodah – velikost in oblika delcev se analizira sproti, v realnem času in rezultati so nam takoj na voljo,
- višja resolucija porazdelitve velikosti kot pri sejalni analizi ali laserski difrakciji,
- odlična ponovljivost,
- bolj zanesljivi rezultati kot pri sejalni analizi zaradi boljšega dispergiranja delcev,
- objektivni rezultati, neodvisni od izvajalca analize,
- nedestruktivna metoda, ni abrazij,
- višja občutljivost (0,01 %) za večje in manjše delce, kot pri drugih metodah (laserska difrakcija, sejalna metoda),
- analiza oblike delca (AR, simetrija, sferičnost, ...) – dolžina in premer delcev,
- tipično izmeri vzorec v 2 - 5 minutah (v sekundi posname več kot 275 slik), metoda je robustna, vzdrževanje opreme je enostavno (24, 25).

Kot že omenjeno, smo meritve vzorcev pelet izvajali v »X-Jet« modulu, na približno 3 g reprezentativnega vzorca (homogeno odvzetega), pri tlaku komprimiranega zraka 50,0 kPa. V poročilo meritve posameznega vzorca smo vključili (Slika 13):

- **delež pelet določenega velikostnega razreda:** velikostne razrede smo definirali skladno z velikostjo sit pri sejalni analizi. Velikost posamezne pelete smo ocenili s parametrom $x_{c\ min}$, ki ponazarja širino delca.
- **sferičnost:** je merilo podobnosti s popolnim krogom, kot projekcije sfere. Vrednosti se gibljejo med 0 in 1, kjer 1 predstavlja popolno sferični delec. Izračuna se jo po formuli $4\pi A/P^2$, kjer A predstavlja ploščino projekcije delca, P pa obseg projekcije delca. Sferičnost je torej razmerje med obsegom kroga z enako ploščino kot jo ima merjen delec in obsegom dejanske slike delca. Parameter je občutljiv tako na obliko, kot na hrapavost površine delca (26, 27, 28).
- **dolžina/širina (»aspect ratio« - AR):** gre za minimalno razmerje med Feretovim premerom (razdalja med vzporednicama (tangentama), ki obdajata delec) in tetivo,

ki je pravokotna nanj. Glede na opisane karakteristike oblike delca, je pri Camsizerju ta parameter podan kot recipročna vrednost parametra $(B/L)_{rec3}$.

- **simetrija:** izračuna se po formuli $\frac{1}{2} * (1 + \min(r_1/r_2))$, kjer r_1 in r_2 predstavljata razdalji od središča do roba delca, njuna vsota je enaka Martinovem premeru (t.j. povprečna dolžina tetive, ki razpolovi naključno orientiran delec na dve enaki projecirani površini). Gre za minimalno vrednost izračunanih simetrij delca, vrednost 1 pomeni popolnoma simetričen delec (npr. krog, elipsa, kvadrat). Simetrija je merilo lokalnih nepravilnosti delca (izboklin na delcu, hrapavost površine).
- **konveksnost:** izračuna se kot kvadratni koren razmerja med projecirano ploščino delca in konveksno ploščino projekcije delca (ploščina, ki bi nastala, če bi okoli delca napeli elastiko (Slika 13)) in je merilo za hrapavost robov delca. Če ima delec gladko površino, je vrednost (blizu) 1, medtem ko hrapava, nazobčana površina pomeni nižjo vrednost konveksnosti (26, 27).
- **širina porazdelitve (SPAN):** SPAN vrednost se izračuna po formuli $(x_{0,9} - x_{0,1}) / x_{0,5}$. Gre za razliko med 90. in 10. percentilom vrednosti velikosti pelet, kar predstavlja variacijo velikosti, ulomljeno s 50. percentilom vrednosti velikosti pelet (srednja vrednost). Višji kot je kvocient, širša je porazdelitev (26, 29).



Slika 13: Definicija sferičnosti, razmerja med dolžino in širino (aspect ratio), simetrije, konveksnosti in širine porazdelitve (SPAN) (29, 30)

Vsi zgornji parametri (delež pelet posameznega velikostnega razreda, sferičnost, simetrija, AR, konveksnost, SPAN) temeljijo na volumski porazdelitvi delcev, saj smo se odločili, da nam ta bolje opiše parametre velikosti in oblike pelet, kot številčna porazdelitev delcev. Tudi na splošno je v farmacevtski industriji sprejeto dejstvo, da se v večini primerov rezultate raje navaja glede na volumsko porazdelitev delcev (29).

3.3.7 Modde 10.1 (statistična obdelava rezultatov)

Modde - MODELing and Design (Umetrics, Švedska) - je programsko orodje, ki omogoča načrtovanje eksperimentov in modeliranje na osnovi dobljenih rezultatov (odzivov) (31).

Načrtovanje eksperimentov (DoE – angl.: »design of experiments«) je vnaprej določen, strukturiran način za proučevanje medsebojnih odnosov med dejavniki (faktorji), ki vplivajo na proces in lastnosti izdelka (odzivom) tega procesa. Faktorji so lahko lastnosti vhodnih materialov ali procesni parametri - v našem primeru tiste nastavitve pri procesu iztiskanja in kroglíčenja, ki smo jih spreminjali (hitrost vrtenja polža, velikost odprtín na matrici, masa iztiskancev, ki se je kroglíčila naenkrat, hitrost in čas posameznih faz sferonizacije) (32).

Kot odzive smo definirali masne deleže pelet na sitih, uporabljenih pri sejalni analizi (0,63 mm, 0,71 mm, 0,8 mm, 0,9 mm, 1 mm, 1,12 mm, 1,25 mm) in dnu, izkoristke temelječ na sejalni analizi (S0,71-1,12), pri frakcioniranju produkta (F0,71-1,12) oz. na podlagi rezultatov optične metode (C0,71-1,12), širino porazdelitve (SPAN3), mediano velikosti pelet ($x_{0,5}$), ter parametre oblike pelet – sferičnost (SPHT3), simetrijo (SYMM3), razmerje med dolžino in širino pelete (AR3), konveksnost (CONV3).

Programsko orodje Modde rezultate statistično ovrednoti in glede na postavljen regresijski model lahko interpretiramo vpliv faktorjev in uporabimo model (npr. določimo optimalne pogoje za želen odziv). Med optimizacijo lahko proučujemo več parametrov - faktorjev in več odzivov hkrati. V našem primeru smo rezultate analizirali z izračunom regresijskega modela, ki je temeljil na večkratni (multipli) linearni regresiji (MLR).

Kakovost modela vrednotimo na podlagi parametrov R^2 , Q^2 , veljavnosti in ponovljivosti modela. S parametrom R^2 ocenjujemo prileganje modela, torej kako dobro se eksperimentalne vrednosti prilegajo regresijskemu modelu. Pri tem $R^2 = 1$ pomeni, da se eksperimentalne vrednosti popolnoma prilegajo modelu, $R^2 = 0$ pa pomeni, da nimamo ustreznega modela. Nujen, ne pa zadosten, pogoj za dober model je visok R^2 . Drugi zelo pomemben parameter s katerim vrednotimo model je Q^2 , parameter ustreznosti napovedovanja. Z njim ocenjujemo napovedno moč modela. Vrednosti se gibljejo od minus neskončno do ena. Naša želja je, da je koeficient Q^2 čim višji (čim bližje 1), kajti to pomeni, da model omogoča ustrezno predvidevanje odzivov glede na vrednosti faktorjev. Naslednja dva parametra modela dobimo pri ponovljenih eksperimentih. Parameter veljavnosti modela odraža primernost modela – ali je bil na začetku izbran pravi tip modela (linearni, kvadratni, interakcijski, ...). Parameter ponovljivosti pa je določen s sipanjem odzivov ponovljenih vzorcev.

Pogoji, da lahko model ocenimo kot dober, so:

- ✓ razlika $R^2 - Q^2$ < 0,2 – 0,3
- ✓ Q^2 > 0,5
- ✓ veljavnost modela > 0,25
- ✓ ponovljivost > 0,5

Če je vrednost $Q^2 > 0,9$, lahko model ocenimo kot odličen (pri $Q^2 > 0,1$ pa zgolj kot sigifikanten).

Dober oziroma odličen model lahko uporabimo za napovedovanje proučevanega odziva.

Vpliv posameznega faktorja ponazorimo z regresijskim koeficientom in intervalom zaupanja. Koeficient ponazarja spremembo v odzivu, ko se faktor spremeni od 0 do + 1, medtem ko so drugi faktorji na svojih srednjih (0) vrednostih. Koeficient je signifikanten (različen od šuma), če njegov interval zaupanja ne zajema vrednost nič (31).

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 Prva tehnična serija – prenos tehnologije na proizvodni nivo

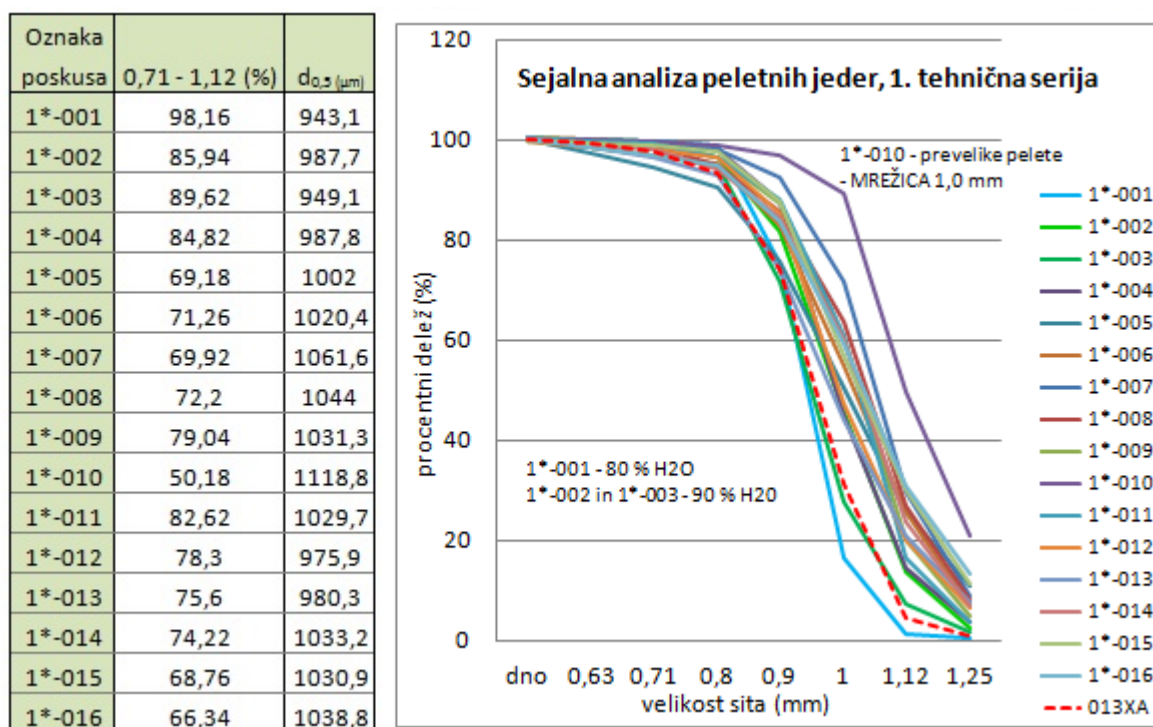
Prve tehnične serije se nismo lotili sistematično (npr. da bi faktorje sistematično spreminjali v skladu z načrtom, pripravljenim vnaprej), pač pa smo faktorje spreminjali skladno s predhodnimi izkušnjami in iskali pelete čim bolj optimalne oblike – ustrezne velikosti in sferičnosti. Vzorci, ki smo jih naredili, so prikazani v spodnji preglednici (Preglednica I). Spreminjali smo hitrost vrtenja polža (60 – 100 rpm), maso na tehtnici (masa iztiskanca, ki se je krogličila naenkrat: 2 – 4 kg), hitrost vrtenja sferonizatorske plošče v prvi (550 – 1000 rpm) in drugi (530 – 800 rpm) fazi in čas vrtenja plošče v drugi fazi sferonizacije (70 – 90 s). Parametre tretje (400 rpm, 30 s) in četrte faze (200 rpm, 15 s) smo ohranili konstantne, prav tako nismo spreminjali časa prve faze (15 s). Večino peletnih jeder (razen 1*-010) smo pripravili z ekstruzijsko ploščo - matrico z odprtini 0,9 mm.

Preglednica I: Pregled vzorcev, ki smo jih izdelali pri prvi tehnični seriji.

Granulat in posledično pelete so vsebovale 80 % (*) (vzorec 1*-001) oz. 90 % (**) (vzorca 1*-002 in 1*-003) vode, glede na standardno predvideno količino vode (t.j. 34,67 % delež glede na suho snov).

Oznaka poskusa	Hitrost polža (rpm)	Matrica (mm)	Masa (kg)	Faza 1		Faza 2		Faza 3		Faza 4	
				hitrost (rpm)	čas (s)	hitrost (rpm)	čas (s)	hitrost (rpm)	čas (s)	hitrost (rpm)	čas (s)
1*-001 (*)	80	0,9	3	550	15	530	70	400	30	200	15
1*-002 (**)	80	0,9	3	550	15	530	70	400	30	200	15
1*-003 (**)	80	0,9	3	580	15	530	70	400	30	200	15
1*-004	80	0,9	3	550	15	530	70	400	30	200	15
1*-005	80	0,9	3	1000	15	800	70	400	30	200	15
1*-006	80	0,9	2	700	15	600	70	400	30	200	15
1*-007	80	0,9	2	550	15	650	70	400	30	200	15
1*-008	80	0,9	3	550	15	650	70	400	30	200	15
1*-009	80	0,9	3	550	15	600	70	400	30	200	15
1*-010	80	1,0	3	550	15	600	70	400	30	200	15
1*-011	80	0,9	3	600	15	600	80	400	30	200	15
1*-012	60	0,9	3	550	15	650	70	400	30	200	15
1*-013	100	0,9	3	550	15	650	70	400	30	200	15
1*-014	80	0,9	4	550	15	650	70	400	30	200	15
1*-015	80	0,9	3	550	15	650	90	400	30	200	15
1*-016	80	0,9	3	550	15	650	70	400	30	200	15

Na spodnji sliki (Slika 14) so prikazani rezultati analize velikosti delcev (dobljenih s sejnalno analizo). Obravnava posameznih vzorcev in razlaga vpliva parametrov na velikost pelet sledi v nadaljevanju. Na vseh grafih je za primerjavo dodan vzorec 013XA (prikazan s črtkano rdečo črto). Ta vzorec je narejen na laboratorijskem nivoju, pri hitrosti polža 55 rpm in pogojih krogliččenja 200 g, 1000 rpm, 120 s. Srednja velikost peletnih jeter 013XA, izračunana z interpolacijo iz rezultatov sejjalnih analiz, je 956 μm , izkoristek pa 92,98 %. Podobni velikosti in izkoristku se želimo približati tudi na proizvodnem nivoju.



Slika 14: Rezultati sejjalnih analiz peletnih jeter, izdelanih na prvi tehnični seriji.

Levo izkoristek (izračunan iz sejjalnih analiz) in srednja vrednost velikosti pelet ($d_{0,5}$), izračunana z interpolacijo kumulativnih rezultatov sejjalnih analiz. Desno grafično prikazana kumulativna porazdelitev velikosti peletnih jeter (deleži delcev večjih od). Vzorec 013XA je izdelan na laboratorijskem nivoju.

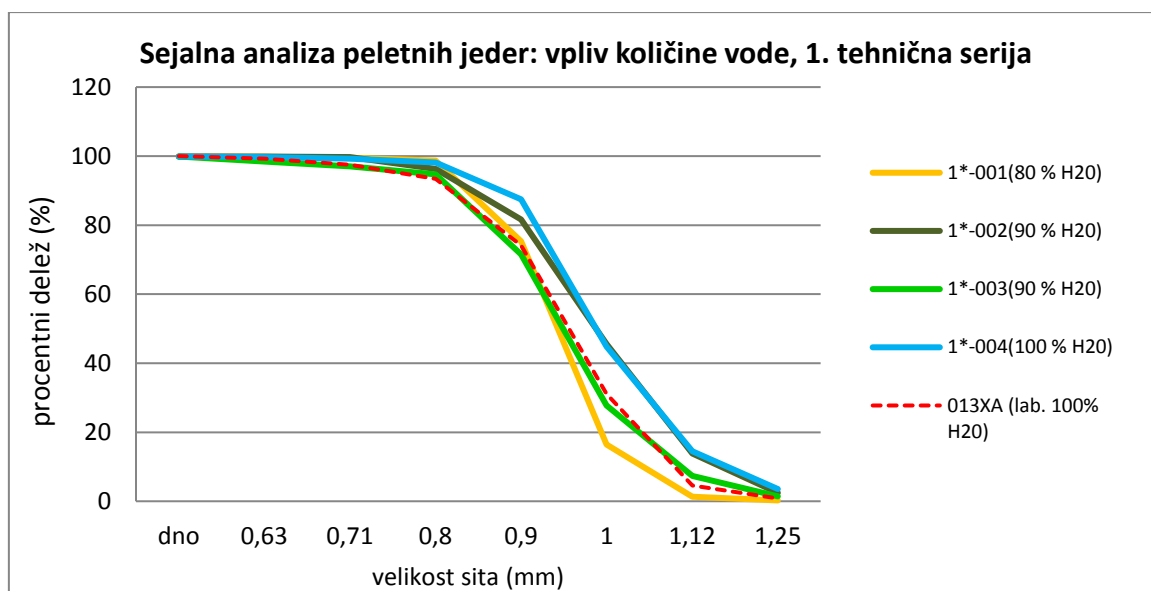
4.1.1 Vpliv količine granulacijske tekočine (vode)

Na začetku smo preizkusili, ali z manjšo količino tekočine za granuliranje dobimo granulat in pelete podobnih lastnosti, kakršne smo imeli na laboratorijskem nivoju (vzorec 013XA). Izkazalo se je, da je že na pogled in otip granulata manjša količina vode (80 % ali 90 % glede na predvideno količino) neustrezna - premalo grudast granulat. Kot smo predvidevali, ima količina vode vpliv tudi na velikost pelet (Slika 15). Z večanjem količine vode, se večajo pelete, kar je skladno z literaturnimi podatki (21, 33). Značilna razlika je predvsem med 80 % in 100 % vode, medtem ko sta vzorca z 90 % vode nekje na sredini (1*-002 podobno

velikost pelet kot vzorec s 100 % vode in vzorec 1*-003 bolj podobno velikost pelet kot vzorec z 80 % vode).

Vzorec, izdelan z manjšo količino vode (1*-001), je imel ožjo porazdelitev velikosti pelet, kot vzorci z večjo količino vode, kar je v nasprotju z literaturnimi podatki (8).

MCC kot zlati standard v procesu izdelave pelet z metodo iztiskanja in krogličanja nam omogoča relativno širok razpon količine dodane vode, ki še vedno daje pelete ustrezne kakovosti (22). Glede na raziskave pa je optimalno razmerje med MCC in vodo 1:1,2 do 1:1,3 (vsebnost vode 120 oz 130 % glede na MCC), pri nas je pri 100 % dodane vode to razmerje 1:1,16 (21).



Slika 15: Kumulativna porazdelitev velikosti peletnih jeder: vpliv količine vode na porazdelitev velikosti peletnih jeder.

Vsi ostali faktorji so pri vseh 4 vzorcih 1. tehnične serije enaki – hitrost polža 80 rpm, matrica 0,9 mm, masa na tehnici 3 kg, 1. faza krogličanja 550 rpm, 15 s, 2. faza 530 rpm, 70 s (izjema vzorec 1*-003: 580 rpm, 70 s), 3. faza 400 rpm, 30 s in 4. faza 200 rpm, 15 s. Vzorec 013XA je izdelan na laboratorijskem nivoju.

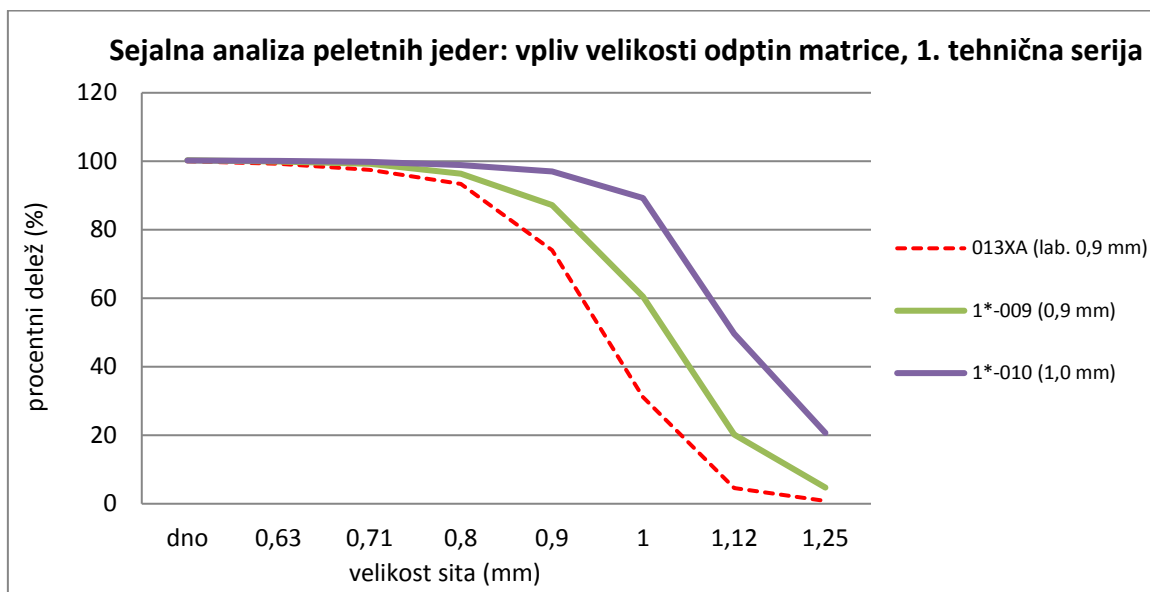
Ker ima količina vode značilen vpliv na lastnosti granulata in velikost pelet, smo se odločili, da iz zgoraj naštetih razlogov, količino vode fiksiramo na 100 % (sorazmerno enaka količina kot na laboratorijskem nivoju – t.j. 34,67 % vode glede na suho snov).

4.1.2 Vpliv velikosti odprtlin na mrežici

Ob konstantnem razmerju med količino vode in MCC, je drugi pomemben faktor, ki značilno vpliva na velikost pelet, velikost odprtlin matrice (Slika 16). Želimo se približati velikosti

pelet, kakršne izdelujemo v laboratoriju – vzorec 013XA (tipični predstavnik v laboratoriju izdelanih peletnih jader, t.i. laboratorijski prototip). Ta vzorec nam da izkoristek 92,98 % in srednjo vrednost velikosti peletnih jader, izračunanih z interpolacijo glede na rezultate sejalne analize ($d_{0,5}$), 956 μm . Na industrijskem nivoju dobimo ob enaki velikosti mrežice (0,9 mm) večje pelete - $d_{0,5}$ se giblje med 975,9 in 1061,6 μm , s povprečjem 1023 μm , izkoristki pa so med 66,34 in 84,82 %, s povprečjem 74,36 %.

Da smo preverili ali velikosti odprtin na mrežici res vpliva na porazdelitev velikosti pelet, smo izdelali dva vzorca, ki se razlikujeta le v velikosti odprtin matrice, ostali parametri pa so pri obeh enaki (Slika 16). Vzorec 1*-009, ki smo ga izdelali na ekstruzijski mrežici 0,9 mm, ima srednjo velikost peletnih jader 1031,3 μm in izkoristek 79,04 %. Vzorec 1*-010, izdelan na matrici 1,0 mm, pa ima precej večjo srednjo velikost peletnih jader – 1118,8 μm in seveda posledično manjši izkoristek – 50,18 %. Tako značilne razlike nas niso presenetile, saj smo pričakovali, da ima velikost odprtin matrice velik vpliv na velikost pelet (9). Večje kot so odprtine na matrici, večji je premer iztiskancev in posledično so pelete večje.



Slika 16: Kumulativna porazdelitev velikosti peletnih jader: vpliv velikosti odprtin matrice na porazdelitev velikosti peletnih jader.

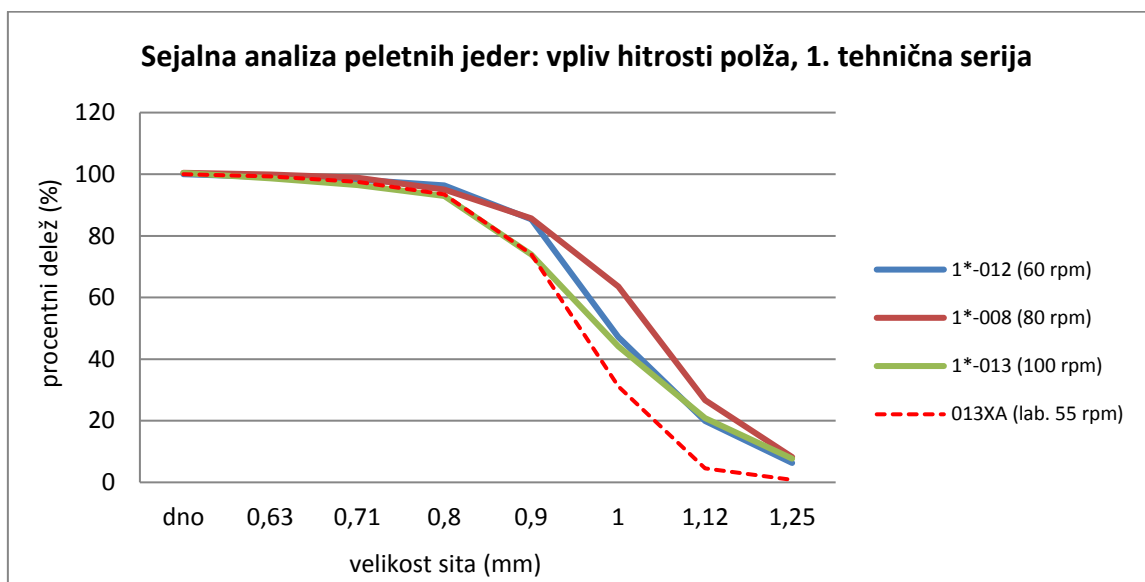
Vsi ostali faktorji so pri obeh vzorcih 1. tehnične serije enaki – hitrost polža 80 rpm, masa na tehnici 3 kg, 1. faza krogliččenja 550 rpm, 15 s, 2. faza 600 rpm, 70 s, 3. faza 400 rpm, 30 s in 4. faza 200 rpm, 15 s. Vzorec 013XA je izdelan na laboratorijskem nivoju.

Glede na nizke izkoristke (66,34 - 84,82 %) in višje srednje vrednosti velikosti pelet ($d_{0,5}$ 975,9 – 1061,6 μm) od želenih (ob uporabi mrežice 0,9 mm), smo se odločili, da bomo na naslednji proizvodni tehnični seriji uporabili ekstruzijsko matrico z velikostjo odprtin 0,8

mm, saj je naš cilj manjša velikost pelet ($d_{0,5}$ okoli $956\ \mu\text{m}$) in čim višji izkoristek (nad 90 %).

4.1.3 Vpliv hitrosti vrtenja polža

Naslednji faktor, katerega vpliv nas je zanimal, je hitrost polža. Iztiskanje smo izvajali pri treh različnih hitrostih vrtenja polža (60, 80 in 100 rpm), pri čemer smo dobili iztiskanec podobnega videza (večja hitrost polža nam ni dala bolj hrapavega iztiskanca, kot bi morda lahko pričakovali (2)). Vse tri vzorce smo krogličili pod enakimi pogoji. Glede na rezultate sejalne analize (Slika 17) se porazdelitev velikost pelet značilno ne razlikuje, izkoristki so podobni (72,2 – 78,3 %). Trdimo lahko, da v preučevanem območju hitrost vrtenja polža v ekstrudorju nima (velikega) vpliva na velikost pelet.



Slika 17: Kumulativna porazdelitev velikosti peletnih jeder: vpliv hitrosti polža na porazdelitev velikosti peletnih jeder.

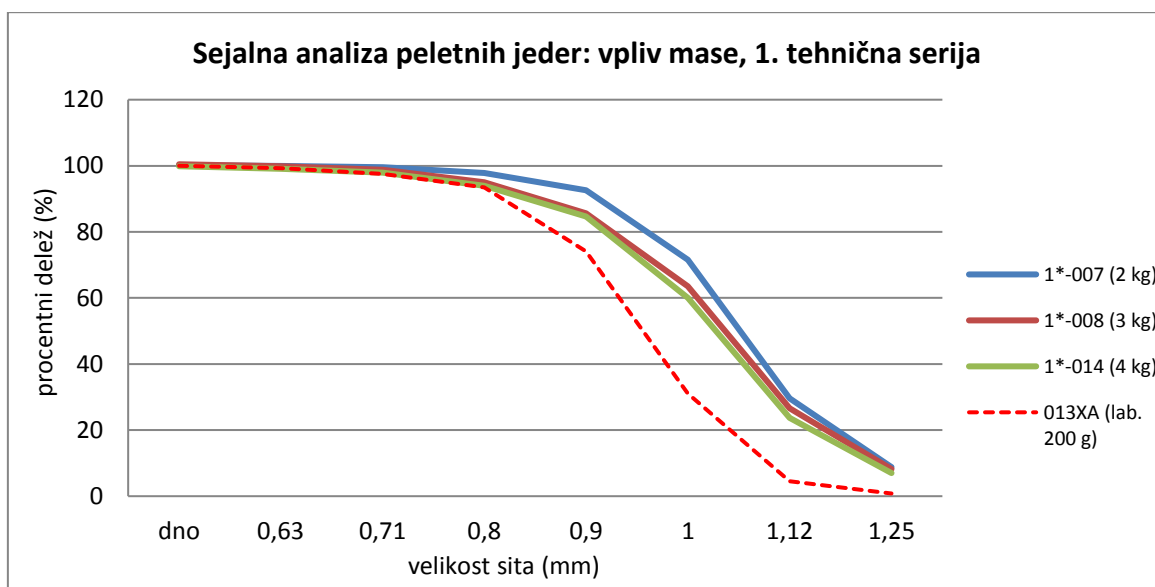
Vsi ostali faktorji so enaki – odprtine matrice 0,9 mm, masa na tehtnici 3 kg, 1. faza krogličanja 550 rpm, 15 s, 2. faza 650 rpm, 70 s, 3. faza 400 rpm, 30 s in 4. faza 200 rpm, 15 s. Vzorec 013XA je narejen na laboratorijskem nivoju, pri hitrosti polža 55 rpm in pogojih krogličanja 200 g, 120 s, 1000 rpm.

Bolj kot hitrost vrtenja polža, je pomembna polnjenost ekstrudorja oziroma hitrost doziranja granulata (angl.: »feeding rate«). Na žalost se je tako na laboratorijskem, kot na proizvodnem nivoju ne da kontrolirati drugače, kot ročno. To pomeni, da moramo ves čas skrbeti, da je ekstrudor enakomerno napolnjen. V laboratoriju je to pomenilo, da smo granulata preko dozatorja enakomerno dodajali in spremljali hitrost nastanka iztiskanca ter skrbeli, da je približno konstantna (stehtali smo maso ekstrudata, ki je nastala v minuti – prbl. 110 g/min). Na industrijskem nivoju pa je zelo pomembno, da poskrbimo za enakomerno napolnjenost

ekstrudorja zlasti ko je dozirna posoda že skoraj prazna. Takrat je potrebno granulat ročno, z »lopatko«, postrgati iz dozirne posode v ekstrudor. Sicer pa je polnjenje granulata v ekstrudor avtomatsko – dozirna posoda na dnu vsebuje mešalo, ki skrbi, da se granulat meša in se ne skepi ali prime ob stene posode. Iz posode gre granulat skozi odprtino na dnu posode najprej v polnilni ekstrudor, pri katerem hitrost polža nastavijo tehniki v proizvodnji glede na izkušnje. Pomembna je zlasti napolnjenost dvojnega ekstrudorja, ki je pravokoten na polnilni ekstrudor (Slika 9). V njem poteka stiskanje granulata in na koncu iztiskanje skozi matrico – dobimo iztiskanec.

4.1.4 Vpliv mase ekstrudata, ki smo jo kroglili naenkrat

Izdelali smo tudi vzorce pelet, ki so se razlikovali zgolj v masi iztiskancev, ki smo jih naenkrat izpostavili procesu kroglitvenja (Slika 18). Skoraj prilegajoče se krivulje na spodnjem diagramu porazdelitve velikosti pelet kažejo, da masa iztiskancev tekom kroglitvenja nima velikega vpliva na porazdelitev velikosti pelet. Te ugotovitve ne smemo vzeti kot splošnega pravila, saj so različni raziskovalci ugotavljali, da z večanjem mase dobimo manjše pelete, spet drugi pa da masa ne vpliva bistveno na velikost pelet (2). Verjetno je pri tem pomembna tako sestava formulacije, kot drugi procesni parametri in meje, znotraj katerih testiramo vpliv mase na velikost pelet.



Slika 18: Kumulativna porazdelitev velikosti peletnih jeder: vpliv mase iztiskancev na tehnici (mase, ki se naenkrat kroglili) na porazdelitev velikosti peletnih jeder.

Vsi ostali faktorji so enaki – hitrost polža 80 rpm, odprtine 0,9 mm, 1. faza krog. 550 rpm, 15 s, 2. faza 650 rpm, 70 s, 3. faza 400 rpm, 30 s in 4. faza 200 rpm, 15 s. Vzorec 013XA je narejen na laboratorijskem nivoju.

4.2 Druga tehnična serija – potrditev optimalne hitrosti iztiskanja, velikosti odprtin na matrici in mase ekstrudata, ki se kroglični naenkrat

Načrt za drugo tehnično serijo je bil bolj sistematično ovrednotiti vpliv faktorjev na proučevane lastnosti pelet. S pomočjo programske opreme Modde smo izdelali eksperimentalni načrt, a se ga zaradi tehničnih težav v proizvodnji nismo držali. Parametre za vzorce, ki smo jih izdelali (Preglednica II), smo prilagajali le glede na trenutno oceno velikosti in oblike pelet (pomagali smo si z mikroskopom, ki je prisoten na liniji).

Preglednica II: Pregled vzorcev, ki smo jih izdelali pri drugi tehnični seriji.

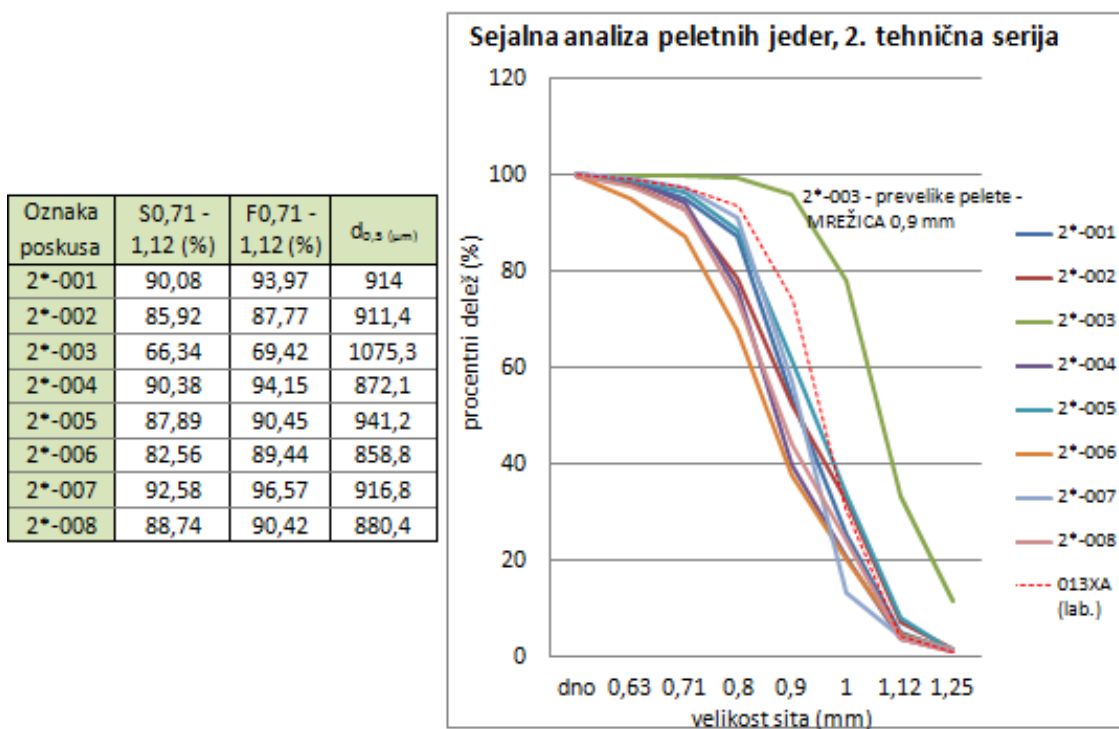
(**) – granulati in posledično pelete so vsebovale 90 % vode (vzorec 2*-001) glede na predvideno celotno količino (34,67 % glede na suho snov)

Oznaka poskusa	Hitrost polža (rpm)	Matrica (mm)	Masa (kg)	Faza 1		Faza 2		Faza 3		Faza 4	
				hitrost (rpm)	čas (s)	hitrost (rpm)	čas (s)	hitrost (rpm)	čas (s)	hitrost (rpm)	čas (s)
2*-001 (**)	80	0,8	3	550	15	650	90	400	30	200	15
2*-002	80	0,8	3	550	15	650	90	400	30	200	15
2*-003	80	0,9	3	550	15	650	90	400	30	200	15
2*-004	80	0,8	3	550	15	650	90	400	30	200	15
2*-005	65	0,8	4	400	10	800	60	500	40	200	15
2*-006	95	0,8	2	800	20	400	120	300	20	200	15
2*-007	65	0,8	4	800	10	400	120	300	40	200	15
2*-008	80	0,8	3	600	15	650	90	400	30	200	15

Glede na rezultate sejalne analize (Slika 19), lahko dokončno potrdimo, da nam mrežica z velikostjo odprtin 0,8 mm da pelete zelenih velikosti. Pri vseh vzorcih, ki smo jih delali na tej mrežici, imamo visoke izkoristke (okoli 90 %), medtem ko vzorec, izdelan na mrežici 0,9 mm (2*-003) da zaradi večjih pelet nizke izkoristke (~ 67 %). Kakšnih drugih vplivov parametrov na velikost pelet na žalost iz te serije nismo mogli razbrati, kajti vzorci niso bili sistematično narejeni, spreminjali smo po več parametrov naenkrat.

Zanimiva pa je ugotovitev, da dobimo pri frakcioniranju pelet (malo) višje izkoristke, kot če seštejemo deleže mas pelet na ustreznih sitih pri sejalni analizi (Slika 19: F0,71-1,12 > S0,71-1,12). Verjetno je razlog zgolj v načinu izvajanja obeh metod – sejalna analiza traja 10 minut, pri amplitudi 0,60 mm v 10 sekundnem prekinjajočem načinu stresanja, medtem ko smo frakcioniranje izvajali ročno. Pri tem smo vzorec večkrat presejali skozi siti, ki smo ju vmes sčistili s krtačko in tako poskrbeli, da v mreži sit niso ostajale pelete, ki bi preprečevale prehod drugim peletam. Pri sejalni analizi seveda med izvajanjem analize

nismo čistili sit in skrbeli za popolno prehodnost mrež sit, zato je logično, da je izkoristek pri sejanju (enak ali) manjši kot pri frakcioniranju. Poleg tega pri frakcioniranju obdelamo celotno izdelano serijo pelet, pri sejalni nalaizi pa vstopa le 50 g vzorec, ki naj bi bil sicer reprezentativen za celotno serijo.



Slika 19: Porazdelitev velikosti delcev druge tehnične serije.

Levo izkoristek (indeks S pomeni, da je izračunan na podlagi sejalnih analiz, indeks F pa na podlagi frakcioniranja) in srednja vrednost velikosti pelet, desno grafično prikazan kumulativni masni delež v odvisnosti od velikosti peletnih jeder. Vzorec 013XA je izdelan na laboratorijskem nivoju.

Glede na rezultate prvih dveh tehničnih serij smo se odločili, da ob omejenem številu poskusov ne bomo več eksperimentirali s hitrostjo polža in maso iztiskanca, ki vstopa v krogličenje. Hitrost polža smo fiksirali na 80 rpm in maso na tehtnici na 3 kg (srednji vrednosti). Omenjena faktorja namreč ne vplivata bistveno na velikost in obliko pelet, poleg tega nam povečanje hitrosti iztiskanja ali mase na tehtnici bistveno ne skrajša procesa iztiskanja in krogličjenja, zato smo ju pustili na srednjih preizkušanih nivojih.

4.3 Tretja tehnična serija – vpliv parametrov 1. in 2. faze krogličjenja na velikost in obliko pelet

Pri tretji tehnični seriji smo se odločili, da bomo proučevali vpliv štirih spremenljivk (procesnih parametrov) – hitrost in čas vrtenja plošče sferonizatorja v prvi in drugi fazi krogličjenja – na lastnosti pelet. Faktorjev tretje faze nismo optimirali (400 rpm, 30 s), ker

ima tretja faza manjši vpliv na porazdelitev velikosti in obliko pelet kot prvi dve fazi krogličjenja, poleg tega smo bili omejeni tudi s številom poskusov. Ker vemo, da četrta faza krogličjenja služi le izmetu pelet iz naprave in ne vpliva na obliko in velikost pelet, tudi parametrov četrte faze nismo prilagajali, pač pa so ostali konstantni (200 rpm, 15 s).

S pomočjo programskega orodja Modde 10.1 smo izdelali delni dvonivojski faktorski načrt z dvema ponovitvama v centralni točki. Dal nam je eksperimentalni načrt za 10 poskusov (3*-001 do 3*-010). Naknadno smo nato izdelali še dva vzorca – 3*-011 in 3*-012 (Preglednica III). Mejne vrednosti spremenljivk smo postavili na 400 in 800 rpm za hitrost v 1. in 2. fazi krogličjenja, na 10 in 20 s za čas 1. faze krogličjenja ter na 50 in 110 s za čas 2. faze krogličjenja.

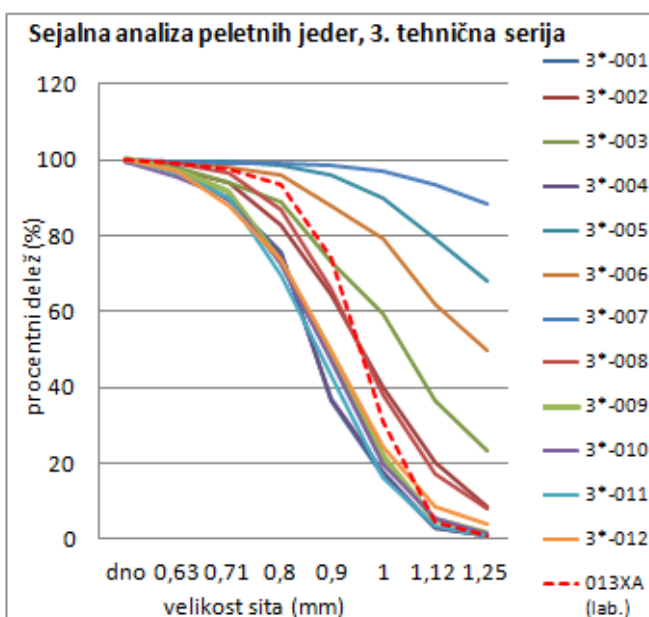
Delne faktorske načrte navadno uporabimo za t.i. reševanje (angl.: »screening«) vplivnih faktorjev. Pri tem želimo s čim manj poskusi dobiti odgovor, kateri izmed številnih vhodnih faktorjev ima pomemben vpliv na opazovane odzive in znotraj katerih mej bi bilo faktor vredno proučiti (31). Dvonivojski načrt pomeni, da smo vrednost spremenljivk spreminjali le znotraj dveh nivojev (npr. hitrost1 je bila 400 rpm ali 800 rpm). Pomembno je, da smo v načrt vključili tudi ponovitev centralnega vzorca, kajti s tem preverimo ponovljivost rezultatov oziroma ali nadzorujemo sistem (izdelavo pelet s procesom ekstruzije in sferonizacije). Ob večjih odstopanjih odzivov pri enakih pogojih izdelave pelet, nam bi to dalo vedeti, da s sistemom ni vse v redu in da so posledično tudi drugi rezultati vprašljivi.

Preglednica III: Pregled vzorcev delnega faktorskega načrta, ki smo jih izdelali pri tretji tehnični seriji.

Oznaka poskusa	Hitrost polža (rpm)	Matrica (mm)	Masa (kg)	Faza 1		Faza 2		Faza 3		Faza 4	
				hitrost (rpm)	čas (s)	hitrost (rpm)	čas (s)	hitrost (rpm)	čas (s)	hitrost (rpm)	čas (s)
3*-001	80	0,8	3	400	10	400	50	400	30	200	15
3*-002	80	0,8	3	800	10	400	110	400	30	200	15
3*-003	80	0,8	3	800	20	400	50	400	30	200	15
3*-004	80	0,8	3	400	20	400	110	400	30	200	15
3*-005	80	0,8	3	400	10	800	110	400	30	200	15
3*-006	80	0,8	3	800	10	800	50	400	30	200	15
3*-007	80	0,8	3	800	20	800	110	400	30	200	15
3*-008	80	0,8	3	400	20	800	50	400	30	200	15
3*-009	80	0,8	3	600	15	600	80	400	30	200	15
3*-010	80	0,8	3	600	15	600	80	400	30	200	15
3*-011	80	0,8	3	600	15	500	80	400	30	200	15
3*-012	80	0,8	3	550	15	650	90	400	30	200	15

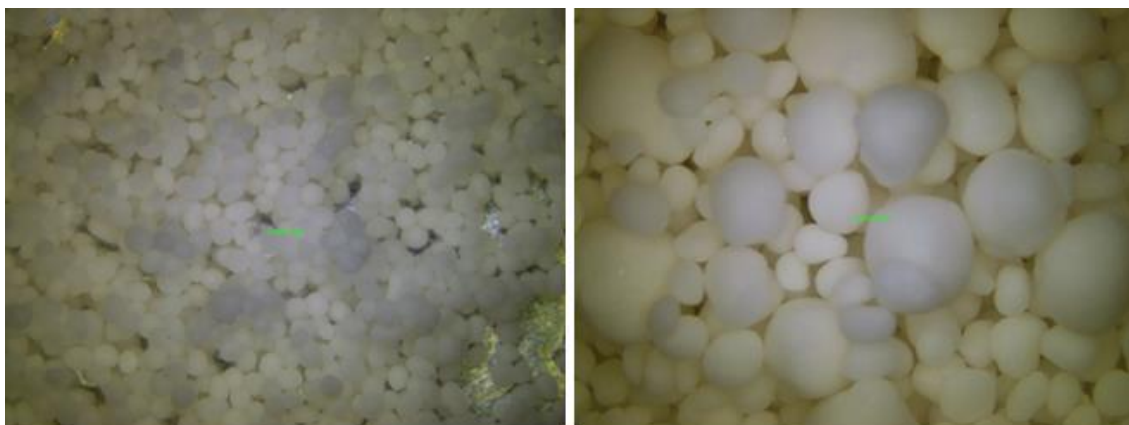
Na diagramu porazdelitve velikosti pelet (Slika 20) vidimo, da vzorci 3*-007, 3*-005, 3*-006 in 3*-003 predstavljajo pelete povsem neustreznih velikosti (prevelike). Najmanjši izkoristek smo imeli pri vzorcu 3*-007, kjer smo krogličenje izvajali pri najvišjih vrednostih spremenljivk (hitrost1, hitrost2 = 800 rpm, čas1 = 20 rpm, čas2 = 110 s). Že na pogled se je videlo, da so pelete povsem neustrezne (Slika 21). Pri tako visoko nastavljenih parametrih je namreč prihajalo do aglomeracije – rasti s koalescenco manjših pelet. Delci so le rasli, ni prihajalo do krogličanja manjših pelet, posledično je bil tudi izkoristek zelo nizek (5,58 % pri sejalni analizi oziroma 3,27 % pri frakcioniranju). Do aglomeracije in nastanka veliko prevelikih delcev je prihajalo tudi pri vzorcu 3*-005, kjer smo imeli parametre prve faze na spodnjem nivoju (400 rpm, 10 s), parametre druge faze pa na zgornjem (800 rpm, 110 s), pri vzorcu 3*-006, kjer smo imeli obe hitrosti na zgornjem nivoju (800 rpm) in časa na spodnjem (10 s oz. 50 s), ter pri vzorcu 3*-003, kjer smo imeli prvo fazo krogličanja izvajali na višjih parametrih (800 rpm, 20 s), drugo fazo pa na nižjih (400 rpm, 50 s).

Oznaka poskusa	S _{0,71} - 1,12 (%)	F _{0,71} - 1,12 (%)	d _{0,5} (μm)
3*-001	86,28	92,80	865,7
3*-002	73,42	73,28	959,2
3*-003	57,40	62,63	/
3*-004	86,15	93,34	866,3
3*-005	20,08	34,74	/
3*-006	36,52	48,73	/
3*-007	5,58	3,27	/
3*-008	79,59	84,35	957,5
3*-009	86,30	88,82	893,6
3*-010	84,38	87,92	889,5
3*-011	86,64	89,80	874,8
3*-012	79,38	NA	898,7



Slika 20: Porazdelitev velikosti pelet tretje tehnične serije

Levo izkoristek (indeks S pomeni, da je izračunan na podlagi sejalnih analiz, indeks F pa na podlagi frakcioniranja) in srednja vrednost velikosti pelet ($d_{0,5}$), desno grafično prikazan kumulativni masni delež v odvisnosti od velikosti peletnih jeder. Vzorec 013XA je izdelan na laboratorijskem nivoju.



Slika 21: Fotografiji mokrih peletnih jeder, izdelanih na tretji tehnični seriji

Levo so peletna jedra vzorca 3*-004, ki je bil krogliččen pri 400 rpm in pri daljših časih prve (20 s) in druge (110 s) faze - visok izkoristek (> 90 %). Desno peletna jedra vzorca 3*-007, kjer je bil izkoristek zelo nizek (~ 5 %). Lepo se vidi, da skoraj nimamo pelet ustreznih velikosti, pač pa veliko aglomeratov, ki so nastali ob visokih hitrostih (800 rpm) in dolgi časih (20 s in 110 s) krogliččenja. Ti aglomerati so ob manjši obremenitvi (npr. ko smo jih prijeli med prste) razpadli na pelete. Fotografiji sta posneti pri enaki povečavi.

V spodnji preglednici (Preglednica IV) vidimo vzorce razporejene glede na izkoristke (od najmanjšega proti največjemu). Najvišja izkoristka imamo pri vzorcih, pri katerih je hitrost obeh faz minimalna (400 rpm), pri čemer je pri vzorcu 3*-001 tudi čas obeh faz minimalen, pri vzorcu 3*-004 pa je čas obeh faz maksimalen. Iz tega lahko sklepamo, da ima pri obravnavanih pogojih čas zanemarljiv vpliv, če se sferonizatorska plošča vrti s hitrostjo 400 rpm. Zadovoljivo visok izkoristek dobimo tudi pri vzorcih, narejenih na srednji vrednosti parametrov (vzorca 3*-009 in 3*-010) – 1. faza 600 rpm, 15 s in 2. faza 600 rpm, 80s.

Preglednica IV: Razvrstitev vzorcev pelet glede na izkoristek (od manjšega proti večjemu)

Z rdečo so obarvane višje vrednosti, z zeleno nižje, NA (angl.: »not available«) – ni podatka

Oznaka poskusa	Faza 1		Faza 2		S0,71 - 1,12 (%)	F0,71 - 1,12 (%)
	hitrost (rpm)	čas (s)	hitrost (rpm)	čas (s)		
3*-007	800	20	800	110	5,58	3,27
3*-005	400	10	800	110	20,08	34,74
3*-006	800	10	800	50	36,52	48,73
3*-003	800	20	400	50	57,40	62,63
3*-002	800	10	400	110	73,42	73,28
3*-012	550	15	650	90	79,38	NA
3*-008	400	20	800	50	79,59	84,35
3*-010	600	15	600	80	84,38	87,92
3*-009	600	15	600	80	86,30	88,82
3*-011	600	15	500	80	86,64	89,80
3*-001	400	10	400	50	86,28	92,80
3*-004	400	20	400	110	86,15	93,34

Pri vzorcih, pri katerih je bila vsaj ena faza narejena pri hitrosti 800 rpm, pa so izkoristki majhni. Zlasti nizki so, če je poleg povečane hitrosti vrtenja plošče sferonizatorja, podaljšan tudi čas te faze. Če primerjamo vzorca 3*-003 (1. faza narejena na višjih parametrih in 2. na nižjih, izkoristek ~ 60 %) in 3*-005 (obratno – 1. faza na nižjih parametrih, druga na višjih, izkoristek ~ 30 %), lahko sklepamo, da ima druga faza bolj kritičen vpliv na velikost pelet oziroma na aglomeracijo, saj imamo pri vzorcu 3*-005 še enkrat nižji izkoristek kot pri 3*-003. To je pričakovano, saj gre v prvi fazi večinoma za lomljenje valjev (ekstrudata) in je ta faza (20 s) veliko krajša kot druga (110 s), kjer se zlomljeni segmenti krogličijo. Daljša kot je faza (ob enaki hitrosti 800 rpm), večja je verjetnost, da pride najprej seveda do zmanjšanja delcev ob trkih s steno, drug z drugim in ob trenju s podlago, nato pa se ti delci začnejo združevati, aglomerirati. Kot že rečeno, pa je pri naših parametrih prvotni razlog za aglomeracijo in prevelike pelete zlasti prevelika hitrost vrtenja plošče (tudi ob kombinaciji s predolgimi časi krogličanja – le dolgi časi in nižje hitrosti (vzorec 3*-004), pa nam dajo pelete želenih velikosti).

Glede na zgornjo preglednico (Preglednica IV) lahko zaključimo, da moramo za zadovoljiv izkoristek imeti hitrosti vrtenja plošče v prvih dveh fazah 600 rpm ali nižje (400 rpm da še višje izkoristke), čas pri tem ni tako pomemben.

Kot smo opazili že pri drugi tehnični seriji, se tudi tu izkoristka, dobljena s sejhalno analizo in pri frakcioniranju, (malo) razlikujeta. Ponovno je v večini primerov večji izkoristek, dobljen pri frakcioniranju. Velike razlike (več kot 10 %) med obema vrednostma opazimo zlasti pri vzorcu 3*-005 in 3*-006, to sta vzorca z velikim deležem aglomeratov. Vzorec 3*-007 ima sicer aglomeratov še več, a ker so skoraj vsi delci (~ 95 %) večji od 1,12 mm, razlika v izkoristku pri sejhalni analizi in frakcioniranju ni velika. Velika razlika v izkoristkih pri vzorcih 3*-005 in 3*-006 pa nam da misliti, zakaj je temu tako. Možen razlog bi lahko bil v načinu vzorčenja pelet za sejhalno analizo. Suhe pelete smo iz pladnjev stresli v vrečko, jih homogenizirali in odvzeli 50 g vzorca za sejhalno analizo (ostalo smo frakcionirali). Očitno nam pri tem vzorca ni uspelo homogeno odvzeti, saj je bilo v odvzetih 50 g pelet več skupkov in posledično nižji izkoristek. Realna vrednost izkoristka je tako nekje vmes oziroma bližje vrednosti, dobljeni s frakcioniranjem (saj smo frakcionirali večjo maso pelet, okoli 150 g). Pri ostalih vzorcih, kjer je aglomeratov manj in so pelete podobne velikosti, pa sta vrednosti obeh izkoristkov bolj primerljivi.

Dobljene rezultate sejalne analize in frakcioniranja smo statistično ovrednotili s pomočjo programske opreme Modde, verzija 10.1. Hitrost1, čas1, hitrost2 in čas2 so bile neodvisne spremenljivke, deleži na posameznih sitih in izkoristka (pri sejalni analizi in frakcioniranju) pa odziv (Slika 22). Uporabili smo metodo multiple linearne regresije (MLR).

Exp Name	hitrost1	čas1	hitrost2	čas2	dno	0,63	0,71	0,8	0,9	1	1,12	1,25	F0,71-1,12	S0,71-1,12
3*-001	400	10	400	50	2,08	8,62	13,56	39,24	20,1	13,38	2,32	0,74	92,8	86,28
3*-002	800	10	400	110	1,88	3,86	11,22	18,34	24,14	19,72	12,04	8,38	73,28	73,42
3*-003	800	20	400	50	1,08	4,12	5,2	15,98	13,36	22,86	13,28	23,46	62,63	57,4
3*-004	400	20	400	110	1,94	8,68	14,06	38,03	19,6	14,46	2,24	0,9	93,34	86,15
3*-005	400	10	800	110	0,26	0,2	0,68	2,56	6,44	10,4	11,36	67,92	34,74	20,08
3*-006	800	10	800	50	0,36	1,2	2,12	8,02	8,82	17,56	11,86	49,85	48,73	36,52
3*-007	800	20	800	110	0,68	0,24	0,18	0,54	1,24	3,62	5,06	88,48	3,27	5,58
3*-008	400	20	800	50	0,94	2,32	9,64	21,16	27,67	21,12	9,22	7,9	84,35	79,59
3*-009	600	15	600	80	2,74	5,72	18,1	25,18	26,82	16,2	3,88	1,5	88,82	86,3
3*-010	600	15	600	80	3,72	5,88	17,16	25,33	27,37	14,52	4,2	1,26	87,92	84,38
3*-011	600	15	500	80	3,56	6,44	20,14	26,4	27,2	12,9	2,28	0,98	89,8	86,64
3*-012	550	15	650	90	3,3	9,12	14,42	23,8	25,58	15,58	4,44	4,1		79,38

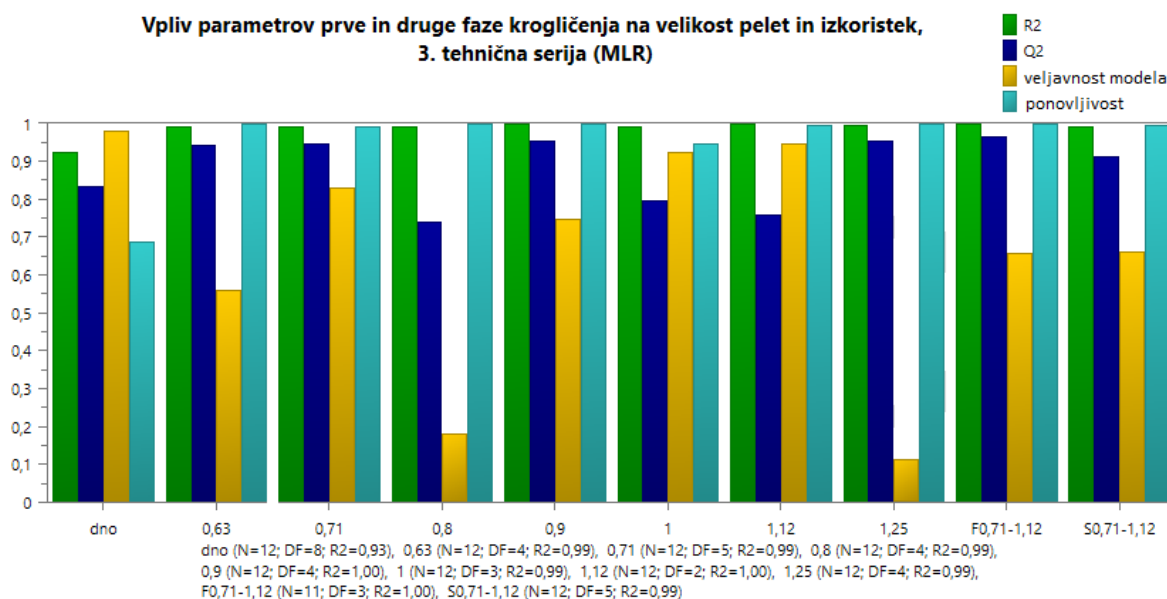
Slika 22: Vneseni podatki 3. tehnične serije, na podlagi katerih smo modelirali.

Indeks 1 (hitrost1, čas1) oziroma 2 (hitrost2, čas2) se nanaša na fazo krogljenja (1. oz. 2. faza). indeks F na frakcioniranje in S na sejalno analizo. Sivo polje pomeni, da nismo imeli podatka.

Načrt eksperimenta je bil okrnjen (delni faktorski) in pri takem je običajno, da je predpostavljen model linearen. Kljub vsemu pa smo poskusili kot faktorje v model dodati tudi interakcije med faktorji in kvadrate posameznih faktorjev, ter pri tem opazovali ali so značilni (če so, jih pustimo v modelu) ter kako vplivajo na Q^2 (ob zvišanju tega parametra značilno interakcijo oziroma kvadrat kot faktor pustimo v modelu).

Na spodnji sliki (Slika 23) je predstavljen pregled parametrov, s katerimi ocenjujemo ustreznost regresijskega modela. Vidimo, da imajo vsi odzivi visoko prileganje (R^2 povsod višji od 0,9) glede na postavljen model. Glede na to, da so tudi vrednosti Q^2 pri vseh odzivih visoke (višje od 0,5), lahko z našim modelom dobro napovemo odziv glede na vhodne parametre – imamo dobro napovedno moč.

Ker smo pri sredinskih pogojih eksperiment ponovili (2 vzorca pri enakih pogojih: 3*-009 in 3*-010), imamo na spodnjem grafu tudi vrednosti veljavnosti in ponovljivosti. Veljavnost je v vseh primerih dobra ($> 0,25$), razen za odziv 0,8 in 1,25 mm. Ponovljivost je ustrezna ($> 0,5$). Zaključimo lahko, da so modeli vseh 10 odzivov (masni odstotki pelet na dnu in vseh sitih pri sejalni analizi ter oba izkoristka) zelo dobri, z izjemo nekoliko nizke veljavnosti modela za odziva 0,8 in 1,25 (deleža pelet na sitih 0,8 mm in 1,25 mm), zato jih lahko uporabimo za napovedovanje.



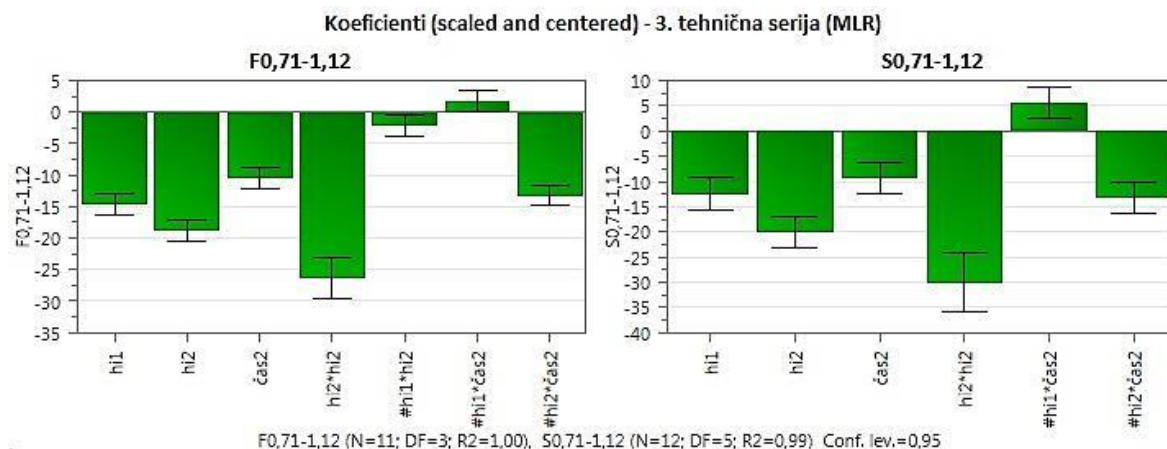
Slika 23: Grafični prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, veljavnosti ter ponovljivosti) za oceno ustreznosti regresijskega modela, 3. tehnična serija

Za proučevanje vpliva faktorjev na velikost pelet in na izkoristek, smo si pomagali tudi z grafičnim prikazom regresijskih koeficientov. Iz velikosti stolpcev (regresijskih koeficientov), lahko sklepamo na doprinos posameznega faktorja na proučevan odziv. Osredotočili smo se predvsem na izkoristek, saj je to bistveni odziv, ki nas zanima (Slika 24).

Kot že omenjeno, smo na začetku v modeliranje odziva vključili vse faktorje, poleg tega pa tudi njihove kvadrate in interakcije. Nato pa smo glede na izrisane regresijske koeficiente in intervale zaupanja določene faktorje izključili – model smo očistili neznačilnih vplivov. Tak primer je čas1 – regresijski koeficient je bil zelo nizek, interval zaupanja (95 %) pa izredno širok in je sekal absciso ($y = 0$). To pomeni, da je čas1 statistično neznačilen. Ob izključitvi časa1 kot faktorja iz modela, se je model značilno izboljšal. Na primeru izkoristka pri frakcioniranju (F0,71-1,12), je izključitev časa1 pomenila spremembo Q^2 iz 0,067 na 0,968. Ostali parametri ustreznosti modela - R^2 , ponovljivost in veljavnost - so ostali približno enaki.

Vsi ostali faktorji, katerih vpliv smo proučevali, imajo ožji interval zaupanja in so statistično značilni. Stolpci, ki predstavljajo regresijske koeficiente, so v vseh primerih obrnjen navzdol, kar pomeni, da ti faktorji na izkoristek vplivajo negativno. Če vrednost faktorja spremenimo iz 0 na +1 (npr. za hitrost1: iz 600 rpm na 800 rpm) ob konstantnih vrednostih

ostalnih faktorjev, se bo izkoristek znižal. Največji vpliv ima hitrost2, nekoliko manjšega pa hitrost1 in čas2.



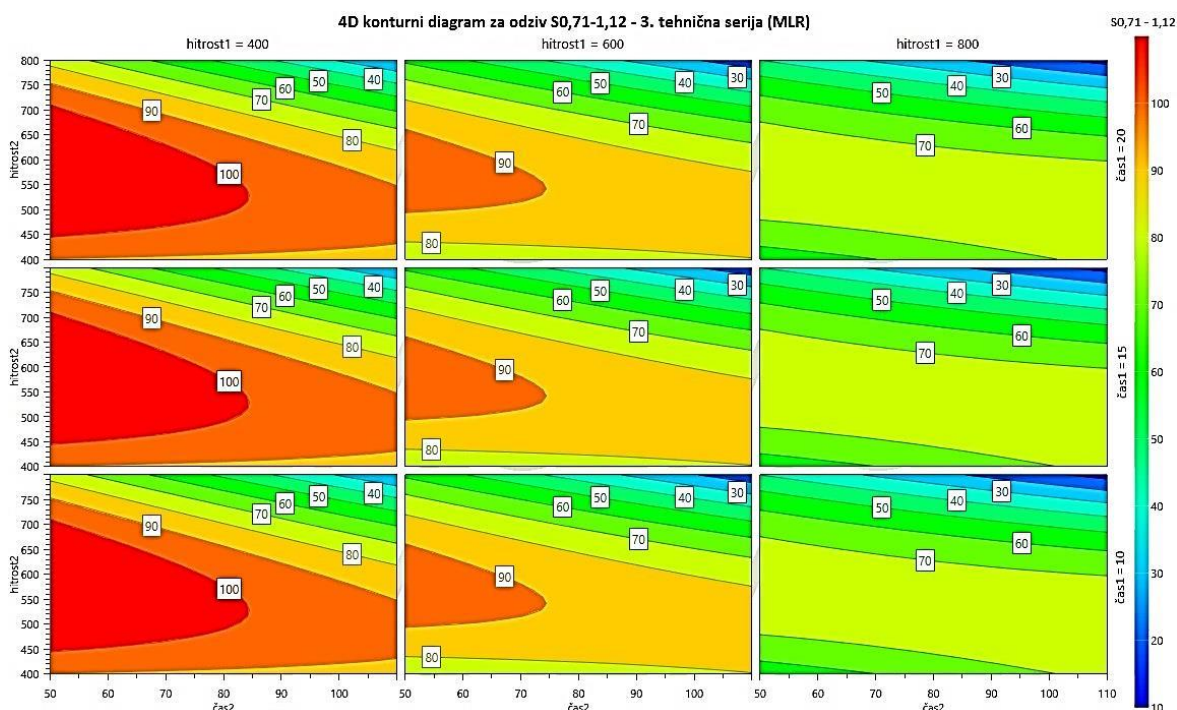
Slika 24: Grafični prikaz regresijskih koeficientov za vpliv hitrosti in časa krogličanja v 1. in 2. fazi sferonizacije na izkoristek pri frakcioniranju in sejalnih analizah.

F0,71-1,12 – izkoristek pri frakcioniranju, S0,71-1,12 – izkoristek pri sejalni analizi, hi1 – hitrost vrtenja plošče v 1. fazi, hi2 – hitrost vrtenja plošče v 2. fazi, čas2 – čas vrtenja plošče v 2. fazi, hi2*hi2 – kvadratni koeficient hi2, #hi1*hi2 – interakcija med hi1 in hi2, #hi1*čas2 – interakcija med hi1 in časom2, #hi2*čas2 – interakcija med hi2 in časom 2

Iz zgornjega prikaza regresijskih koeficientov (Slika 24) je razvidno, da na izkoristek vpliva tudi kvadrat hitrosti2 in interakcije med dvema faktorjema – interakcija med hitrostjo1 in časom2, interakcija med hitrostjo2 in časom2 ter pri F0,71-1,12 tudi interakcija med hitrostjo1 in hitrostjo2. Kvadrat in vse interakcije imajo negativen vpliv na izkoristek, z izjemo interakcije med hitrostjo1 in časom2. Pri tem ima največji vpliv na znižanje izkoristka kvadrat hitrosti2, malo nižji vpliv pa interakcija med hitrostjo2 in časom2. Ostali interakciji imata manjši vpliv.

Poudariti moramo, da smo kvadrat in interakcije med faktorji v model vključili le zato, ker značilno izboljšajo model. Pri tem pa ne moremo trditi, da so vključene interakcije resnično pomembne, saj je bil eksperimentalni načrt okrnjen (delni faktorski načrt). Pri danem načrtu ne moremo razlikovati med doprinosom interakcije med hitrostjo1 in časom2 (#hi1*čas2), ter interakcije med časom1 in hitrostjo2 (#čas1*hi2). Podobno ne moremo razlikovati med interakcijama #hi2*čas2 in #hi1čas1, ali med #hi1*čas1 in #hi2*čas2. Če v model vključimo prvo, druge ne moremo. V resnici pa je lahko pomembnejša druga ali pa obe. A to je nemogoče vedeti, potrebujemo dodatne eksperimente (4. tehnična serija).

Čeprav smo se odločili, da bomo naredili dodatne eksperimente in s tem natančneje določili vpliv interakcij na proučevane odzive, pa vseeno preverimo 4D konturni diagram trenutno postavljenega modela (Slika 25). Ta služi zlasti vpogledu v to, ali glede na željen odziv (tj. čim večji izkoristek), proučujemo pravo območje. Iz diagrama vidimo (konturni diagram za F0,71-1,12 je podoben), da je za čim višji izkoristek potrebna nižja hitrost1 (pri hitrosti1 400 rpm imamo veliko rdeče in oranžne površine (tj izkoristek nad 90 %), medtem ko pri hitrosti1 800 rpm izkoristek ne preseže 80 %). Vidimo tudi, da čas1 ne vpliva na izkoristek (v vseh 3 vrstah so enaki grafi), čas2 pa ima manjši vpliv.

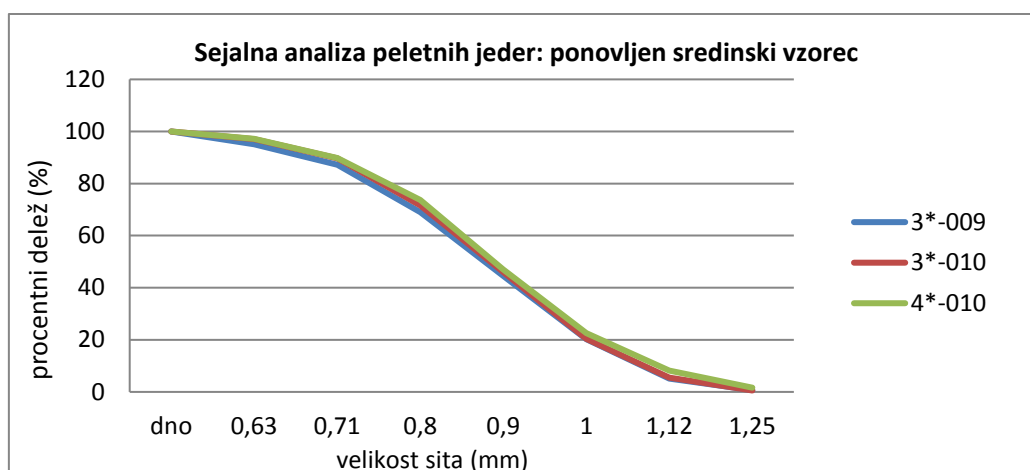


Slika 25: 4D konturni diagram izkoristka pri sejalni analizi (S0,71-1,12), 3. tehnična serija

4.4 Četrta tehnična serija – dodatni poskusi za določitev modela, analiza pelet s Camsizerjem XT

Pri četrti tehnični seriji smo v t.i. »screening« načrt, katerega smo izvedli pri 3. tehnični seriji (Preglednica III, Slika 22), dodali še dodatne poskuse. Namen dodatnih poskusov je oceniti kateri kvadratni členi oziroma interakcije so v našem modelu resnično pomembne, ter na podlagi več poskusov ponovno postaviti model. Ker smo pri prejšnji tehnični seriji ugotovili, da na opazovan odziv (izkoristek) najbolj vplivata faktorja hitrost1 in hitrost2, smo ju kot vplivna faktorja vključili v dodatne poskuse, medtem ko smo čas1 in čas2 ohranili na srednji vrednosti (15 s oz. 80 s). Modde nam je v eksperimentalni načrt dodal 5 novih poskusov –

po 2 na vsak faktor in 1 centralni vzorec (Slika 27: vzorci 4*-006 do 4*-010). Kot faktor pa nam avtomatsko doda tudi »blok« faktor (\$Block). To je faktor, s pomočjo katerega preverjamo ali je med izvedbo prvotnih poskusov in dodatnih poskusov prišlo do pomembnih razlik v odzivih. Če je »blok« faktor majhen, neznačilen, ga iz modela lahko odstranimo (34). Mi smo ga pri modeliranju zaradi nesignifikantnosti in majhnega vpliva odstranili, kar pomeni, da ni prišlo do razlik v rezultatih med obema setoma poskusov (tretjo in četrto tehnično serijo) in da kljub časovnemu razmiku, rezultate lahko primerjamo med seboj. Do enake ugotovitve pridemo tudi, če primerjamo porazdelitev velikosti pelet za ponovljen sredinski vzorec (3*-009, 3*-010 in 4*-010) – krivulje se prilegajo ena drugi (Slika 26), izkoristek je pri vseh treh vzorcih podoben, ~ 85 %.



Slika 26: Kumulativna porazdelitev velikosti peletnih jeder: ponovljen vzorec, izdelan na srednji vrednosti parametrov 1. in 2. faze krogljenja

Krivulje se prilegajo, kar pomeni da je ponovljivost tako znotraj iste serije (3*-009 in 3*-010) kot med serijami (3. tehnična serija: 3*-009 oz. 3*-010 in 4. tehnična serija: 4*-010) dobra.

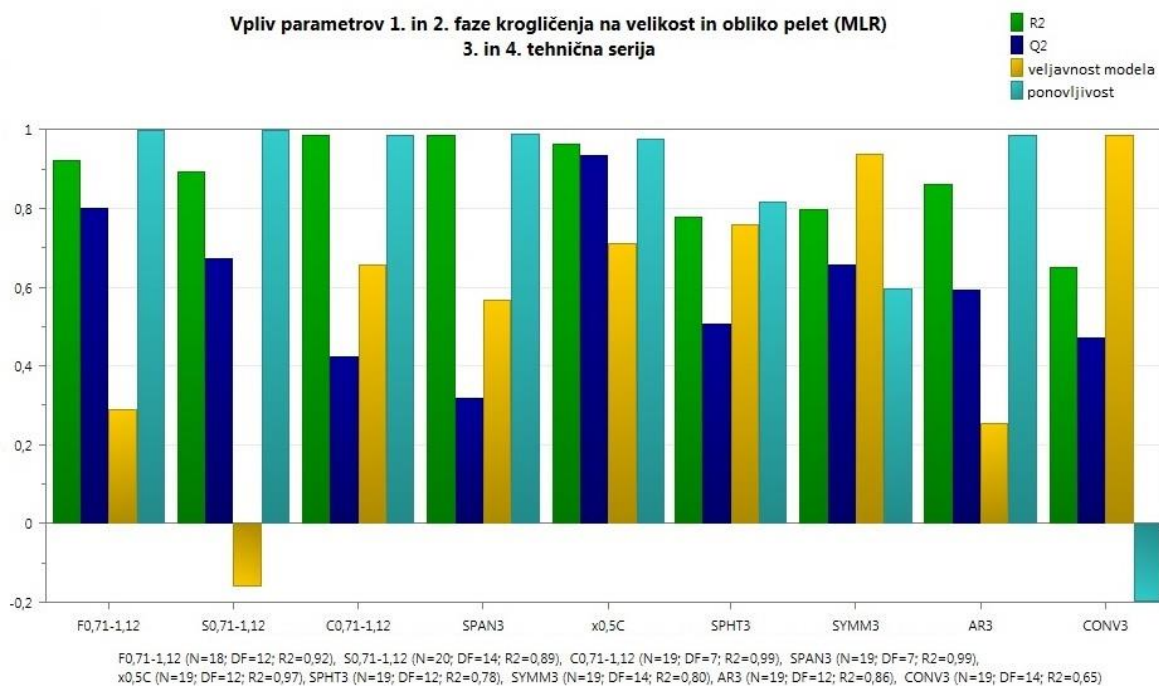
Pri modeliranju s programom Modde smo kot odziv poleg izkoristkov pri frakcioniranju in sejalni analizi, vključili tudi rezultate, ki smo jih pridobili s pomočjo dinamične slikovne analize z napravo Camsizer XT – izkoristek (C0,71-1,12), širino porazdelitve (SPAN3), 50. percentil vrednosti velikosti pelet ($x_{0,5C}$), sferičnost (SPHT3), simetrijo (SYMM3), razmerje med dolžino in širino pelete (AR3) in konveksnost (CONV3). Indeks 3 pri širini porazdelitve, sferičnosti, simetriji, razmerju med dolžino in širino ter konveksnosti pomeni, da se izmerjena vrednost nanaša (je utežena) na volumsko in ne na številčno porazdelitev delcev. Faktorji in odzivi, na podlagi katerih smo modelirali, so predstavljeni na spodnji sliki (Slika 27).

Exp Name	hitrost1	čas1	hitrost2	čas2	SBlock	F0,71-1,12	S0,71-1,12	C0,71-1,12	SPAN3	x0,5C	SPHT3	SYMM3	AR3	CONV3
3*-001	400	10	400	50	-1	92,8	86,28	85,7	0,372	851	0,868	0,925	1,269	0,99
3*-002	800	10	400	110	-1	73,28	73,42	69,94	0,505	977,1	0,89	0,934	1,180	0,992
3*-003	800	20	400	50	-1	62,63	57,4	61,36	0,623	986,4	0,888	0,933	1,182	0,991
3*-004	400	20	400	110	-1	93,34	86,15	85,13	0,394	859,8	0,878	0,93	1,252	0,991
3*-005	400	10	800	110	-1	34,74	20,08	34,94	0,934	1228,1	0,856	0,922	1,227	0,989
3*-006	800	10	800	50	-1	48,73	36,52	44,93	0,684	1125,7	0,88	0,931	1,202	0,99
3*-007	800	20	800	110	-1	3,27	5,58							
3*-008	400	20	800	50	-1	84,35	79,59	76,49	0,492	918,1	0,887	0,927	1,202	0,991
3*-009	600	15	600	80	-1	88,82	86,3	82,05	0,422	877,1	0,907	0,941	1,17	0,993
3*-010	600	15	600	80	-1	87,92	84,38	84,22	0,411	885,9	0,914	0,943	1,164	0,994
3*-011	600	15	500	80	-1	89,8	86,64	81,34	0,416	844,4	0,905	0,939	1,185	0,993
3*-012	550	15	650	90	-1		79,38	86,41	0,392	917,4	0,949	0,946	1,192	0,994
4*-001	500	15	550	70	1	83,83	79,26	79,98	0,455	907,9	0,896	0,934	1,195	0,992
4*-002	500	15	500	90	1	86,2	85,27	82,43	0,431	904,7	0,928	0,935	1,195	0,993
4*-006	800	15	600	80	1	81,3	76,94	76,22	0,492	915	0,899	0,935	1,17	0,992
4*-007	600	15	400	80	1	95,75	85,7	87,11	0,346	829,1	0,901	0,938	1,247	0,993
4*-008	600	15	800	80	1	85,18	80,54	74,93	0,507	933,2	0,897	0,934	1,178	0,993
4*-009	400	15	600	80	1	94,54	89,2	88,26	0,373	887,3	0,901	0,937	1,211	0,993
4*-010	600	15	600	80	1	87,79	84,39	81,65	0,434	889,5	0,912	0,943	1,175	0,994
4*-011	500	15	500	90	1		85,22	79,99	0,454	876,5	0,947	0,943	1,192	0,997

Slika 27: Vneseni podatki 3. in 4. tehnične serije, na podlagi katerih smo modelirali.

Vse ostale spremenljivke smo imeli konstantne - hitrost polža 80 rpm, matrica 0,8 mm, masa na tehtnici 3 kg, 3. faza kroglíčenja 400 rpm, 30 s in 4. faza 200 rpm, 15 s. Indeksa 1 (hitrost1, čas1) oziroma 2 (hitrost2, čas2) se nanašata na fazo kroglíčenja (1. oz. 2. faza), indeks 3 (SPAN3, SPHT3, SYMM3, AR3, CONV3) pa na volumsko porazdelitev delcev. Siva polja pomenijo, da nismo imeli odziva (pri 3*-007 so bili aglomerati preveliki in jih nismo izmerili s Camsizerjem, pri 3*-012 in 4*-011 pelet nismo frakcionirali).

Slika 28 prikazuje pregled parametrov ustreznosti regresijskega modela po tem, ko smo ga očistili neznačilnih vplivov. Z izjemo odziva C0,71-1,12 in SPAN3 so razlike med R^2 in Q^2 manjše od 0,3 in vrednosti Q^2 večje od 0,5, kar pomeni da je prilegajne modela dobro in da lahko s pomočjo modela tudi uspešno napovemo odzive ($Q^2 > 0,5$). Veljavnost modela je ustrezna ($> 0,25$) za vse odzive, razen za S0,71-1,12. Prav tako je ponovljivost ustrezna ($> 0,5$) za vse odzive, z izjemo konveksnosti. Glede na parametre ustreznosti regresijskih modelov torej lahko trdimo, da so modeli za F0,71-1,12, x0,5C, SPHT3, SYMM3 in AR3 zelo dobri in jih lahko uporabimo za napovedovanje.

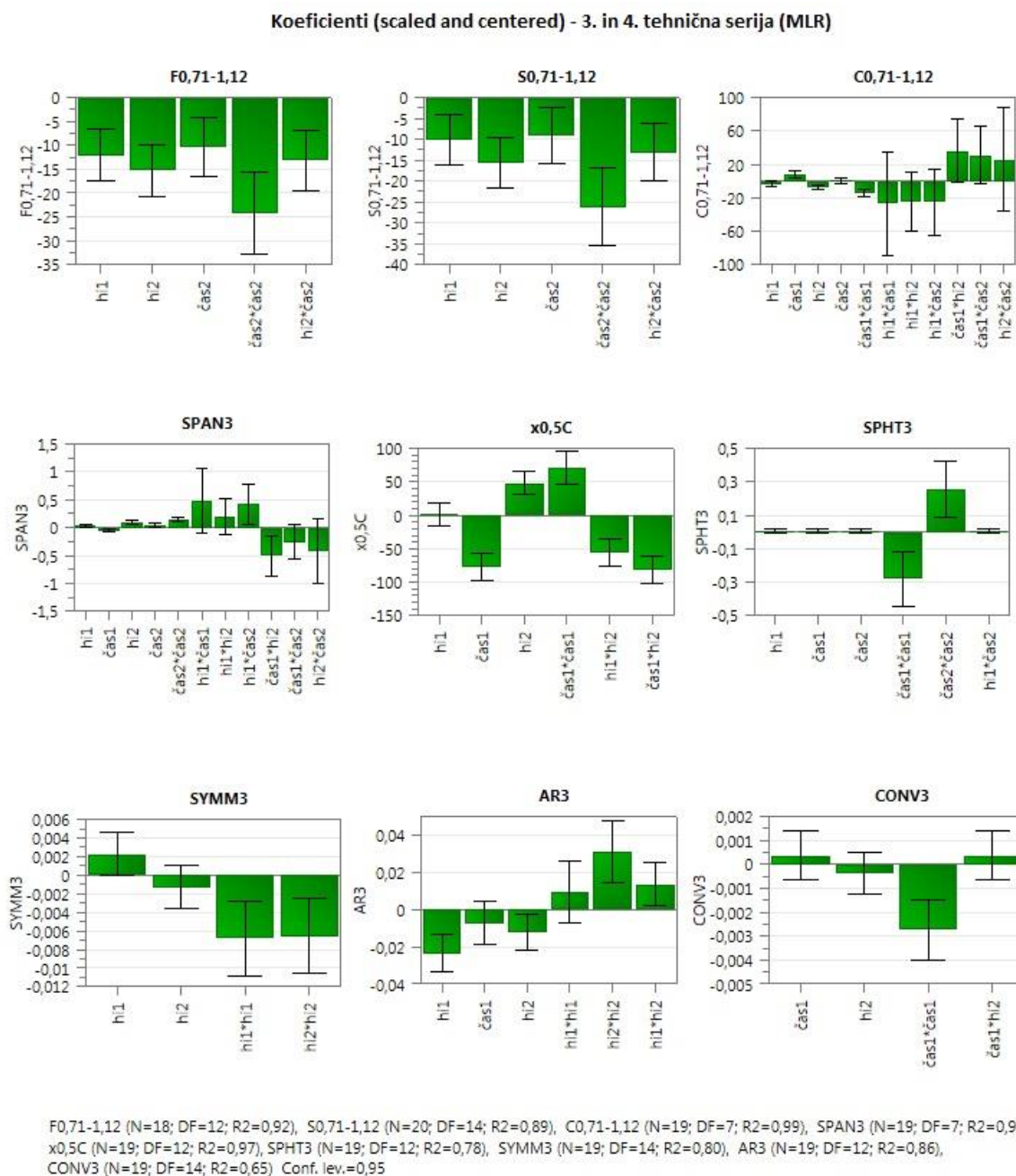


Slika 28: Grafični prikaz parametrov (sposobnost prileganja, napovedovanja, veljavnosti ter ponovljivosti) za oceno ustreznosti regresijskega modela, 3. in 4. tehnična serija

4.4.1 Izkoristek (pelete velikosti 0,71 – 1,12 mm)

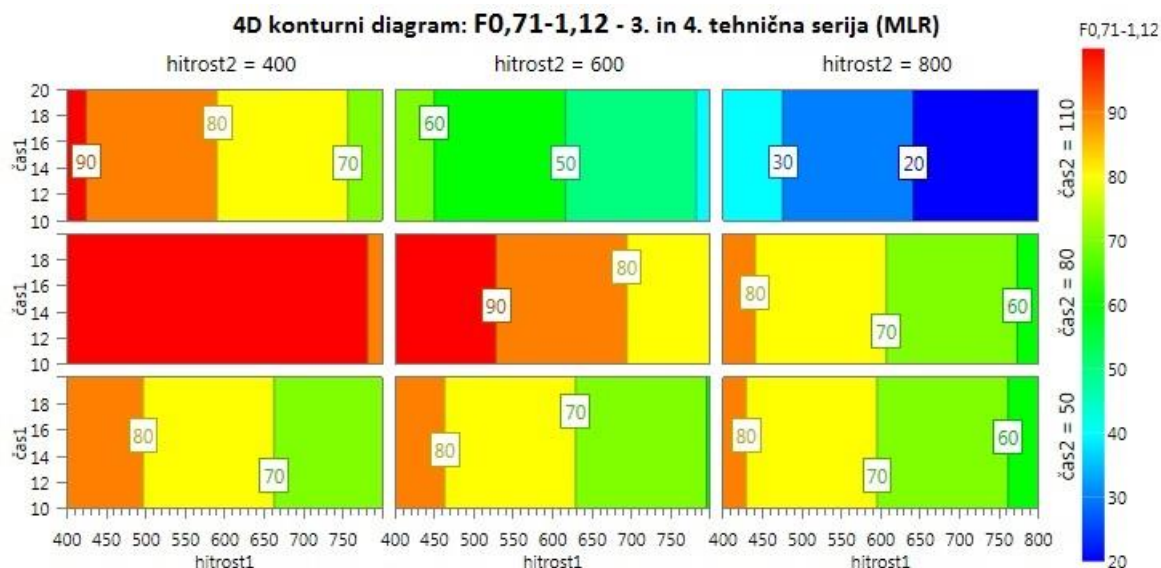
Slika 29 predstavlja grafični prikaz regresijskih koeficientov procesnih parametrov (vpliv faktorjev, interakcij in kvadratov faktorjev). Če se osredotočimo na **izkoristke** in izključimo izkoristek, določen s Camsizerjem (slab model, parameter ustreznosti napovedovanja Q^2 je prenizek), lahko vidimo da imajo faktorji ne glede na metodo določanja izkoristka (frakcioniranje ali sejalna analiza) podoben vpliv. Vsi faktorji negativno vplivajo na izkoristek, pri čemer ima največji vpliv hitrost vrtenja sferonizatorske plošče v 2. fazi krogliččenja, nekoliko manjši vpliv ima hitrost plošče v 1. fazi krogliččenja in čas 2. faze krogliččenja. Kot smo ugotovili že pri 3. tehnični seriji, čas1 nima signifikantnega vpliva na izkoristek (model se je ob izključitvi tega faktorja značilno izboljšal). Še bolj nazorno lahko opisan vpliv faktorjev na izkoristek razberemo s pomočjo konturnih diagramov (Slika 30). Iz grafov lahko razberemo, da čas1 ne vpliva na izkoristek (vrednosti izkoristka so preko celotnega razpona časa1 enake, vkolikor so konstantni drugi faktorji), pri vseh ostalih faktorjih pa z višanjem njihovih vrednosti dobimo nižji izkoristek – najnižji je v desnem zgornjem diagramu, kjer so vsi preučevani faktorji na najvišjih vrednostih. Razberemo lahko tudi to, da ima na izkoristek največji vpliv hitrost2, zlasti ob daljših časih2 – pri času2 110 s se namreč vrednosti izkoristka gibljejo med 20 in 90 %, če spreminjamo zgolj hitrost2 (400

– 800 rpm). Najvišje izkoristke nam prikazuje rdeče-oranžno obarvan del diagrama (izkoristki nad 90 %) – optimalen izkoristek naj bi glede na predviden model dobili pri nižjih vrednostih hitrosti1, zlasti pa hitrosti2 in srednji vrednosti časa2.



Slika 29: Grafični prikaz vpliva izbranih faktorjev (parametrov 1. in 2. faze kroglíčenja) na spremljane odzive (proučevane lastnosti pelet)

Spremljani odzivi so izkoristek pri frakcioniranju (F0,71-1,12), pri sejalni analizi (S0,71-1,12) in pri meritvi s Camsizerjem (C0,71-1,12), širina distribucije (SPAN3), mediana velikosti pelet ($x_{0,5C}$) ter parametri oblike, ki smo jih dobili pri meritvi pelet s Camsizerjem – sferičnost (SPHT3), simetrija (SYMM3), razmerje med dolžino in širino pelete (AR3) in konveksnost (CONV3).



Slika 30: 4D konturni diagram, ki napoveduje vpliv proučevanih faktorjev na izkoristek po metodi frakcioniranja

Na grafih je na abscisi predstavljen faktor hitrost1, na ordinati faktor čas1, po stolpcih so predstavljene različne hitrosti2 in po vrsticah različni časi2. Z barvami (legenda na desni strani) in številkami so označeni odzivi (izkoristek dobljen pri frakcioniranju) pri posameznih kombinacijah faktorjev.

Izmed interakcij in kvadratov na izkoristek značilno vpliva zgolj interakcija med časom2 in hitrostjo2 in kvadrat časa2. To pomeni da vpliv časa2 v nasprotju s hitrostjo1 ali hitrostjo2 ni linearen. Slika 33 prikazuje vpliv interakcije med hitrostjo2 in časom2 na izkoristek. S spreminjanjem časa2 iz nižje proti višji vrednosti, dobimo manjši izkoristek če je hitrost2 višja in višji izkoristek ob nižji hitrosti2. Optimalen čas2, ki daje najvišji izkoristek, je na sredini proučevanega območja (70 – 90 s).

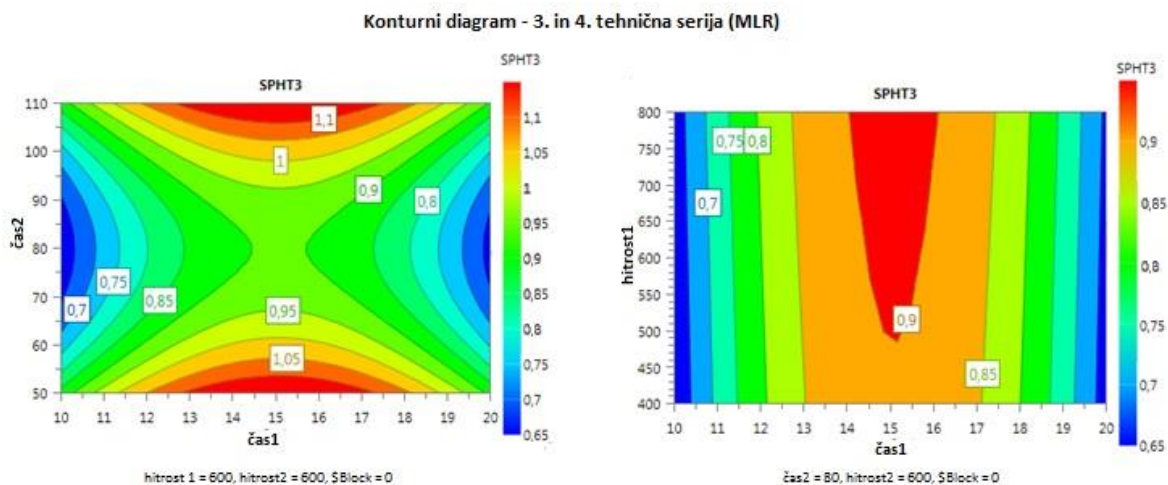
4.4.2 Sferičnost pelet

Glede na postavljen model (Slika 28, Slika 29) izmed proučevanih faktorjev na **sferičnost (SPHT3)** vplivata predvsem kvadrata časov. Regresijski koeficienti časa1, časa2, hitrosti1 in interakcije med hitrostjo1 in časom2 so zelo nizki in hkrati manjši od intervala zaupanja (95 %), kar pomeni, da je njihov vpliv na sferičnost nesignifikanten. V modelu jih vključimo zgolj zato, ker značilno izboljšajo model oziroma, ko posamezna faktorja morata biti prisotna zaradi velikega vpliva kvadratov časov.

Slika 31 prikazuje vpliv proučevanih faktorjev na sferičnost. Ob ohranitvi hitrosti kroglčenja na srednji vrednosti (600 rpm, levi konturni diagram), naj bi optimalno sferičnost (čim bližje 1 oz. nad 0,92) dobili pri srednjih vrednostih časa1 (okoli 15 s), medtem ko ima

čas2 glede na predstavljen konturni diagram manjši vpliv. Prikazuje sicer, da naj bi pri srednji vrednosti časa2 bila sferičnost najnižja, višja pa pri nižji ali višji vrednosti. A pri tem je potrebno biti pozoren tudi na napako modela – intervali zaupanja so precej široki v primerjavi z regresijskimi koeficienti in zato na spodnjih diagramih dobimo tudi vrednosti, višje od 1. Opazimo pa lahko, da je sferičnost pri srednjih vrednostih časa1 optimalna preko celotnega razpona časa 2 (svetlo zelene ali oranžno-rdeče barve, sferičnost višja od 0,9). Iz desnega konturnega diagrama lahko razberemo, da ima na sferičnost manjši vpliv tudi hitrost1 in sicer je sferičnost nekoliko višja pri višji hitrosti sferonizacije. Je pa ta vpliv v primerjavi s časovnim vplivom zanemarljiv.

Pričakovano je, da daljši čas krogliččenja pomeni večjo sferičnost, kajti v daljšem času so pelete deležne več trkov (in več sil), pod vplivom katerih se oblikujejo do bolj sferičnih delcev. Prav tako ima pomembno, a manjšo vlogo tudi hitrost vrtenja sferonizatorske plošče – ob manjši hitrosti vrtenja se namreč ekstrudat manj zgosti, na nastajajoče pelete delujejo manjše sile in posledično lahko dobimo manj sferične pelete (9, 33, 35). A na splošno lahko trdimo, da so naše pelete ustrezne sferičnosti, kar jim omogoča MCC kot pomožna snov (22, 36).



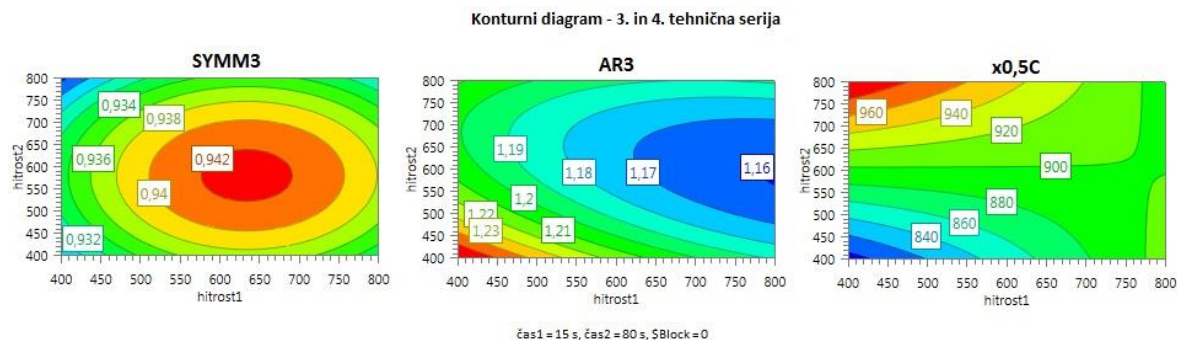
Slika 31: Konturna diagrama, ki napovedujeta vpliv proučevanih faktorjev (čas1, čas2, hitrost1) na sferičnost pelet

Levo – vpliv časa1 in časa2 na sferičnost pelet (pri konstantni hitrosti1 in hitrosti2 = 600 rpm)

Desno – vpliv časa1 in hitrosti1 na sferičnost pelet (pri konstantnem času2 = 80 s in konstantni hitrosti2 = 600 rpm)

4.4.3 Simetrija pelet

Na **simetrijo (SYMM3)** pelet vplivajo hitrosti in kvadrati hitrosti krogličanja prvih dveh faz (Slika 29). Velik vpliv imata predvsem kvadratna koeficienta hitrosti in sicer z višanjem hitrosti dobimo manj simetrične pelete (regresijska koeficienta kvadratnih členov sta negativna). Pri večjih hitrostih na pelete delujejo večje sile, ki preoblikujejo delce – dobimo pelete, ki imajo nekoliko več lokalnih nepravilnosti zaradi koalescence večjih pelet in manjših delcev, kot so razne izbokline oziroma hrapave površine, v primerjavi s peletami, na katere delujejo nekoliko nižje sile (nižja hitrost vrtenja sferonizatorske plošče). V literaturi sicer navajajo, da višja hitrost sferonizacije pomeni manj lokalnih nepravilnosti, bolj gladko površino pelet ter višjo vrednost simetrije, a naš model predpostavlja optimalno vrednost simetrije nekje pri srednjih vrednostih preizkušanih hitrosti krogličanja (Slika 32) (3, 37).



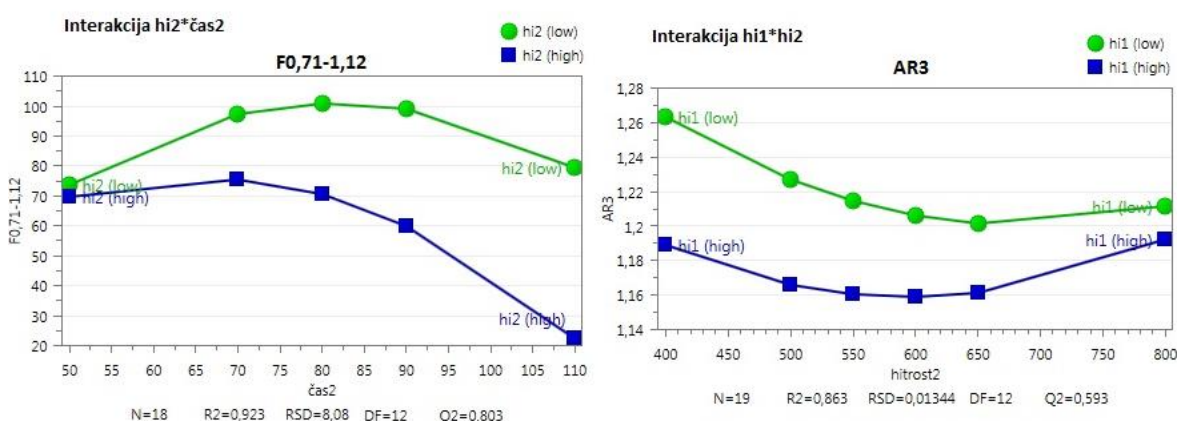
Slika 32: Konturni diagrami, ki napovedujejo vpliv hitrosti 1. in 2. faze krogličanja na simetrijo (SYMM3), razmerje med dolžino in širino (AR3) in mediano velikosti pelet ($x_{0,5C}$)
Ostala faktorja sta na srednjih nivojih – č_{as1} = 15 s, č_{as2} = 80 s.

4.4.4 Razmerje med dolžino in širino (»aspect ratio«) pelet

Razmerje med dolžino in širino pelete (**AR3**) je glede na postavljen model odvisno od hitrosti 1. in 2. faze sferonizacije, ter časa 1. faze sferonizacije (Slika 29). Posamezni faktorji nižajo AR, medtem ko sta faktorja hitrosti vključena tudi v interakcijah, ki razmerje višajo – v povprečju vpliv interakcij oz. kvadratov hitrosti prevladuje in negativno vpliva na AR (ga viša - slabši AR). Slika 33 - desno prikazuje vpliv interakcije med hitrostjo1 in hitrostjo2 na AR – nižji AR imamo ob višji hitrosti1, ne glede na vrednosti hitrosti2 (najnižje vrednosti pri srednjih vrednostih hitrosti2). Podobno lahko razberemo tudi iz konturnega diagrama (Slika 32), ki prikazuje, da je razmerje med dolžino in širino pelete optimalno (čim nižje) pri višjih hitrostih 1. faze in srednjih vrednostih parametra hitrosti 2. faze. Naše ugotovitve se skladajo z ugotovitvami drugih raziskovalcev, ki prav tako trdijo, da na AR najbolj vpliva

(začetna) hitrost vrtenja sferonizatorske plošče. Ta je namreč zelo pomembna, da se ekstrudati razlomijo in nato uspešno krogličijo. Višja hitrost1 vrtenja sferonizatorske plošče omogoča večji vnos energije v material (ekstrudat), kar povzroči več lomljenja ekstrudatov in oblikovanja kratkih valjev, ki se plastično deformirajo do pelet (38). Na splošno je AR pri naših vzorcih porazdeljen v dokaj ozkem območju, ne glede na nastavljene parametre – med 1,164 in 1,269.

Interakcije - 3. in 4. tehnična serija (MLR)



Slika 33: Grafični prikaz vpliva interakcij na izkoristek pri frakcioniranju in AR pelet

Levo - vpliv interakcije med hitrostjo2 in časom2 na izkoristek pri frakcioniranju – zelena črta prikazuje vpliv časa2 pri nižji hitrosti2 (400 rpm), modra pa pri višji (800 rpm); desno – vpliv interakcije med hitrostjo1 in hitrostjo2 na razmerje med dolžino in širino pelet – zelena črta prikazuje vpliv hitrosti2 pri nižji hitrosti1 (400 rpm), modra pa pri višji (800 rpm).

4.4.5 Srednja vrednost velikosti pelet

Na srednjo vrednost velikosti pelet ($x_{0,5C}$) značilno vplivata faktorja čas1 (jo manjša) in hitrost2 (jo večja), ter kvadrat časa1, ter interakciji med obema hitrostma in med časom1 ter hitrostjo2 (Slika 29). Predviden model za odziv $x_{0,5C}$ je zelo dober, zato ga lahko uporabimo za napovedovanje. Večje pelete dobimo pri višjih hitrostih vrtenja sferonizatorske plošče v 2. fazi krogličanja (Slika 32), kar verjetno lahko pripišemo procesu aglomeracije pri višjih hitrostih (33). V resnici parameter ($x_{0,5C}$) kot odziv ni zelo pomemben. Veliko pomembnejši je izkoristek, ki mora biti zadovoljivo visok ($\geq 90\%$), na kar seveda vpliva tudi mediana velikosti pelet. Iz mediane velikosti pelet dobimo vsaj približen občutek kako velike so naše pelete.

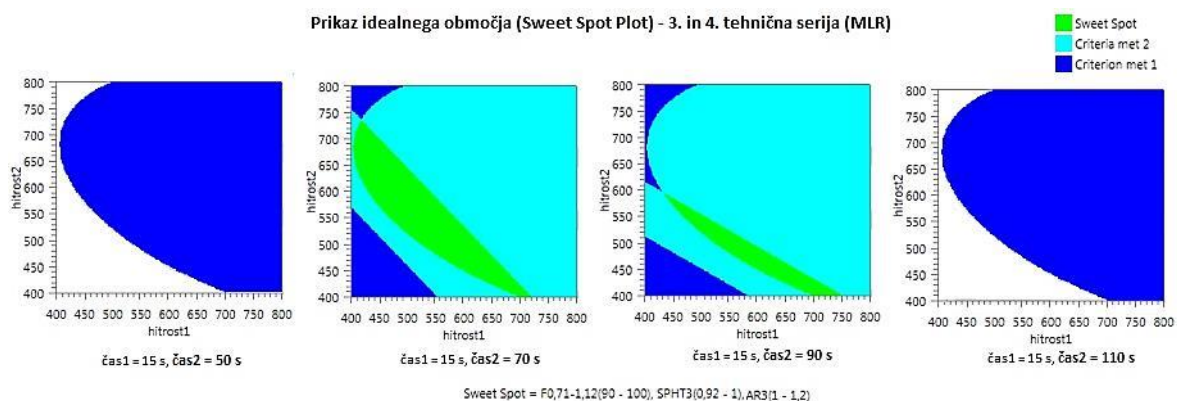
4.4.6 Konveksnost pelet

Ker nimamo dobrih modelov za širino distribucije in konveksnost, si z njimi ne moremo pomagati pri napovedovanju. Lahko pa na splošno, glede na rezultate meritev, trdimo, da se vrednosti **konveksnosti (CONV3)** gibljejo v zelo ozkem območju (0,989 – 0,997), s povprečjem 0,993. To pomeni, da smo z našim procesom dobili pelete gladkih površin ne glede na postavljene parametre kroglitčenja. Menimo, da je bistvenega pomena pri tem formulacija, bolj natančno MCC kot pomožna snov. Ta je zlati standard pri tehnologiji iztiskanja in kroglitčenja in je odgovorna tudi za gladke površine – že dobljen ekstrudat je dobre kakovosti (nima nazobčanih površin), posledično dobimo tudi pelete z visoko vrednostjo konveksnosti (z gladkimi površinami) (22, 36).

4.4.7 Širina porazdelitve velikosti pelet

Vrednosti **širin porazdelitev (SPAN3)** posameznih vzorcev pelet se značilno razlikujejo (vrednosti med 0,346 in 0,934), pri čemer SPAN vrednosti lepo korelirajo z izkoristkom. Manjša kot je vrednost SPAN, torej ožja kot je distribucija, višji je izkoristek. Večina vrednosti se giblje med 0,3 in 0,5. Glede na literaturne podatke pomeni SPAN vrednost manj kot 1,5 ozko distribucijo, ki nam omogoča enakomeren nanos obloge na peletna jedra in ne povzroča segregacije (35). Vsi naši vzorci, izmerjeni s Camsizerjem, imajo torej primerno ozko distribucijo velikosti pelet.

4.4.8 Parameterski prostor, ki nam da pelete želenih lastnosti



Slika 34: Prikaz idealnega območja postavljenega modela

Prikazani so 4 grafi, ki se razlikujejo v času2, čas1 je pri vseh konstanten (15 s), na abscisi je hitrost1 in na ordinati hitrost2. Parameterski prostor, ki nam da pelete ustreznih lastnosti, smo določili s pogoji $F_{0,71-1,12} = 90 - 100\%$, $SPTH3 = 0,92 - 1$ in $AR3 = 1 - 1,12$. Zelena barva prikazuje odzive, ki zadostijo vsem 3 kriterijem, svetlo modra pomeni da vsi, razen enega odziva zadostijo kriterijem in temno modra, da odzivi zadostijo le enem kriteriju.

S pomočjo postavljenih modelov odgovornih površin želimo ovrednotiti parametrski prostor, ki nam da pelete zelenih lastnosti. Kriteriji, katerim želimo zadostiti, so visok izkoristek ($\geq 90\%$), in ustrezna oblika pelet. Meje optimalnega parametrskega prostora oblike pelet smo definirali kot $AR \leq 1,2$ in sferičnost $\geq 0,92$.

Čim višji izkoristek je bistvenega pomena za zmanjšanje izgub in posledično večji prihranek, pelete podobnih velikosti in oblik pa so ključnega pomena za nadaljne procese oblaganja (zlasti pomembna je ustrezna sferičnost – enakomeren nanos obloge) in polnjenja v kapsule, ter ponovljivega sproščanja učinkovine iz farmacevtske oblike (39).

Meja $\leq 1,2$ za AR je splošno prepoznana kot ustrezna - da pelete zadovoljive oblike, ki se dajo enostavno polniti v kapsule, vkolikor nimajo velikih nepravilnosti na površini (40). Opozoriti je potrebno, da parameter AR opisuje le »podaljšanje« delca, ne razlikuje pa med obliko kroga in kvadrata. Zato je njegova uporaba omejena in smo kot dodatni kriterij vključili tudi ustrezno sferičnost (36).

Slika 34 prikazuje v katerem območju, glede na postavljene modele odzivov, dobimo ustrezne pelete. Čas1 smo pri tem fiksirali na 15 s, kajti na odziv ne vpliva bistveno, ostale faktorje smo spreminjali. Abscisna os predstavlja spremembo hitrosti1, ordinatna os spremembo hitrosti2, stolpci pa spremembo časa2 (od leve proti desni: 50/70/90/110 s). Barve, prikazane na grafih, predstavljajo število zadoščenim kriterijem: zelena barva pomeni, da je zadoščeno vsem trem kriterijem (ustrezni $F0,71-1,12$, $SPTH3$ in $AR3$), svetlo modra, da je zadoščeno dvema kriterijema in temno modra, da je zadoščeno enemu od kriterijev. Pomembno je, da imamo za vse tri vključene odzive dobre modele, ki jih lahko uporabimo za napovedovanje (Slika 28). Iz grafov razberemo, da pri dolgih (110 s) in kratkih (50 s) časih 2. faze sferonizacije, ne dobimo optimalnih pelet, glede na zelene kriterije, ne glede na hitrost vrtenja sferonizatorske plošče. Če pa nastavimo čas 2. faze sferonizacije na srednje vrednosti (na 70 – 90 s), dobimo pri določenih vrednostih spremenljivk pelete zelenih lastnosti (zeleno območje). Glede na model, postavljen na podlagi algoritma MLR, je optimalen parametrski prostor omejen na dokaj ozko območje – če je hitrost1 nizka (400 rpm), mora biti hitrost2 višja (600 – 750 rpm), pri času1 15 s in času2 70s, medtem ko je pri višji hitrosti1 (600 – 700 rpm), potrebna nižja hitrost2 (400 – 500 rpm). Če čas2 podaljšamo za 20 s (na 90 s), je to območje še ožje (manjša zelena površina na 3. diagramu zgornje slike (Slika 34), v primerjavi z zelenim območjem 2. diagrama).

4.5 »Scale-down« krogliččenja

V poglavju 1.3.1 smo predstavili način, na podlagi katerega bi se lahko lotili prenosa tehnologije krogliččenja na proizvodni nivo (»scale-up«). Ker smo vzorce v laboratoriju v procesu razvoja formulacije izdelovali le pri eni hitrosti in času krogliččenja (1000 rpm, 120 s), smo se odločili, da bomo naredili obraten poskus – prenos tehnologije krogliččenja iz proizvodnega na laboratorijski nivo (»scale-down«). Preračunali smo parametre, ki nam bi glede na predpostavke, predstavljene v uvodu, morali dati pelete podobnih velikosti in oblike (Preglednica V). Podatki, ki smo jih pri tem upoštevali so premer sferonizatorskih plošč – v laboratoriju 12 cm (R_1) in v proizvodnji 30 cm (R_2), ter hitrosti in časi krogliččenja v proizvodnji. Faktor povečave, glede na katerega smo parametre ustrezno preračunali ima vrednost 2,5 ($F = R_2 / R_1 = 30 / 12 = 2,5$). Kot smo že omenili, 4. faza sferonizacije predstavlja zgolj izmet pelet iz sferonizatorja, zato je nismo računali (v laboratoriju s pritiskom na ročico pride do izmeta pelet iz sferonizatorja). Opozoriti moramo, da to ni bil pravi »scale-down«, kajti ekstruzije nismo izvajali na matrici z enako velikostjo odprtin - na proizvodnem nivoju 0,8 mm, na laboratorijskem pa 0,9 mm. Za to razliko smo se odločili zato, ker smo že predhodno ugotovili, da dobimo pelete primerljivih velikosti zgolj če uporabimo na proizvodnem nivoju matrico za razred nižjega velikostnega razreda.

Parametri, pri katerih smo izdelali vzorec 023X na laboratorijskem nivoju, so: 480 g, 1250 rpm 42 s in nato še 12 s na 1000 rpm.

Preglednica V: Načrt »scale-down« procesa krogliččenja pelet

Glede na vzorec 4*-011, ki smo ga izdelali v proizvodnji, smo preračunali ustrezne parametre za izdelavo vzorca na laboratorijskem nivoju (023X).

	Proizvodnja (4*-011)	Laboratorij (023X)
Masa	3000 g	480 g
1. faza	500 rpm / 15 s	1250 rpm / 6 s
2. faza	500 rpm / 90 s	1250 rpm / 36 s
3. faza	400 rpm / 30 s	1000 rpm / 12 s
4. faza	200 rpm / 15 s	/

Slika 35 prikazuje porazdelitev velikosti peletnih jeder. Vidimo, da ima laboratorijski vzorec 023X malo večja peletna jedra ($x_{0,5} \approx 930 \mu\text{m}$) kot v proizvodnji izdelan vzorec 4*-011 ($x_{0,5} \approx 880 \mu\text{m}$) (Preglednica VI). Menimo, da je to posledica različnega začetka krogliččenja pelet – v proizvodnji ekstrudat pade na predhodno vrtečo sferonizatorsko ploščo, medtem ko v laboratoriju to ni mogoče (najprej stresemo ekstrudat v sferonizator, pokrijemo obod sferonizatorja s pokrovom (zaščitno ploščo) in šele nato vključimo vrtenje sferonizatorske

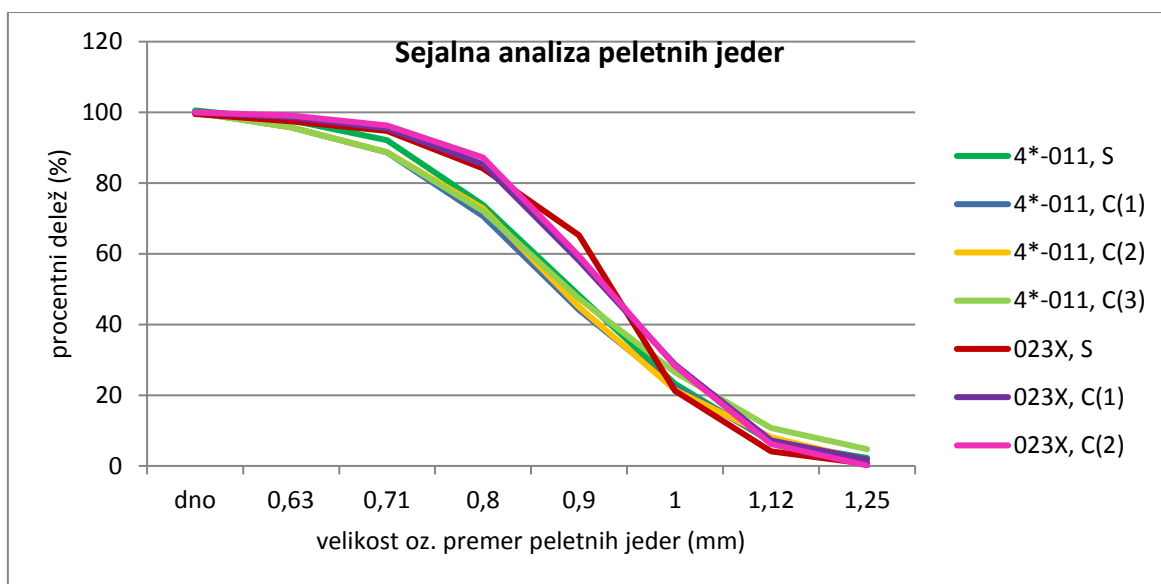
plošče). Razumljivo pridobi ekstrudat več hitrosti oziroma energije za preoblikovanje, če pade na vrtečo ploščo in morda je v tem razlog, da so pelete 4*-011 nekoliko manjše kot 023X. Večji izkoristek ($023X \approx 90\%$ in $4*-011 \approx 80\%$) in ožjo širino distribucije (SPAN vrednost: $023X \approx 0,339$ in $4*-011 \approx 0,454$) nam da na laboratorijskem nivoju izdelan vzorec (Preglednica VI). Delež prevelikih oziroma premajhnih pelet je enakomerno porazdeljen ($023X$: 4% pelet $< 0,71\text{ mm}$ in 6% $> 1,12\text{ mm}$ in $4*-011$: 11% pelet $< 0,71\text{ mm}$ in 9% $> 1,12\text{ mm}$). So pa pelete izdelane na proizvodnem nivoju malenkost bolj sferične, simetrične in imajo bolj gladko površino (višjo vrednost parametra konveksnosti) kot pelete izdelane v laboratoriju – a razlike so zgolj minimalne. Verjetno lahko to pripišemo razlikam v iztiskanju in krogličanju glede na nivo izdelave pelet (laboratorijski ali proizvodni nivo). Na proizvodnem nivoju imamo dvovijačni ekstrudor, ki granulati oziroma nastajajoči iztiskanec bolj zgosti kot na laboratorijskem nivoju uporabljen enovijačni ekstrudor. Poleg tega, kot že omenjeno, je pomembna tudi razlika v začetku procesa krogličanja – na proizvodnem nivoju ekstrudat oziroma nastajajoče pelete dobijo več energije ob padcu na predhodno vrtečo ploščo in se zato lažje preoblikujejo do bolj sferičnih, simetričnih pelet z gladkimi površinami.

Preglednica VI: Lastnosti oblike in velikosti peletnih jeder 4*-011 in 023X, izmerjene s Camsizerjem

Indeks 3 pomeni volumsko distribucijo velikosti, SPAN – širina distribucije, $C_{0,71-1,12}$ – izkoristek, $x_{0,5}$ – srednjo vrednost velikosti peletnih jeder, SPHT - sferičnost, SYMM – simetrija, AR – aspect ratio, CONV - konveksnost

	Proizvodnja			Laboratorij	
Vzorec	4*-011, C(1)	4*-011, C(2)	4*-011, C(3)	023X, C(1)	023X, C(1)
SPAN3	0,441	0,442	0,480	0,351	0,327
$C_{0,71-1,12}(\%)$	81,36	80,64	77,98	88,36	90,05
$x_{0,5}(\mu\text{m})$	878,0	881,8	889,0	927,4	930,2
SPHT3	0,951	0,949	0,941	0,936	0,934
SYMM3	0,946	0,945	0,939	0,934	0,932
AR3	1,192	1,193	1,190	1,181	1,183
CONV3	0,998	0,997	0,996	0,995	0,995

Spodnji graf kumulativne porazdelitve velikosti peletnih jeder (Slika 35) nakazuje, da nam tako sejalna analiza (indeks S), kot rezultati, pridobljeni z optično metodo (Camsizer – indeks C), dajo zelo podobne rezultate. S ponovitvijo meritev istega vzorca na Camsizerju smo potrdili tudi ponovljivost optične metode – meritve 4*-011, C(1), C(2) in C(3) se prekrivajo, prav tako meritvi 023X, C(1) in C(2). Ponovljivost metode lahko potrdimo tudi ob pregledu rezultatov oblike peletnih jeder, ki so predstavljeni v zgornji preglednici (Preglednica VI) – rezultati ponovitev meritev istega vzorca so med seboj primerljivi.

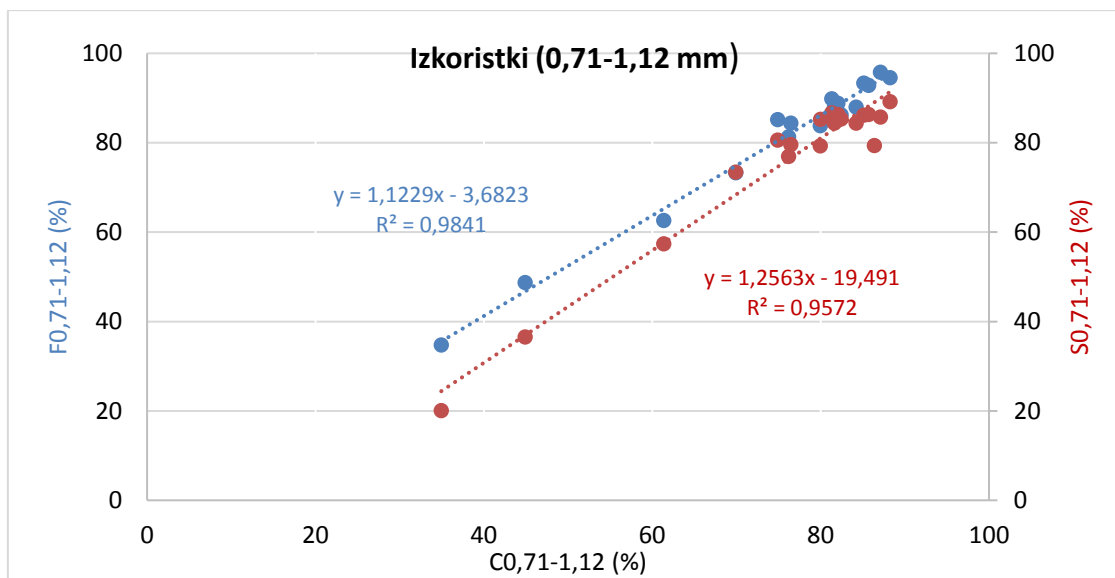


Slika 35: Kumulativna porazdelitev velikosti peletnih jeter, primerjava med vzorcema izdelanima v proizvodnji (4*-011) oz. v laboratoriju (023X), parametri poračunani glede na princip »scale-up-a« (faktor povečave F)

Indeks S pomeni rezultate, ki se nanašajo na sejalno analizo, C pa na Camsizer. Naredili smo več ponovitev meritev vzorca - oznake (1), (2), (3).

4.6 Primerljivost metod določanja velikosti pelet in doprinos optične metode

Kot smo ugotavljali že tekom celotne magistrske naloge, nam različne metode določanja izkoristka – analiza velikosti pelet s Camsizerjem, s sejalno analizo ali s frakcioniranjem – dajo nekoliko različne rezultate. Pri tem se rezultati frakcioniranja (F0,71-1,12) in optične metode (C0,71-1,12) med seboj ujemajo bolj ($R^2 = 0,9841$) kot rezultati, pridobljeni s sejalno analizo (Slika 36). Razlog nekoliko manjšega ujemanja ($R^2 = 0,9572$) med C0,71-1,12 in S0,71-1,12 je verjetno v samem načinu izvajanja meritev. Camsizer izmeri velikost vsake pelete posebej (glede na slike pelet tekom meritve), medtem ko pri sejalni analizi lahko pride do manjšega odstopanja od resničnih velikosti pelet, zlasti na račun prepolnih sit (pelete se lahko zataknejo v mreži sit in preprečijo prehod drugim peletam). Zato lahko trdimo, da so rezultati velikosti pelet, pridobljeni s Camsizerjem, zaradi boljše disperzije delcev, bolj zanesljiv.



Slika 36: Ujemanje izkoristkov, glede na metodo določanja

Z modro barvo je prikazano ujemanje med izkoristkoma dobljenima s frakcioniranjem (FO,71-1,12) in Camsizerjem (CO,71-1,12), ter pripadajoča enačba regresijske premice in koeficient korelacije (R^2). Z rdečo barvo pa je prikazano ujemanje med izkoristkoma dobljenima s sejnalno analizo (SO,71-1,12) in Camsizerjem.

Velik doprinos optične metode v primerjavi s sejnalno analizo je zlasti v tem, da Camsizer izmeri (posname) vsako peleto posebej in dobimo veliko natančnejše informacije o velikosti in obliki pelet (nismo omejeni zgolj z razredi velikosti sit, uporabljenih pri sejalni analizi). Pri Camsizerju lahko ustrezne velikostne razrede izberemo naknadno, hkrati so lahko ožji. Paramateri oblike, ki jih lahko ovrednoti optična metoda, predstavljajo velik doprinos k analizi pelet, saj so zelo pomembni za nadaljne procese obdelave pelet – oblaganje in polnjenje v kapsule.

Prednost metode je tudi v hitrosti analize – pelete naprava sproti analizira in rezultati so nam na voljo takoj (1 minuta ali manj), medtem ko sejalna analiza traja precej daljši čas (10 minut zgolj stresanje, zraven je potrebno prišteti še tehtanja, praznjenje in čiščenje sit, obdelavo rezultatov). Kot smo že omenili je resolucija višja kot pri sejalni analizi, metoda pa ima tudi odlično ponovljivost (Slika 35 – glej razlago pod sliko).

5 SKLEP

Namen magistrske naloge je bil na podlagi eksperimentalnega načrta, s pomočjo spreminjanja različnih parametrov krogliččenja (hitrost in čas 1. ter 2. faze sferonizacije), oceniti vpliv parametrov na velikost in obliko pelet izdelanih v proizvodnji, ter določiti optimalni parameterski prostor za izdelavo pelet ustreznih velikosti in oblike (izkoristek $\geq 0,9$, $AR \leq 1,2$ in sferičnost $\geq 0,92$).

Najprej smo tehnološki postopek prenesli iz laboratorijskega na proizvodni nivo. Pri tem smo ugotovili, da je potrebno za pelete ustreznih lastnosti ohraniti količino granulacijske tekočine – vode (34,67 % glede na suho snov oz. konstantno razmerje glede na MCC). Z ekstruzijo je potrebno začeti čim prej po zaključenem granuliranju in pri tem skrbeti za konstantno napolnjenost ekstrudorja. Hitrost polža ima znotraj testiranih parametrov (60 – 100 rpm) manjši vpliv. Pomembno pa na velikost pelet in posledično izkoristek vpliva velikost odprtin na matrici – ugotovili smo, da potrebujemo v proizvodnji manjši premer odprtin na matrici za ustrezno (primerljivo laboratorijskemu nivoju) velike pelete (0,8 mm, na laboratorijskem nivoju 0,9 mm). Masa ekstrudata, ki se na proizvodnem nivoju krogličči naenkrat (2 - 4 kg) nima velikega vpliva na velikost pelet.

V nadaljevanju smo se odločili, da bomo ob omejenem številu poskusov optimirali zgolj prvi dve fazi krogliččenja (hitrost in čas prvih dveh faz kot neodvisne spremenljivke), saj sta bistvenega pomena za velikost in obliko pelet (parametri velikosti in oblike pelet kot odziv sistema). Modeliranje nam je dalo naslednje ugotovitve:

- Znotraj proučevanih nivojev parametrov čas1 ne vpliva na izkoristek, ostali faktorji pa ga nižajo (ob previsokih parametrih prihaja do aglomeracije). Optimalen izkoristek (nad 90 %) dobimo pri srednjih vrednostih časa2 (80 s) in nižjih vrednostih hitrosti plošče sferonizatorja (400 rpm, pri tem ima hitrost2 večji vpliv).
- Na sferičnost vplivata kvadrata časov krogliččenja, pri čemer daljši čas pomeni bolj sferične pelete. Optimalno sferičnost ($\geq 0,92$ oz. čim bližje 1) dobimo pri srednjih vrednostih časa1 (okoli 15 s), čas2 ima manjši vpliv. Ustrezna sferičnost je zlasti pomembna za nadaljne procese oblaganja peletnih jeder, saj omogoča enakomeren nanos obloge, pomembna pa je tudi pri polnjenju pelet v kapsule (večja sferičnost pomeni boljšo pretočnost).

- Na simetrijo pelet vplivajo hitrosti in kvadrati hitrosti krogličanja, z višanjem hitrosti naj bi dobili manj simetrične pelete (višje hitrosti sferonizacije povzročajo koalescenco pelet in s tem znižujejo simetričnost končnih pelet). To je v nasprotju z literaturnimi podatki. Se pa vrednost simetrije za vse vzorce giblje v zelo ozkem območju (0,922- 0,946), optimalno vrednost simetrije imajo pelete, izdelane na srednjih vrednostih preizkušenih parametrov
- Razmerje med dolžino in širino pelete (AR) je glede na postavljen model odvisno od hitrosti1, hitrosti2, časa1 (nižajo AR) ter od interakcij oz. kvadratov hitrosti (višajo AR). Optimalne so višje vrednosti parametra hitrost1 in srednje vrednosti parametra hitrost2.
- Model za konveksnost ni dober, so pa na splošno vrednosti ozko porazdeljene (0,989- 0,997), prav tako je slab model za širino porazdelitve velikosti pelet (SPAN vrednost), a SPAN vrednosti so nizke ($< 1,5$ – to pomeni ozko distribucijo velikosti) in lepo korelirajo z izkoristkom (višji kot je izkoristek, nižja je SPAN vrednost). Za to je bistvena MCC, ki jo kot pomožno snov vključena v preučevano formulacijo. Zagotavlja nam pelete gladkih površin in ozke velikostne porazdelitve.

Ugotovili smo, da je optimalen parameterski prostor, ki vključuje odzive izkoristka, sferičnosti in AR neodvisen od časa1, pri čemer je optimalen čas2 70 s. Pri tem je ob nizki hitrosti1 (400 rpm) za optimalne pelete potrebna višja hitrost2 (600 – 700 rpm) oziroma ob višji hitrosti1 (600 – 700 rpm), nižja hitrost2 (400 – 500 rpm).

Predpostavljen način skaliranja procesa krogličanja (upoštevajoč razmerje med premeroma sferonizatorskih plošč) predstavlja dobro izhodiščno točko za prenos tehnologije iz laboratorijskega na industrijski nivo. Pelete, izdelane na laboratorijskem nivoju, so nekoliko večje in imajo ožjo porazdelitev velikosti.

Camsizer XT se je kot uporabljena optična metoda za določitev parametrov velikosti in oblike pelet izkazal kot zelo uporabno orodje, saj so meritve bistveno hitrejše od sejalne analize, dajejo bolj točne in ponovljive rezultate, poleg tega pa nam pelete zelo natančno okarakterizirajo (razrede lahko naknadno postavimo, prikaže nam veliko parametrov oblike,...).

V nadaljevanju bi bilo smiselno še bolj natančno proučiti prenos tehnološkega postopka iz laboratorijskega na proizvodni nivo, kajti razlike pri procesu krogličanja lahko pomembno

vplivajo na lastnost pelet (štiri faze na proizvodnem nivoju, ekstrudat pade na vrtečo se ploščo, medtem ko na laboratorijskem nivoju pade na mirujočo ploščo). Smiselno bi bilo ovrednotiti tudi parametre 3. faze sferonizacije, raziskati še širše meje faktorjev in v kolikor bi dopuščal čas in sredstva, izvesti popolni faktorski načrt. Dodatno bi lahko ponovno vrednotili hitrost ekstruzije (hitrost vrtenja polža) in maso ekstrudata, ki se kroglični naenkrat. Zanimivo bi bilo ovrednotiti tudi hitrost polnjenja mase »feeding rate« pri ekstruziji in spremljati tlak na mrežici (vpliv na gladkost površine in zbitost ekstrudata).

Menimo, da smo kljub okrnjenemu eksperimentalnemu načrtu in izzivom v proizvodnji, prišli do koristnih zaključkov, ki pa nam ponujajo še nadaljnje ideje za bolj poglobljen študij prenosa tehnološkega postopka na proizvodni nivo in vpliv procesnih in formulacijskih faktorjev na lastnosti pelet.

6 LITERATURA

1. Ghebre-Sellassie I: **Pellets: A General Overview**. In: Ghebre-Selassie I: **Pharmaceutical Pelletiation Technology**. Marcel Dekker, New York and Basel, 1989: 1-14.
2. Vervaet C, Baert L, Remon JP: **Extrusion-spheronisation A literature review**. International Journal of Pharmaceutics 1995; 116: 131-146.
3. Sanap DK, Gujar KN, Ranpise HA, Shirode RA, Chaughule PD: **A Review on pelletization techniques**. International Journal of Universal Pharmacy and Bio Science 2013; 2(6): 108 – 129.
4. Hirjau M, Nicoara AC, Hirjau V, Lupuleasa D: **Pelletization techniques used in pharmaceutical fields**. Practica Farmaceutica 2011; 4: 206-211.
5. Kandarkuri JM, Allenki V, Eaga CM, Keshetty V, Jannu KK: **Pelletization Techniques for Oral Drug Delivery**. International Journal of Pharmaceutical Science and Drug Research 2009; 1(2): 63-70.
6. Politis SN, Rekkas DM: **Pelletization Process for Pharmaceutical Applications: A Patent Review**. Recent Patents on Drug Delivery & Formulation 2011; 5: 61-78.
7. Mehta KA, Rekhi GS, Paikh DM: **Extrusion/Spheronization as a Granulation Technique**. In: Parikh DM: **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. 2nd Ed, Francis and Taylor, Boca Raton, 2005: 333-363.
8. Dukić-Ott A: **Modified Starch as an Excipient for Pellets Prepared by Means of Extrusion/Spheronisation**; doktorska disertacija. Ghent University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Laboratory of Pharmaceutical Technology, 2008.
9. Lavanya K, Senthil V, Rathi V: **Pelletization Technology: A Quick Review**. International Journal of Pharmaceutical Science and Research 2011, 2(6): 1337-1355.
10. Hicks DC, Freese HL: Extrusion and spheronizing equipment. In: Ghebre-Selassie I: **Pharmaceutical Pelletization Technology**. Marcel Dekker, New York and Basel, 1989: 71-100.
11. Spheronizer.com: **A Description of the Spheronization Process**; <http://spheronizer.com/html/spheronization.html> (29.12.2015)
12. Bhairy SR, Habade BM, Gupta SK, Ghodke VR, Girkar YH, Kuchekar SK: **Pellets and Pelletization as Multiparticulate Drug Delivery Systems (MPDDS): A Conventional and Novel Approach**. International Journal of Institutional Pharmacy and Life Science 2015; 5(4): 79-126.

13. Goel A, Aggarwal S: **Special Emphasis given on Spheronization: A Review.** International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences 2012; 2(2): 76-87.
14. Koester M, Thommes M: **New Insights into the Pelletization Mechanism by Extrusion/Spheronization.** AAPS PharmSciTech 2010; 11(4): 1549-1551.
15. Newton JM, Chapman SR, Rowe RC: **The assessment of the scale-up performance of the extrusion/spheronisation process.** International Journal of Pharmaceutics 1995; 120: 95-99.
16. Levin M: **Pharmaceutical Process Scale-Up.** 2nd Ed., Taylor and Francis, Boca Raton, 2006.
17. IPC: **Pelletizing by Spheronizing;**
http://www.ipc-dresden.de/index.php?option=com_content&view=article&id=17&Itemid=41&lang=en (21.2.2016)
18. Dreu R, Sirca J, Pintye-Hodi K, Burjan T, Planinsek O, Srcic S: **Physicochemical properties of granulating liquids and their influence on microcrystalline cellulose pellets obtained by extrusion-spheronisation technology.** International journal of pharmaceutics 2005; 291: 99-111.
19. FMC Health and Nutrition: **Avicel® for Solid Dose Forms;**
<http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Products/Avicelforsoliddoseforms.aspx>
 (6.2.2015)
20. Guy A: **Microcrystalline cellulose.** In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME: **Handbook of Pharmaceutical Excipients.** 6th ed., the Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association, London, 2009: 129-133.
21. Kleinebudde P: **The Crystallite-Gel-Model for Microcrystalline Cellulose in Wet-Granulation, Extrusion and Spheronization.** Pharmaceutical Research 1997; 14(6): 804-809.
22. Dukić-Ott A, Thommes M, Remon JP, Kleinebudde P, Vervaet C: **Production of pellets via extrusion spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review.** Europeas Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2009; 71: 38-46.
23. Westermann J: **Camsizer P4 & Camsizer XT, Particle Characterisation with Dynamic Image Analysis.** Retch Technology. [ppt predstavitev]
24. Pharmaceuticals: **CAMSIZER XT applications for the pharmaceutical industry.** Retsch Technology. [brošura]
25. **Partical Analyzer CAMSIZER XT,** Partical size and partical shape measurement with Dynamic Image Analysis. Retsch Tecnology, 2012. [brošura]

26. Retsch Technology: **CAMSIZER® Characteristics**:
http://www.horiba.com/fileadmin/uploads/Scientific/Documents/PSA/Manuals/CAMSIZER_Characteristics_Nov2009.pdf (20.2.2016)
27. Horiba: **Understanding the Shape Parameter Reported by the CAMSIZER**:
http://www.horiba.com/fileadmin/uploads/Scientific/Documents/PSA/TN164_Shape_Parameters.pdf (13.3.2016)
28. Malvern: **Morphologi G3 User Manual**, MAN0410 Issue 1.1 August 2008:
http://federation-fermat.fr/fermat/www/fichiers/rhemat/Morphologi_G3_User%20Manual_MAN0410-1.1.pdf?PHPSESSID=47b8902a9d2b37081438a6aa2ed2d236 (2.4.2016)
29. Horiba: **Particle Characterization**. Webinars: Camsizer® Catalyst Beads, Powders, Extrudates Presentation:
http://www.horiba.com/fileadmin/uploads/Scientific/Documents/PSA/Webinar_Slides/AP022.pdf (13.3.2016)
30. Horiba: **A Guidebook to Particle Size Analysis**:
http://www.horiba.com/fileadmin/uploads/Scientific/eMag/PSA/Guidebook/pdf/PSA_Guidebook.pdf (13.3.2016)
31. Eriksson L, Johansson E, Kettaneh-Wold N, Wikström C, Wold S: **Design of Experiments. Principles and Applications**. Imea: Umetrics AB, Stockholm, 2008: 1-143, 309-323.
32. Yu LX: **Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control**. Pharmaceutical Research 2008; 25(4): 781-791.
33. Wan LSC, Heng PWS, Liew CV: **Spheronization conditions on spheroid shape and size**. International Journal of Pharmaceutics 1993; 96: 59-65.
34. Umetrics Academy: **Design of Experiments and QbD**. DoE course: Christensen J, IID: 1083, 2013. [knjiga z izročki z izobraževanja]
35. Kanwar N, Kumar R, Sinha VR: **Preparation and Evaluation of Multi-Particulate System (Pellets) of Prasugrel Hydrochloride**. Open Pharmaceutical Science Journal 2015; 2: 74-80.
36. Bouwman AM, Bosma JC, Vonk P, Wesselingh JHA, Frijlink HW: **Which shape factor(s) best describe granules?**. Powder Technology 2004; 146: 66-72.
37. Umprayn K, Chitropas P, Amarekajorn S: **Influence of Process Variables on Physical Properties of the Pellets Using Extruder and Spheronizer**. Drug Development and Industrial Pharmacy 1999; 25 (1): 45-61.

38. Thommes M, Kleinebudde P: **Properties of Pellets Manufactured by Wet Extrusion/Spheronization Process Using κ -Carrageenan: Effect of Process Parameters.** AAPS PharmSciTech 2007; 8 (4): 1-8 (Article 95).
39. Baert L, Vermeersch H, Remon JP, Smeyers-Verbeke J, Massart DL: **Study of parameters important in the spheronisation process.** International Journal of Pharmaceutics 1993; 96: 225-229.
40. Podczek F, Tahman SR, Newton JM: **Evaluation of standardised procedure to assess the shape of pellets using image analysis.** International Journal of Pharmaceutics 1999; 192: 123-138.