

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

IRENA AJDOVEC

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2013

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

IRENA AJDOVEC

**OCENA EKSPERIMENTALNEGA PROSTORA
LABORATORIJSKEGA HITRO VRTEČEGA GRANULATORJA**

**A DESIGN SPACE EVALUATION OF
LABORATORY HIGH SHEAR GRANULATOR**

Ljubljana, 2013

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo na Katedri za farmacevtsko tehnologijo pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se doc. dr. Roku Dreu, mag. farm., za mentorstvo in strokovno pomoč pri izdelavi diplomske naloge.

Zahvaljujem se tudi vsem ostalim zaposlenim na Katedri za farmacevtsko tehnologijo ter predsednici komisije prof. dr. Mariji Sollner Dolenc, mag. farm., in članu komisije doc. dr. Mitji Kosu, mag. farm., ki sta pregledala diplomsko nalogo.

Iz srca hvala tudi moji družini, posebej sestri, Tomažu in vsem prijateljem, ki ste mi stali ob strani in me vzpodbujali pri nastajanju diplomske naloge.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua, mag. farm.

Irena Ajdovec

VSEBINA

VSEBINA	I
POVZETEK	III
ABSTRACT	IV
KLJUČNE BESEDE	V
KEY WORDS	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VI
1. UVOD	1
1.1 ZRNCA IN GRANULIRANJE	1
1.2 HITRO VRTEČI GRANULATORJI.....	3
1.3 MEHANIZMI AGLOMERACIJE V HITRO VRTEČEM GRANULATORJU	4
<i>1.3.1 Nastanek primarnih jeder.....</i>	<i>4</i>
<i>1.3.2 Povečanje gostote – konsolidacija in rast zrnca.....</i>	<i>8</i>
<i>1.3.3 Obraba in drobljenje.....</i>	<i>10</i>
1.4 SORAZMerno POVEČEVANJE SERIJ (»SCALE-UP«)	10
1.5 NAČRTOVANJE EKSPERIMENTOV	12
2 NAMEN	15
3 MATERIALI IN METODE	15
3.1 MATERIALI	16
<i>3.1.1 Laktoza monohidrat 200 MESH.....</i>	<i>16</i>
<i>3.1.2 Mikrokristalna celuloza – Avicel PH 101</i>	<i>16</i>
<i>3.1.2 Polivinilpirolidon K25 (PVP K25).....</i>	<i>17</i>
3.2 APARATURE:	18
3.3 METODE.....	19
<i>3.3.1 Izdelava granulata s postopkom vlažnega granuliranja</i>	<i>19</i>
<i>3.3.2 Vrednotenje granulata.....</i>	<i>21</i>
<i>3.3.3 Ponovljivost postopka izdelave zrnca</i>	<i>27</i>

3.3.4 Določitev vrednosti procesnih spremenljivk pri »scale-up« poskusih.....	27
4 REZULTATI IN RAZPRAVA.....	29
4.1 PONOVLJIVOST POSKUSOV	29
4.2 POSTOPEK Z RAZTAPLJANJEM VEZIVA MED PROCESOM GRANULACIJE (»IN-SITU« GRANULACIJA)	31
4.2.1 Vrednotenje granulata glede na količino dodane granulacijske tekočine	31
4.2.2 Vrednotenje granulata glede na maso uporabljene snovi.....	34
4.2.3 Vrednotenje granulata glede na različno hitrost razprševanja tekočine za granuliranje.....	36
4.2.4 Vrednotenje granulata glede na različno hitrost mešala	38
4.2.5 Vrednotenje granulata glede na različno hitrost sekala	40
4.2.6 Vrednotenje granulata glede na različen volumen pretoka zraka skozi šobo.....	42
4.2.7 Vrednotenje granulata glede na dodaten čas gnetenja.....	44
4.3 GRANULACIJA Z RAZTOPLJENIM VEZIVOM	47
4.3.1 Vrednotenje granulata glede na različno hitrost razprševanja tekočine za granuliranje.....	48
4.3.2 Vrednotenje granulata glede na različno hitrost mešala	50
4.3.3 Vrednotenje granulata glede na različno hitrost sekala	52
4.3.4 Vrednotenje granulata glede na različen volumen pretoka zraka skozi šobo.....	53
4.3.5 Vrednotenje granulata glede na dodaten čas gnetenja.....	55
4.4 »SCALE-UP« POSKUSI.....	58
5 SKLEP	61
6 LITERATURA	62

POVZETEK

Hitro vrteči granulatorji se uporabljajo za izdelavo zrnč s procesom vlažnega granuliranja, pri katerem uporabljamo samo tekočino ali raztopino veziva, ki ju razpršujemo na praškaste delce. Z njimi hitro in na zelo enostaven način izdelamo zgoščena zrnca z nizko krušljivostjo.

Namen diplomske naloge je bil ovrednotiti vpliv spreminjanja procesnih spremenljivk laboratorijskega hitro vrtečega granulatorja na lastnosti nastalih placebo zrnč, izdelanih po dveh različnih pristopih dodajanja veziva. Ugotavljali smo, kako različna količina dodane granulacijske tekočine, napolnjenost posode, hitrost mešala in sekala, hitrost dodajanja tekočine za granuliranje, volumen pretoka zraka skozi šobo in dodatno gnetenje vplivajo na srednjo velikost delcev, širino porazdelitve delcev, izkoristek procesa in pretočne lastnosti, ki smo jih določili preko Carr-ovega indeksa. Izvedli smo tudi poskuse sorazmernega povečevanja serij iz uporabljene enolitrske posode na posodo volumna štirih litrov s ciljem, da obdržimo podobne lastnosti zrnč, medtem ko večamo velikost posode. Med seboj smo primerjali pristope kinematične in dinamične podobnosti ter kompromisne nastavitve procesnih spremenljivk.

Ugotovili smo, da sta za lastnosti obeh vrst izdelanih zrnč zelo pomembna količina dodane granulacijske tekočine in čas granuliranja, saj ob povečevanju teh dveh vrednosti pride do povečevanja srednje velikosti zrnč in širine porazdelitve zrnč. V primeru »in-situ« granulacije imata največji vpliv na lastnosti izdelanih zrnč hitrost razprševanja tekočine za granuliranje in volumen pretoka zraka skozi šobo. Ob triminutnem dodatnem gnetenju opazimo drastično povečanje velikosti zrnč, kar dokazuje inducirano rast zrnč. Prav tako prej omenjene procesne spremenljivke bistveno vplivajo na lastnosti zrnč pri postopku granulacije z raztopljenim vezivom, kjer pa smo večje spremembe dosegli tudi s spreminjanjem hitrosti mešala in sekala. Ugotovili smo, da je ponovljivost med rezultati ustrezna pri obeh pristopih izdelave zrnč in nekoliko boljša v primeru »in-situ« granulacije. Pretočne lastnosti so bile pri vseh poskusih izdelave zrnč sprejemljive do odlične. Naši rezultati so potrdili uspešnost sorazmernega povečevanja serij v primeru kinematične podobnosti procesa in pristopa kompromisa, kjer smo želeli ohraniti enako velikost kapljic granulacijske tekočine.

ABSTRACT

High shear granulators are used for production of granules by wet granulation process, with using only liquid or binder solution, which is sprayed onto powder. Well-compacted granules, with low friability can be easily produced in a relatively short processing time.

The aim of this research was to assess the influence of changing the high shear granulator's process variables on the produced placebo granules properties. The granules were prepared by two different approaches of binder addition. The effects of different amount of added granulation liquid, bowl filling, impeller and chopper speed, rate of addition of granulation liquid, atomising air volume rate and additional kneading time on median particle size, granule size distribution, efficiency of the process and the flowability were tested. Finally, a scale-up experiments from one-liter bowl to four-liter bowl, with ultimate goal to maintain the granule properties with increasing the bowl, were carried out. Approaches of kinematic, dynamic similarities and compromise set of process variables, were compared.

It was shown, that the properties of the two varieties of produced granules strongly depend upon the amount of added granulation liquid and the granulation time. Increase in both values leads to the increase of median particle size and width of granule size distribution. In the case of "in-situ" granulation rate of addition of granulation liquid and atomising air volume rate proved to be crucial for the properties of produced granules. In case of additional three minutes kneading a drastic increase in median particle size was noticed, which indicates induction growth. Before mentioned process variables also affect granules properties prepared with granulation with dissolved binder. In this case, significant changes were achieved also by variation in impeller and chopper speed. The repeatability of the granulation experiments results of the two approaches is adequate and is a little better in case of "in-situ" granulation. Flowability of prepared granules was passable to excellent in case of all granulation experiments. Our results confirmed the success of scale-up in case of kinematic similarity of the process and in the case of compromise approach, where the size of the granulation liquid droplets was maintained the same.

KLJUČNE BESEDE

vlažno granuliranje

hitro vrteči granulator

kritične procesne spremenljivke

eksperimentalni prostor

»scale-up«

KEY WORDS

wet granulation

high shear granulator

critical process variables

design space

scale-up

SEZNAM OKRAJŠAV

CI	Carr-ov indeks
CV	Koeficient variacije
d50	Srednja velikost delcev
DIN	Dinamična podobnost
HR	Hausnerjevo razmerje
KIN	Kinematična podobnost
KOM1	Kompromis med kinematično in dinamično podobnostjo, kjer smo ohranili enako velikost kapljic granulacijske tekočine
KOM2	Kompromis med kinematično in dinamično podobnostjo, kjer je bila velikost kapljic granulacijske tekočine večja
IPS	Izguba mase pri sušenju – vsebnost vlage
NG	Nasipna gostota
PVP	Polivinilpirolidon
R²	Koeficient determinacije
rpm	»Rounds per minute«, število obratov na minuto
RSD	Relativna standardna deviacija
SD	Standardna deviacija

1 UVOD

1.1 ZRNCA IN GRANULIRANJE

Zrnca so farmacevtske oblike, sestavljene iz trdnih suhih agregatov praškastih delcev, ki so dovolj odporni za rokovanje z njimi. Namenjena so peroralni uporabi. Nekatera pogoltujemo v nespremenjeni obliki, druga prežvečimo ali jih pred uporabo raztopimo ali dispergiramo v vodi ali drugi primerni tekočini. Zrnca so na voljo kot enodmerne ali večodmerne farmacevtske oblike. Vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin z dodatkom pomožnih snovi ali brez njih; če je potrebno vsebujejo tudi dovoljeno barvilo ter korigense za vonj in okus. Razlikujemo več vrst zrn: šumeča zrnca, obložena zrnca, gastroresistentna zrnca in zrnca s prirejenim sproščanjem (1). Zrnca so v mnogih primerih vmesni produkt pri izdelavi tablet ali kapsul, lahko pa so tudi v obliki samostojne nedeljene farmacevtske oblike (2).

Granuliranje je proces združevanja delcev, pri katerem se majhni praškasti delci povezujejo v večje obstojne agregate, znotraj katerih pa še vedno lahko identificiramo osnovne delce. Granuliranje je zelo pomemben proces v farmacevtski tehnologiji. Na ta način lahko izboljšamo eno ali več lastnosti prahu: (2, 3, 4, 5, 6)

- izboljšanje pretočnih lastnosti praškastega materiala (tabletiranje, polnjenje v kapsule);
- zmanjšanje prašenja;
- izboljšanje kompaktilnosti tabletno zmesi;
- zmanjšanje površine v stiku z zunanjim okoljem (večja fizikalna in kemična stabilnost učinkovine);
- izboljšanje močljivosti (vpliv na hitrost raztapljanja);
- izboljšanje enakomernosti vsebnosti (preprečevanje segregacije);
- izboljšanje stabilnosti učinkovine z dodatkom ekscipientov;
- sprememba velikosti delcev in porazdelitve velikosti delcev;
- zmanjšanje nasipnega volumna, s čimer sta olajšana transport in shranjevanje.

Zrnca lahko izdelamo s pristopi suhega granuliranja, vlažnega granuliranja ali granuliranja s talinami (7, 8).

❖ Suho granuliranje

Poznamo dva različna načina suhega granuliranja, in sicer kompaktiranje in briketiranje. Pri kompaktiranju se praškast material agregira med dvema vrtljivima valjema, kjer se pod visokim tlakom tvori kompakten trak materiala, ki ga potem zmeljemo v granule. Ta enostaven postopek je še posebej primeren za materiale z velikim nasipnim volumnom, saj zelo poveča nasipno gostoto snovi (9). Pri briketiranju pa s pomočjo tabletirk izdelamo brikete (tablete z relativno variabilno maso), ki jih nato s pomočjo mlinov drobimo do zrn (7). Suho granuliranje ima nekaj prednosti in tudi nekaj slabosti v primerjavi z vlažnim granuliranjem. Postopek je po svoji naravi kontinuiran, preprost in stroškovno učinkovitejši. Zanj ne potrebujemo vode ali organskih topil, zato ga zelo pogosto uporabljamo pri učinkovinah in pomožnih snoveh, ki so občutljive na vlago in povišano temperaturo. Vendar pa pri postopku suhega granuliranja nastaja relativno veliko prahu, oslabijo se tudi kompaktilnostne lastnosti materiala (10).

❖ Vlažno granuliranje

Je najbolj pogosto uporabljen način izdelave zrn, pri katerem uporabljamo samo tekočino ali raztopino veziva, ki ju razpršujemo na praškaste delce, nastale aglomerate pa potem posušimo. To lahko naredimo v **granulatorjih nizkega striga**, **hitro vrtečih granulatorjih** (»high shear granulators«) in z **granuliranjem v zvrtničnih plasteh** (»fluid bed«) (10). V primeru učinkovin, ki so občutljive na vlago, uporabljamo organska topila. Vezivo zagotavlja adhezijo med praškastimi delci, ko se zrnca posušijo (11). Kot veziva običajno uporabljamo polimere kot so: polivinilpirolidon, hidroksipropilmetilceluloza, škrob, želatina, mikrokristalna celuloza (2, 7).

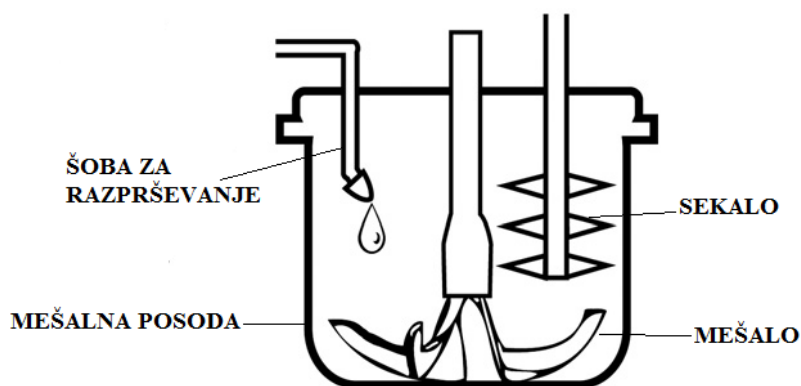
❖ Granuliranje s talinami

Je pristop, kjer uporabimo veziva, ki so tekoča pri povišani temperaturi in se strdijo pri sobni ali nižji temperaturi. Aglomerati se tvorijo z ohlajanjem kot posledica strjevanja veziva. V primerjavi z običajnim vlažnim granuliranjem ima postopek granuliranja s talinami več prednosti. Izognemo se postopku sušenja, proces rasti delcev je hiter, vendar je potreben

natančen nadzor procesa. Postopek je uporaben za oblikovanje zdravilnih učinkovin, ki so občutljive na vodo, izognemo se tudi uporabi organskih topil (8).

1.2 HITRO VRTEČI GRANULATORJI

Hitro vrteči granulatorji se od leta 1970 uporabljajo v farmacevtski industriji za mešanje in granuliranje. Uporabljajo se tudi v prehrabeni industriji, kmetijstvu in proizvodnji čistil z namenom pretvorbe praškov v zrnca. Poznamo več različnih tipov in velikosti granulatorjev, ki se uporabljajo na laboratorijski, pilotni in industrijski ravni. S spreminjanjem sestavin produkta in procesnih spremenljivk ter z uporabo različnih vrst granulatorjev vplivamo na proces granulacije (12, 13). V hitro vrtečih granulatorjih hitro in na zelo enostaven način izdelamo skoraj okrogla zgoščena zrnca z nizko krušljivostjo. Tudi sama naprava je zelo preprosta, vendar pa sam proces vključuje več stopenj izdelave zrnca (13).



Slika 1: Shema hitro vrtečega granulatorja (prirejeno po 14).

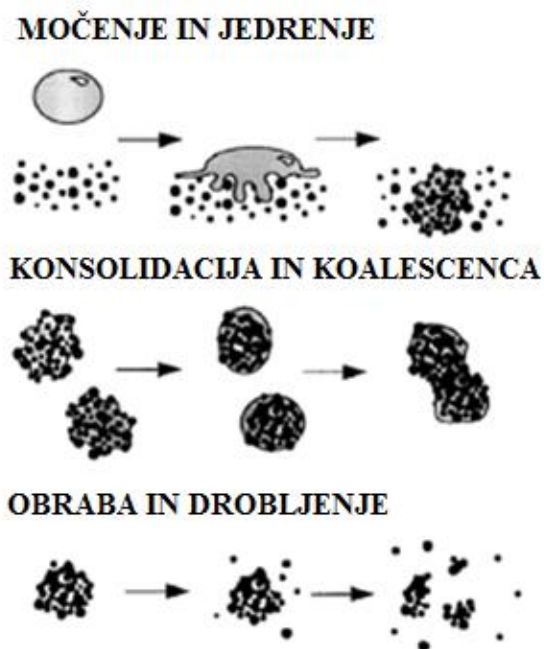
Hitro vrteči granulatorji so sestavljeni iz mešalne posode, mešala, sekala, filtra za zrak iz dvokanalne šobe, črpalke za dovajanje tekočine in kontrolne plošče, na kateri so prikazani hitrost vrtenja sekala in mešala, temperatura, čas ter moč ali navor na mešalu (Slika 1). Mešalo zagotavlja enakomerno mešanje začetne zmesi prahu in razporeditev tekočine za granuliranje, sekalo pa razbije morebitne večje delce in s tem kontrolira rast zrnca. Spremljanje navora na mešalu med granuliranjem nam omogoča dobro kontrolo procesa. Poleg prostornine in oblike posode je pomemben tudi material, iz katerega je posoda. Lahko je iz nerjavnega jekla, prevlečena s teflonom, kar zmanjša lepljenje zrnca na steno posode; ali steklena, kar nam omogoča natančnejše opazovanje procesa. Višina posode določa maksimalno vertikalno

gibanje zmesi in s tem stik zrn z mešalom, na učinkovitost procesa pa vplivata tudi oblika mešala in število krakov na mešalu. Razdalja med dnem posode in mešalom naj bo čim manjša, saj tako omogočamo optimalno mehansko obdelavo celotnega volumna praškov (15).

Danes je na tržišču mogoče dobiti granulatorje, ki se v sami izvedbi zelo malo razlikujejo. Vsi pa morajo ustrezati merilom dobre proizvodne prakse, zato je pomembno, da dobro tesnijo, imajo ravne linije ter da je njihovo čiščenje hitro in enostavno (16).

1.3 MEHANIZMI AGLOMERACIJE V HITRO VRTEČEM GRANULATORJU

Pri vlažnem granuliranju v hitro vrtečem granulatorju hkrati poteka več procesov in vsi vplivajo na lastnosti nastalih zrn. Potekajo procesi močenja in jedrenja, konsolidacije in koalescence na eni strani ter obrabe in drobljenja na drugi strani (Slika 2) (5).



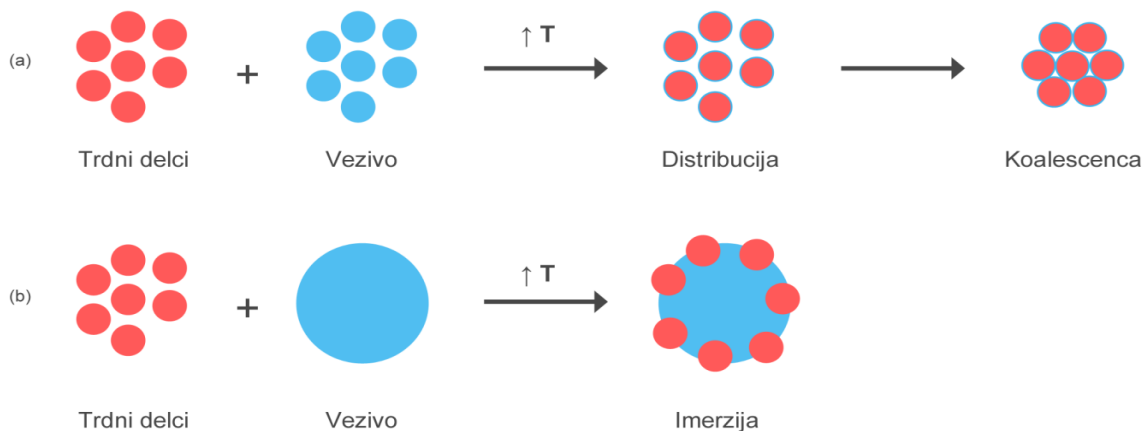
Slika 2: Mehanizmi aglomeracije v hitro vrtečem granulatorju (prirejeno po 2).

1.3.1 Nastanek primarnih jeder

Nastanek primarnih jeder je prvi korak pri nastanku zrn. Tukaj pride do prvega stika med tekočino in praškom, ko se kapljica po stiku s trdnim delcem razprostere po površini delca v

skladu z močenjem same trdne snovi (5). Med trdnimi delci se vzpostavijo tekočinski mostički, ki so ključnega pomena za nastanek zrnca pri vlažnem granuliranju (11). Mešanje in porazdelitev tekočine sta med nastajanjem primarnih jeder zelo pomembna, saj nam zagotavljata kontroliran granulacijski proces. V primeru tvorbe jeder pod neustreznimi pogoji nastajajo zrnca s široko porazdelitvijo velikosti, poroznosti in nasičenosti s tekočino. Posledično dobimo zrnca različne krušljivosti in gostote (2).

Poznamo dva različna načina nastanka primarnih jeder, ki se razlikujeta glede na to, kako je razporejeno vezivo (Slika 3). **Imerzijski** mehanizem se pojavi pri večjih kapljicah granulacijske tekočine, kjer ena kapljica tvori eno jedro zrnca, praškasti delci pa se potopijo v kapljice veziva. Za **distribucijski** mehanizem pa je značilno, da se vezivo razporedi po površini trdnih delcev, jedra pa se tvorijo s koalescenco med omočenimi delci. Kateri od teh dveh mehanizmov bo prevladoval, je odvisno od razmerja med velikostjo trdnih delcev in velikostjo kapljic granulacijske tekočine. Za distribucijo je značilno, da so kapljice manjše in podobnih velikosti kot trdni delci, medtem ko bo imerzija prevladovala takrat, ko bodo kapljice večje od trdnih delcev (8).



Slika 3: Predstavitev nastanka aglomeratov z distribucijskim (a) in imerzijskim (b) mehanizmom, kjer $\uparrow T$ predstavlja vnos striga, saj se tekočina distribuira pod vplivom zunanje strižne napetosti (prirejeno po 8).

V idealnem primeru jedrenja ena kapljica tekočine tvori eno jedro granule. Da do tega pride, morata biti izpolnjena dva pogoja. Najprej je pomembno, da kapljice tekočine za granuliranje

ne prekrijejo popolnoma gibajoče se površine praška v posodi granulatorja. S tem preprečimo, da bi prišlo do koalescence kapljic in nastanka omočene skorje na površini nasutja praška. Po začetnem močenju delcev praška na površini mora zato kapljica hitro prodreti v notranjost, še preden pride do združevanja z drugimi kapljicami. Le tako bo lahko tekočina za granuliranje ob pomoči mešala enakomerno razporejena po celotnem volumnu zmesi praškov (17). Poznamo dve brezdimenzijski števili, ki nam opisujeta zgornje procese (18):

❖ Brezdimenzijsko število razprševanja (Ψ_a)

Je definirano kot razmerje med projecirano površino vseh kapljic šobe na enoto časa in hitrostjo površinskega toka praška, ki je izpostavljen razprševanju (Enačba 1) (18):

$$\Psi_a = \frac{3\dot{V}}{2\dot{A}d_d} \quad (1)$$

\dot{V} volumski tok razprševanja granulacijske tekočine [m^3/s]

\dot{A} tok površine praškaste zmesi [m^2/s]

d_d premer kapljice granulacijske tekočine [m]

Brezdimenzijsko število razprševanja je funkcija procesnih spremenljivk, kot so hitrost razprševanja tekočine, geometrija šobe za razprševanje, tlak razprševanja in hitrost mešala. Tako ob spreminjanju le-teh pride tudi do spremembe vrednosti brezdimenzijskega števila (17). Če je število veliko (večje od 0,1–0,3), potem hitrost, pri kateri kapljice prekrijejo izpostavljeno površino praška, preseže hitrost, s katero se izpostavi nova neomočena površina praška, zato prihaja do koalescence kapljic na površini praška (18).

❖ Brezdimenzijsko število prodiranja kapljice (τ_c)

Je razmerje med hitrostjo, pri kateri kapljice tekočine prodirajo v plast praška, in hitrostjo zaokrožitve površine materiala ter s tem ponovne izpostavitve področju razprševanja. Število je merilo za interakcije med tekočim vezivom in praškom, ki se uporabljata za granulacijo (Enačba 2) (18):

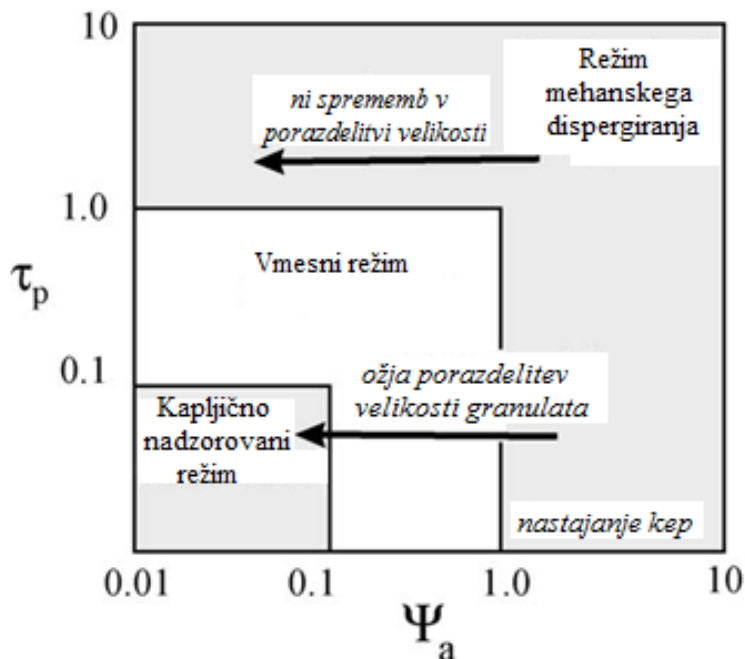
$$\tau_c = \frac{t_p}{t_c} \quad (2)$$

t_p čas, ki je potreben, da kapljica popolnoma prodre v plast praška

t_c čas, ki je potreben, da izpostavljena površina praška zaokroži nazaj do območja razprševanja

Brezdimenzijsko število prodiranja je določeno z lastnostmi formulacije ter s procesnimi pogoji (volumen kapljice, poroznost zmesi praška, polmer por, kot močenja, površinska napetost in viskoznost granulacijske tekočine). Če je število veliko, kapljica lahko koalescira z drugo kapljico, še preden le-ta prodre v globlje plasti praška in zapusti območje razprševanja, čeprav je brezdimenzijsko število razprševanja majhno. Koalescenca kapljic vodi v neenakomerno razporeditev tekočine ter tvorbo večjih zrn in celo kep (18).

Brezdimenzijsko število razprševanja in prodiranja se uporabljata za tvorbo **mape granulacijskega režima jedrenja**. Na tej mapi so definirani trije načini obnašanja jeder: kapljično nadzorovani režim jedrenja, vmesni režim jedrenja in režim mehanskega dispergiranja (Slika 4). Kapljično nadzorovani režim se pojavi pri majhnem brezdimenzijskem številu razprševanja in prodiranja. Znotraj tega režima najlažje kontroliramo nastanek primarnih jeder zrn, saj je možnost za koalescenco kapljic minimalna; ena kapljica tvori eno jedro. Povečanje enega ali obeh števil vodi proces granulacije v vmesni režim jedrenja. Pri tem številu se poveča delež koalescence kapljic, zato se poveča število večjih jeder, nastalih iz več kapljic, razširi se porazdelitev velikosti granulata. Režim mehanskega dispergiranja se pojavi pri največjih vrednostih obeh števil. Za ta režim je značilna prekomerna kapljična koalescenca na površini praška, ki povzroči sprijemanje in/ali nastajanje kep, ki vsebujejo velike količine veziva. Za razbitje teh velikih nepotrebnih aglomeratov so potrebne mehanske sile – mehansko dispergiranje (18).



Slika 4: Mapa granulacijskega režima jedrenja (prirejeno po 17).

1.3.2 Povečanje gostote – konsolidacija in rast zrn

Struktura zrn je sestavljena iz trdnih delcev, snovnih mostičkov (tekočinski mostički, ki po sušenju postanejo trdni) in praznih por, v katerih se nahaja zrak. Konsolidacija pomeni naraščanje gostote zrn. Do nje pride, ko se primarni delci premaknejo bližje drug k drugemu kot posledica trkov med delci. Pojavi se lahko samo v času, ko so mostički še v tekočem stanju. Konsolidacija vpliva na ključne lastnosti zrn, kot so njihova nasipna in zbita gostota, poroznost ter velikost (2). Spreminjanje zrn tekom granuliranja je odvisno od mehanskih lastnosti mokrih zrn in energije trkov med delci. Spreminjanje lastnosti zrn med konsolidacijo nam napove **Stokesovo deformacijsko število** (St_{def} , Enačba 3) (17):

$$St_{def} = \frac{\rho_g U_c^2}{2Y_g} \quad (3)$$

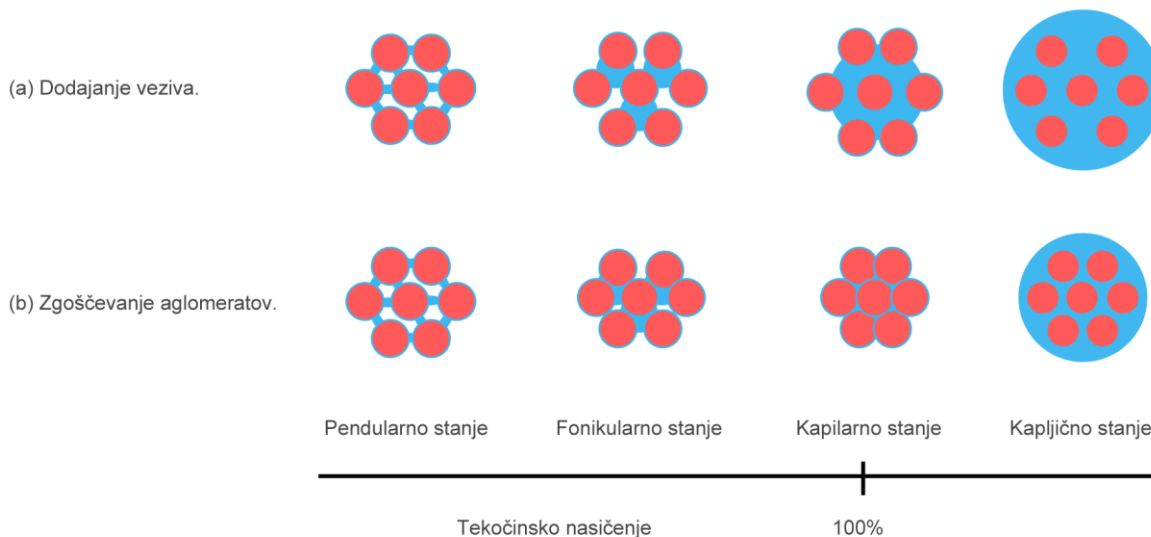
ρ_g granularna gostota zrn

U_c efektivna hitrost trkov

Y_g dinamična vrednost mejnega tlaka plastične deformacije mokrih zrn

Deformacija vpliva tudi na rast zrn po povečanju granularne gostote zrnca (konsolidaciji zrnca). Če je Stokesovo deformacijsko število nizko, se zrnca ne spreminjajo med trkom in koalescirajo samo, če so njihove površine mokre. V tem primeru ne pride do bistvenega povečanja hitrosti rasti zrn, dokler zrnca konsolidirajo in tekočina ni iztisnjena na njihovo površino (t. i. **inducirana rast**). Če pa je Stokesovo deformacijsko število veliko, se zrnca bistveno spremenijo že med trkom in vzpostavi se velika kontaktna površina, ki vodi do uspešne koalescence. Za takšne lastnosti zrn je značilna **konstantna rast** delcev ob dodajanju granulacijske tekočine. Ne glede na Stokesovo deformacijsko število je rast zelo občutljiva na celokupno količino dodane granulacijske tekočine. S porastom stopnje nasičenja kapljevine se povečuje tudi natezna trdnost mokrih zrn in kasneje tudi suhih zrn (17).

Medtem ko dodajamo topilo oz. raztopino veziva, pride med omočenimi delci do tvorbe kapilarnih sil. Relativno nasičenje zrn s tekočino se lahko povečuje zaradi dodajanja granulacijske tekočine ali zaradi zgoščevanja aglomeratov (8). Pri vlažnem granuliranju se največkrat pojavlja kombinacija obeh procesov. V grobem ločimo štiri stanja mokrih zrn glede na njihovo relativno nasičenje s tekočino: pendularno, funikularno, kapilarno ter kapljično stanje (Slika 5) (2). Pred dodatkom granulacijske tekočine se lahko tvorijo nestabilni agregati praškov, ki so posledica privlačnih van der Waalsovih sil. V **pendularni** fazi je relativno tekočinsko nasičenje manjše od 0,25. Delci se povezujejo s tekočinskimi mostički, ki so prisotni le na površini primarnih delcev. Ob večji količini tekočine (povečanju relativnega nasičenja) preidejo zrnca v **fonikularno** fazo, kjer vsi prostori še niso popolnoma zapolnjeni s tekočino. Posamezni tekočinski mostički se združijo med seboj in tvorijo povezave med primarnimi delci. Najtrše granule nastanejo v **kapilarni** fazi, kjer je relativno tekočinsko nasičenje večje od 0,8 in je ves prostor med primarnimi delci zapolnjen s tekočino. Ob dodatku še večje količine tekočine dobimo **kapljično** stanje, kjer kapljevina na površini prehaja iz konkavne v konveksno obliko. Po kapljičnem stanju se z dodatkom granulacijske tekočine trdnost granul zelo zmanjša, dobimo suspenzijo ali pasto (8, 14, 15).



Slika 5: Faze relativnega nasičenja zrnec (prirejeno po 2).

1.3.3 Obraba in drobljenje

Od treh mehanizmov, ki opredeljujejo hitrost rasti zrnec v hitro vrtečem granulatorju je prav mehanizem obrabe in drobljenja zrnec najmanj poznan. Pomembno je, da razumemo, kako se posamezno zrnce spremeni in zlomi pod določenimi pogoji. Pogostost loma mokrega zrnca je odvisna od velikosti njegove natezne trdnosti v primerjavi z močjo trkov in strižnimi silami, ki se pojavljajo v granulatorju. (2, 19)

Zrnce se zlomi pod vplivom trkov in sil, ko Stokesovo deformacijsko število (St_{def}) preseže vrednost 0,2. Vendar pa je način, kako se to zgodi, odvisen od oblike in lastnosti posameznega zrnca. Tista z bolj plastičnimi lastnostmi se bodo zlomila zaradi strižnih sil v granulatorju ob predhodnem raztezanju zrnca, na bolj krhka zrnca pa imajo večji vpliv trki v področju mešanja (2).

1.4 SORAZMERNO POVEČEVANJE SERIJ (»SCALE-UP«)

»Scale-up« je v splošnem definiran kot proces, pri katerem povečamo velikost serije. Gre za prenos tehnologije in izdelka z laboratorijskega nivoja – skale razvoja izdelka na proizvodni nivo, pri čemer pride do večkratnega povečanja velikosti serije. Tehnološki proces neke formulacije z nivoja razvoja namreč ni direktno prenosljiv v množično proizvodnjo, saj pride zaradi nujnega povečanja procesne opreme do razlik v lokalnih hitrostnih, koncentracijskih in

temperaturnih gradientov ter do sprememb tokovnih režimov. Procesi zato ob ohranitvi vrednosti procesnih spremenljivk ne potekajo na enak način kot na laboratorijski skali. Po razvoju formulacije in definiranju procesa na laboratorijskem nivoju prenesemo tehnološki postopek v polindustrijski laboratorij (faktor povečanja od 10 do 30), kasneje pa še na proizvodni nivo (faktor povečanja 10). Produkti, ki se izdelajo na polindustrijskem (pilotnem) nivoju se uporabljajo še za klinična testiranja, izdelavo vzorcev za začetno testiranje stabilnosti, bioekvivalence ter za tržne namene v primeru manjšega tržišča. Prostori, delo in oprema morajo biti, prav tako kot v proizvodnji, v skladu z načeli dobre proizvodne prakse (20).

Prenos serije na večjo skalo pa ni enostaven proces. Zato si pomagamo z modelnimi poskusi in s pristopom dimenzijske analize (matematično). Dimenzijska analiza je metoda, pri kateri ustvarjamo brezdimenzijska števila, s katerimi relativno dobro opišemo določen proces. Pri tem je bistvenega pomena dobro poznavanje osnovnega principa nekega tehnološkega procesa. Dva procesa se smatrata kot podobna, če se izvajata v podobnem geometrijskem prostoru (geometrijska podobnost) in če imajo vsa bistvena brezdimenzijska števila, ki opisujejo proces, enako vrednost. Torej pri »scale-up« postopku proces najprej opišemo z vsemi bistvenimi brezdimenzijskimi števili in potem poskušamo doseči njihovo ujemanje pri različnih velikostih procesne opreme, ki sicer izkazuje geometrijsko podobnost. Poleg geometrijske podobnosti procesa v splošnem poznamo še kinematično, dinamično in termodinamično podobnost procesa (20).

»Scale-up« je zelo pomemben proces pri vlažni granulaciji v hitro vrtečih granulatorjih. Cilj procesa je, da ohranjamo lastnosti zrn, kot sta njihova velikost in trdnost, medtem ko povečujemo velikost granulatorja (13). Poznamo tri tipe podobnosti, na katerih temelji »scale-up« pri vseh vrstah hitro vrtečih granulatorjev: geometrijska, kinematična in dinamična podobnost. Dva sistema sta **geometrijsko** podobna, ko je razmerje dimenzij uporabljene opreme konstantno. **Kinematična** podobnost pomeni, da se poleg geometrijske podobnosti dva sistema različnih velikosti ujemata v razmerju hitrosti med dvema točkama na geometrijsko podobnem mestu v sistemu. **Dinamična** podobnost mora ustrezati obema zgornjima pogojema, poleg tega mora imeti še enako razmerje sil med dvema ustreznima točkama (13, 20).

Kinematično in dinamično podobnost procesa granulacije v hitro vrtečem granulatorju zagotovimo tudi z ohranitvijo brezdimenzijskih števil pri prenosu. Zagotoviti moramo konstantno Stokesovo deformacijsko število, da ohranimo enake lastnosti zrn. To dosežemo s konstantno hitrostjo mešala, kar predstavlja kinematično podobnost (Enačba 4). Dinamično podobnost pa pokaže Froudovo število (Fr), ki predstavlja razmerje centrifugalnih in gravitacijskih sil (Enačba 5) (18).

$$V = N \frac{D}{2} \quad (4)$$

$$Fr = \frac{N^2 D}{g} \quad (5)$$

V	hitrost mešala
N	frekvenca vrtenja mešala
D	premer mešala
g	gravitacijski pospešek

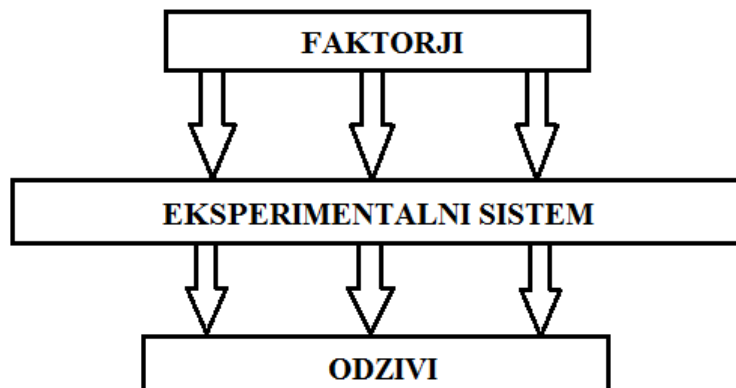
Vendar zaradi zasnove procesne opreme ne moremo hkrati obdržati kinematične in dinamične podobnosti pri povečevanju serije. Zato so nekateri raziskovalci predlagali kompromisno rešitev z upoštevanjem enačbe 6:

$$ND^n = \text{konstanta}, \quad (6)$$

kjer n predstavlja indeks skaliranja, katerega vrednost je 0,5 pri konstantnem Froudovem številu in 1 pri konstantni hitrosti mešala. Tako Tardos trdi, da je v primeru ohranjanja konstantne strižne obremenitve vrednost indeksa skaliranja 0,8. Ne obstaja pa univerzalna vrednost n , ki bi bila ustrezna za vse granulatorje in formulacije (18).

1.5 NAČRTOVANJE EKSPERIMENTOV

Na sistem, ki ga preučujemo (eksperimentalni sistem), vplivajo številni različni faktorji (vhodne spremenljivke). Učinke različnih faktorjev lahko določimo iz odzivov sistema. Odnose med eksperimentalnim sistemom, faktorji in njihovimi odzivi nam prikazuje slika 6. Z eksperimenti preučujemo obnašanje sistema in vplive dejavnikov na ta sistem (21).



Slika 6: Shematska predstavitev odnosov med faktorji in odzivi v eksperimentalnem prostoru (prirejeno po 21).

Sistematično analizo sistema, s katero določamo vpliv posameznih faktorjev ter interakcije med njimi na spremembe izhodnih spremenljivk, imenujemo **načrtovanje eksperimentov**. Cilj tega pristopa je, da z minimalnim številom eksperimentov pridobimo maksimalno število možnih informacij, ki so pomembne pri razumevanju in določitvi kritičnih lastnosti tehnološkega procesa (22). V statistično načrtovanem eksperimentalnem načrtu so vsi poskusi načrtovani vnaprej, to pomeni, da imajo pri vsakem poskusu vsi faktorji določeno vrednost (21).

Pri tradicionalnem eksperimentalnem pristopu, kjer spreminjamo le eno spremenljivko naenkrat, je potrebno izvesti veliko poskusov, da preverimo vpliv vseh faktorjev. Dobimo le delno količino informacij o eksperimentalnem sistemu brez možnega vpliva interakcij med posameznimi faktorji. S tem, ko vnaprej načrtujemo eksperimente in sistematično, po določeni shemi, spreminjamo več spremenljivk naenkrat, omogočimo določitev procesnih parametrov in njihovo optimizacijo z manjšim številom eksperimentov in posledično tudi z manjšo porabo časa in denarja (22).

Poznamo več vrst eksperimentalnih načrtov, ki jih lahko razdelimo na faktorske načrte, načrte odgovornih površin ter načrte zmesi. Zelo pomembno je, katerega izberemo, saj predstavlja načrt kompromis med informacijami, ki jih želimo pridobiti, oziroma cilji raziskave, številom faktorjev oziroma njihovih možnih medsebojnih interakcij, številom nivojev (vrednosti faktorjev) in tudi predhodnim poznavanjem preučevanega sistema. V začetnih fazah raziskav

uporabljamo eksperimentalne načrte z večjim številom faktorjev in manj nivoji, da identificiramo vpliv faktorjev, kasneje pa uporabimo le signifikantne faktorje z največjim vplivom in jih primerjamo na več nivojih (22).

V farmacevtskih raziskavah se najbolj pogosto uporabljajo **faktorski načrti**, ki se ukvarjajo z vplivi procesnih parametrov in medsebojnimi interakcijami med posameznimi faktorji, saj tako dobimo največ informacij pri najmanjšem številu poskusov. *Popolni faktorski načrt* je tisti, pri katerem vse možne kombinacije določenih faktorjev variiramo pri vseh možnih nivojih teh faktorjev (23). Števila nivojev (L) in števila faktorjev (f) nam določi število eksperimentov (N), kar prikazuje enačba 7 (22).

$$N = L^f \quad (7)$$

Pri popolnih faktorskih načrtih število eksperimentov hitro narašča z večjim številom faktorjev in številom nivojev. Zato namesto popolnih večkrat uporabimo *delne faktorske načrte*, za katere je značilno, da določene interakcije iz popolnih faktorskih načrtov zamenjamo z novimi faktorji. Da tak načrt ostane učinkovit, je pomembno, da so te interakcije nesignifikantne, saj bi v nasprotnem primeru povzročili mešanje vplivov zamenjane interakcije in novega faktorja. Število eksperimentov, ki je potrebno za posamezen delni faktorski načrt, izračunamo po enačbi 8, kjer k predstavlja *delež polnega faktorskega načrta* (15). Pri polovičnem faktorskem načrtu je tako k enak 1, pri četrtinskem pa 2, posledično se število eksperimentov zmanjša na polovico oziroma četrtno pri omenjenih dveh načrtih (22).

$$N = L^{f-k} \quad (8)$$

2 NAMEN

Namen diplomske naloge je s poskusi izdelave placebo zrn modelne formulacije ovrednotiti vpliv procesnih spremenljivk laboratorijskega hitro vrtečega granulatorja z mešalno posodo volumna en liter na izkoristek procesa in lastnosti nastalih zrn, izdelanih z razprševanjem raztopine veziva ali raztapljanjem veziva med procesom granulacije (»in-situ« granulacija). Spreminjali bomo količino dodane granulacijske tekočine, hitrost mešala in sekala, napolnjenost mešalne posode, hitrost dodajanja tekočine za granuliranje in volumen pretoka zraka skozi šobo. Preučevali bomo tudi, kakšen je vpliv mešanja (gnetenja) po tem, ko razpršimo že vso količino granulacijske tekočine. Dela se bomo lotili po tradicionalnem eksperimentalnem pristopu, torej bomo spreminjali le eno spremenljivko naenkrat. Poleg navedenega bomo z različnimi pristopi povečevanja serij skušali v štirilitrski posodi izdelati zrnca enakih lastnosti kot v primeru granulacije v enolitrski posodi. Med seboj bomo primerjali pristope kinematične in dinamične podobnosti ter kompromisne nastavitve procesnih spremenljivk.

Pri poskusih granuliranja, ki predstavljajo središčne točko, bomo postopek granulacije trikrat ponovili. S tem bomo ugotovili, kakšna je ponovljivost tehnološkega postopka granuliranja s hitro vrtečim granulatorjem ob izbranem volumnu posode. Izdelanim zrcem bomo s sejalno analizo določili porazdelitev velikosti delcev, določili pretočne čase zrn ter še njihovo zbito in nasipno gostoto. S tehtanjem in sejanjem bomo določili celotno maso zrn in maso zrn uporabne frakcije. Iz dobljenih vrednosti bomo izračunali celokupni in uporabni izkoristek, Hausner-jevo razmerje ter Carr-ov indeks. Določili bomo tudi srednjo velikost delcev ter preko koeficienta variacije še širino porazdelitve.

Na podlagi rezultatov bomo poskušali pokazati, kako vpliva spreminjanje različnih spremenljivk na lastnosti zrn, ter tako identificirati kritične procesne spremenljivke za oba pristopa dodajanja veziva.

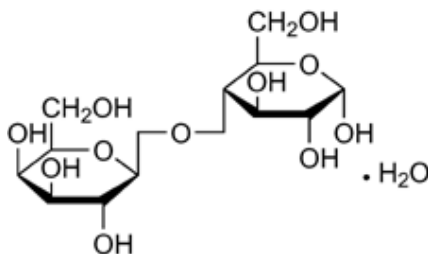
3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

3.1.1 Laktoza monohidrat 200 MESH

Empirična formula: $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$

Molekulska masa: 360,31 g/mol



Slika 7: Strukturna formula laktoze.

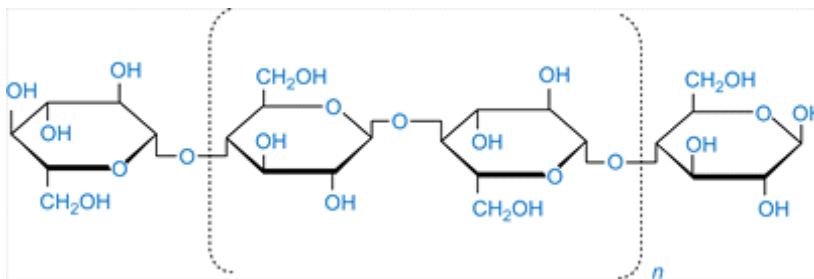
Laktoza je disaharid, sestavljen iz glukoze in galaktoze, ki ju povezuje β -1,4-glikozidna vez. Imenujejo jo tudi mlečni sladkor, saj jo pridobivajo iz mleka. Je bel ali rahlo rumenkast kristaliničen prašek sladkega okusa, je netoksična, brez vonja in je relativno inertna. V vodi je dobro a počasi topna, skoraj netopna je v etanolu. V trdnem stanju se, glede na pogoje sušenja in kristalizacijo, pojavlja v različnih oblikah. Potrebno jo je shranjevati v dobro zaprtem vsebniku v suhem in hladnem prostoru (24, 25).

V farmacevtski industriji se uporablja kot polnilo pri izdelavi kapsul in tablet, lahko pa se uporablja tudi pri izdelavi intravenskih injekcij (24). Zelo pogosto se uporablja kot pomožna snov v farmaciji, saj ima veliko dobrih lastnosti: nizka cena, dostopnost, dobra kompatibilnost z ostalimi snovmi, odlična stabilnost in topnost v vodi (26).

3.1.2 Mikrokristalna celuloza – Avicel PH 101

Empirična formula: $(C_6H_{10}O_5)_n$ $n \approx 220$

Molekulska masa: ≈ 36.000 g/mol



Slika 8: Strukturna formula mikrokrystalne celuloze.

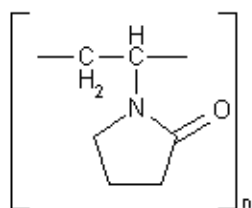
Mikrokristalna celuloza je prečiščena, delno hidrolizirana celuloza brez vonja in okusa. Je v obliki belega kristaliničnega praška s poroznimi delci. Je praktično netopna v vodi, acetonu in etanolu. Dostopna je v različnih oblikah, ki se med seboj razlikujejo v vsebnosti vlage in velikosti delcev ter s tem v funkcionalni rabi (27).

Mikrokristalna celuloza je zelo pogosto uporabljena snov v farmacevtski industriji, predvsem za izdelavo tablet in kapsul. Uporablja se kot polnilo in suho vezivo, izboljša pa tudi pretočne lastnosti ter pospeši razgradnjo tablet. Pomembna je tudi v kozmetiki in prehrabeni industriji (28).

3.1.2 Polivinilpirolidon K25 (PVP K25)

Empirična formula: $(C_6H_9NO)_n$

Molekulska masa: 2.500–3.000.000 g/mol (K25: ≈ 30.000 g/mol)



Slika 9: Strukturna formula PVP-ja.

PVP je sintetični polimer, sestavljen iz linearne verige 1-vinil-2-pirolidona z različnimi stopnjami polimerizacije in posledično različnimi molekulskimi masami. Je bel, močno higroskopen prašek brez vonja. Dobro je topen v vodi in ostalih polarnih topilih (29).

Največ se uporablja v trdnih farmacevtskih oblikah, npr. kot vezivo pri mokrem granuliranju. Je tudi solubilizator v peroralnih in parenteralnih pripravkih, saj izboljša topnost številnih slabo topnih učinkovin. Ni toksičen in ne povzroča iritacije (29).

3.2 APARATURE:

Pri diplomskem delu smo uporabljali naslednje aparature:

Hitro vrteči granulator	4M8-TriX, ProCepT, Belgija
Sušilnik	STREA -1, Niro-aeromatic AG, Švica
Analitska tehtnica	CP3202S, Sartorius AG, Švica
	BP 1200, Sartorius, Nemčija
Laboratorijski stresalnik	AS 200, Retsch, Nemčija
Laboratorijska sita	Retsch, Nemčija
Sita za ročno sejanje	Endecotts, Velika Britanija
Naprava za merjenje vlage	B-302, Büchi, Švica
Naprava za določanje zbitega volumna	50-1100, VanKel, ZDA
Laboratorijsko mešalo	Eurostar digital, IKA®- Werke, Nemčija
Lij za določanje pretočnih lastnosti	

3.3 METODE

3.3.1 Izdelava granulata s postopkom vlažnega granuliranja

Zrnca smo izdelali v hitro vrtečem granulatorju 4M8-TriX proizvajalca ProCepT, ki je namenjen granuliranju na laboratorijskem nivoju. Uporabili smo mešalno posodo z volumnom en liter, razen pri »scale-up« poskusih, kjer smo mešalno posodo zamenjali s štirilitrsko.

Postopek z raztapljanjem veziva med procesom granulacije (»in-situ« granulacija)

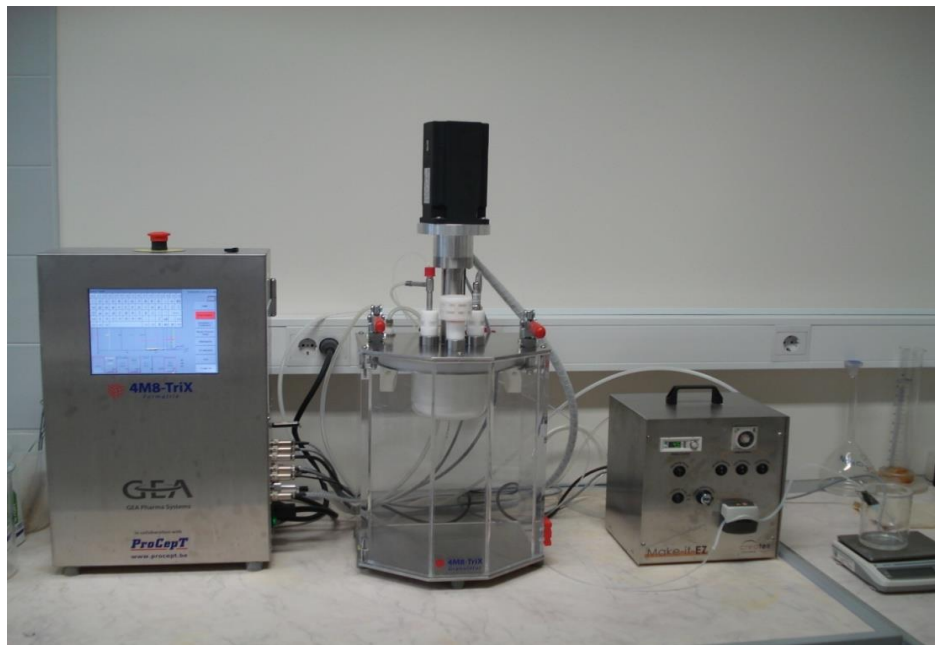
V plastično vrečko smo natehtali predpisano količino laktoze, mikrokristalne celuloze in polivinilpirolidona K25 (v masnih razmerjih 65 : 30 : 5). Zmes prahu smo s stresanjem v vrečki premešali in prenesli v mešalno posodo. Na kontrolni plošči granulatorja smo nastavili hitrost sekala in mešala, hitrost razprševanja, pretok zraka ter količino granulacijske tekočine, ki smo jo razpršili (Preglednica I). Količina granulacijske tekočine nam ob dani hitrosti razprševanja predstavlja tudi končno točko granulacije. Najprej smo vklopili mešalo in sekalo, potem zrak za razprševanje in nazadnje črpalko za dovajanje granulacijske tekočine. Po končanem granuliranju smo produkt prenesli v pateno in posušili v vrtinčnoslojnim sušilniku.

Preglednica I: Vrednosti procesnih in formulacijskih spremenljivk, ki smo jih uporabili pri središčnem poskusu.

Središčni poskus	
Masa prahu [g]	150
Hitrost mešala [rpm]	1300
Hitrost sekala [rpm]	3000
Hitrost razprševanja [mL/min]	2,69
Volumen pretoka zraka [L/min]	4,5

Postopek granuliranja z razprševanjem raztopine veziva

V primeru razprševanja z raztopino veziva smo morali najprej le-to še pripraviti. V predhodno stehano čašo smo nalili ustrezno količino vode ter med mešanjem s propelerskim mešalom počasi dodajali PVP K25. Mešali smo približno eno uro oz. dokler se ni PVP popolnoma raztopil. Pripravili smo 14,28 % (ut/ut) raztopino PVP-ja K25. Postopek granuliranja je bil popolnoma enak, kot v primeru »in-situ« granulacije, s to razliko, da smo zaradi raztopljenega PVP-ja razpršili večjo količino granulacijske tekočine.



Slika 10: Hitro vrteči granulator 4M8-TriX.

Nastala zrnca smo posušili v sušilniku STREA -1 (Niro-aeromatic AG) pri pretoku zraka 80 m³/h (Slika 11). Sušili smo toliko časa, da je temperatura produkta dosegla 41 °C oz. da smo dosegli vsebnost vlage, ki je bila manjša od 2 %.



Slika 11: Sušilnik STREA-1.

3.3.2 Vrednotenje granulata

3.3.2.1 Vsebnost vlage (IPS)

Vsebnost vlage v zrnih smo preko izgube mase pri sušenju (IPS) določali z analizatorjem B-302 (Büchi). Natehtali smo približno 5 g vzorca in ga enakomerno razporedili po pladnju naprave. Sušili smo 15 min pri temperaturi 80 °C. Rezultat smo podali v % (ut/ut) izgube mase vzorca.

3.3.2.2 Porazdelitev velikosti delcev granulata

Porazdelitev velikosti delcev smo določali s sejhalno analizo. Analizo smo izvajali po farmakopejskem testu 2.9.12 Sieve test na laboratorijskem sejalniku Retsch, AS 200. Uporabili smo sita velikosti 125, 180, 250, 355, 500, 710, 1000 in 1400 µm. Najprej smo stehali prazna sita in dno posode ter jih namestili na stresalnik po naraščajoči velikosti odprtih. Natehtali smo 100 g vzorca (razen pri poskusu z začetno maso zmesi praškov 100 g, kjer smo sejhalno analizo naredili s 50 g vzorca) in ga stresli na zgornje, največje sito. Pritrdili smo pokrov in stresali 10 min pri amplitudi 2 mm. Po stresanju smo ponovno stehali posamezna sita in dno. Iz razlike mas polnih in praznih sit smo izračunali maso frakcije posameznega velikostnega razreda. Rezultate smo podali z masnimi deleži posameznih velikostnih frakcij (izračun enačba 9) in to prikazali v obliki histograma.

$$x = \frac{m_s}{m_v} \times 100 \% \quad (9)$$

X	masni delež posamezne velikostne frakcije [%]
m_s	masa zrn na posameznem situ
m_v	masa vzorca za sejhalno analizo

3.3.2.3 Izkoristek procesa

Za vsak poskus smo izračunali celokupni (η_c) in uporabni izkoristek (η_u) procesa granulacije. Kot celokupni izkoristek smo upoštevali maso celotnega suhega granulata v primerjavi z začetno maso suhih snovi, za uporabni izkoristek pa smo upoštevali frakcije od 180 µm do 710 µm in ga izračunali po enačbi 10.

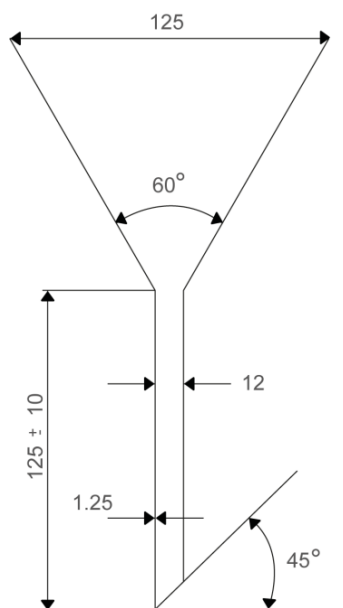
$$\eta_{lu} = \frac{m_u}{m_p} \quad (10)$$

m_u celotna masa uporabne frakcije

m_p začetna masa praškov

3.3.2.4 Pretočni čas

Pretočni čas smo določali po farmakopejskem testu za pretočnost (2.9.16 Flowability). S testom vrednotimo navpičen tok zrn pod določenimi pogoji. Stehtali smo 35 g zrn in jih počasi stresli v suh steklen lij, predpisanih velikosti (Slika 12). Dno smo zamašili s plastično kartico. Odprtino lija smo sprostili in merili čas, dokler vsa preiskovana snov ni stekla skozi lij (30). Meritev smo ponovili petkrat. Rezultat smo podali na stotinko sekunde natančno in ga izrazili v obliki pretočnega časa na 100 g zrn. Ker odstopanje posamezne meritve od povprečne vrednosti ni bilo nikoli večje od 10 %, smo končni rezultat podali kot povprečno vrednost petih meritev. Zaradi možnosti segregacije delcev smo pred vsako meritvijo pretočnega časa preiskovano snov ročno premešali v plastični vrečki. Ker so se nam delci rahlo adherirali na steklo lija, smo med vsako analizo lij spihali s stisnjenim zrakom. Zaradi večje natančnosti pri meritvi smo uporabili čim večjo možno maso zrn, saj je tako napaka, do katere pride na začetku in na koncu merjenja, manjša.



Slika 12: Shema lija za določanje pretočnih lastnosti.

3.3.2.5 Nasipna in zbita gostota

Nasipno in zbito gostoto izračunamo iz predhodno določenega nasipnega in zbitega volumna. Ko določeno maso vzorca vsujemo v merilni valj, ti delci zavzamejo določen volumen. Če valja ne stresamo, gre za nasipni volumen, ki vključuje volumen delcev in volumen praznih prostorov med delci. Za določanje nasipnega volumna smo uporabili plastični merilni valj z volumnom 100 mL. Natehtali smo 30 g vzorca in ga počasi, s pomočjo papirnatega lija stresli v valj ter odčitali nasipni volumen. Postopek smo trikrat ponovili. Iz določenih nasipnih volumnov smo nato po enačbi 11 izračunali nasipno gostoto, ki je definirana kot razmerje mase snovi, ki jo nasipamo v merilni valj, in volumna, ki ga zavzame. Izražamo jo v g/mL (31).

$$\rho_n = \frac{m_v}{V_n} \quad (11)$$

ρ_n nasipna gostota [g/mL]

m_v masa vzorca [g]

V_n nasipni volumen [mL]

Merilni valj z vzorcem, ki smo mu določili nasipni volumen, smo potem postavili na napravo za določanje zbitega volumna 50-1100 (VanKel), zbili s 1250 udarci ter odčitali zbiti volumen vzorca v mL. Zbiti volumen je vedno manjši kot nasipni, saj se delci med stresanjem uredijo tako, da zavzamejo minimalni prostor. Pomembno je, da je postopek meritve vedno enak in da uporabljamo isto opremo. Zaradi večje ponovljivosti smo uporabili vedno enake mase vzorca. Na podlagi dobljenih podatkov za zbiti volumen, smo izračunali zbito gostoto po naslednji enačbi (31).

$$\rho_z = \frac{m_v}{V_z} \quad (12)$$

ρ_z zbita gostota [g/mL]

m_v masa vzorca [g]

V_z zbiti volumen [mL]

3.3.2.6 Hausner-jevo razmerje in Carr-ov indeks

Pretočne lastnosti določene snovi lahko merimo tudi s pomočjo Hausner-jevega razmerja (HR) in Carr-ovega indeksa (CI). Tu gre za oceno pretočnih lastnosti, saj jih dejansko ne merimo, temveč o njih sklepamo na podlagi nasipne in zbite gostote. Vrednosti izračunamo z enačbama 13 in 14 ter ju interpretiramo s pomočjo skale pretočnosti, ki jo vsebuje farmakopeja v monografiji 2.9.36 Powder flow (Ph. Eur. 7th Ed.) (Preglednica II) (32).

$$CI = \frac{(\rho_z - \rho_n)}{\rho_z} \times 100 [\%] \quad (13) \quad HR = \frac{\rho_z}{\rho_n} \quad (14)$$

ρ_n nasipna gostota vzorca [g/mL]

ρ_z zbita gostota vzorca [g/mL]

Preglednica II: Opredelitev pretočnih lastnosti glede na vrednost Carr-ovega indeksa in Hausner-jevega razmerja po Ph. Eur. 7th Ed (32).

Carr-ov indeks [%]	Pretočnost	Hausner-jevo razmerje
1–10	<i>Odlična</i>	1,00–1,11
11–15	<i>Dobra</i>	1,12–1,18
16–20	<i>Zmerna</i>	1,19–1,25
21–25	<i>Sprejemljiva</i>	1,26–1,34
26–31	<i>Slaba</i>	1,35–1,45
32–37	<i>Zelo slaba</i>	1,46–1,59
>38	<i>Zelo, zelo slaba</i>	>1,60

Pri vrednostih Carr-ovega indeksa od 20 do 21 % opazimo ključno spremembo v pretočnosti granulata v smislu tehnološkega postopka tabletiranja. Nad to mejno vrednostjo imamo slabše pretočne lastnosti in slabšo enakomernost mase tablet. Podobno velja tudi za Hausner-jevo razmerje (32).

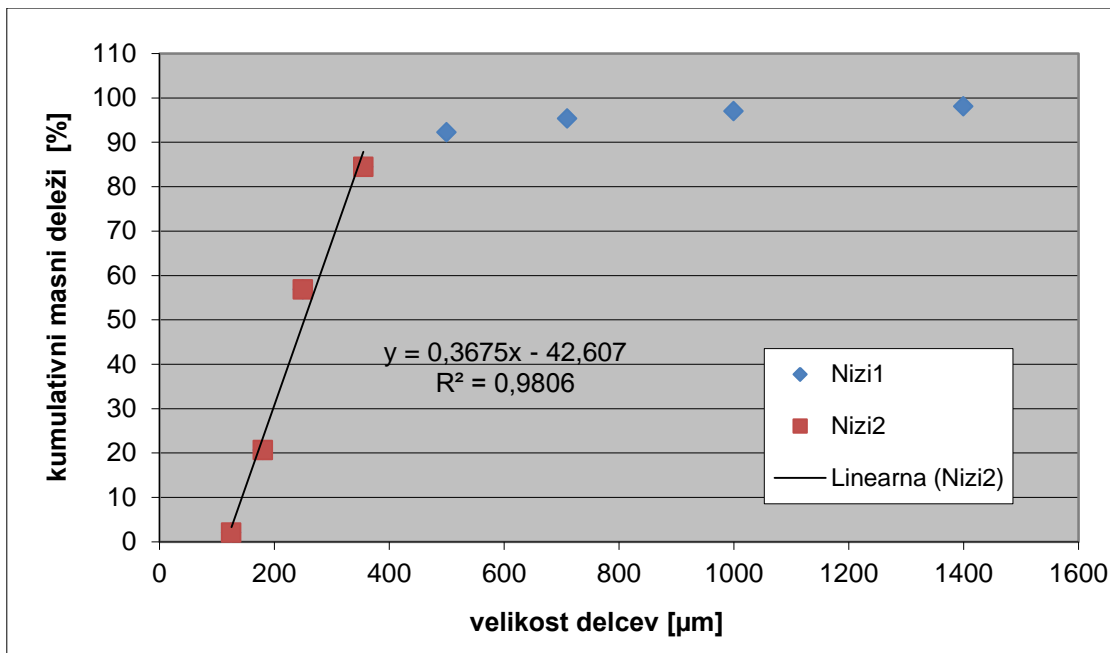
3.3.2.7 Srednja velikost delcev (d50) in širina porazdelitve velikosti delcev

Srednjo velikost delcev smo določili s pomočjo linearne regresije z metodo najmanjših kvadratov, torej smo določili enačbo premice, ki se podatkom najbolj prilega. Pri izračunu smo upoštevali kumulativne masne deleže zrn na sitih, ki smo jih uporabili pri sejalni analizi. Metodo dela bomo prikazali na konkretnem primeru (središčni poskus, »in-situ« granulacija, Preglednica III), po takšnem principu izvedbe analize pa smo določili srednjo velikost delcev (d50) in širino porazdelitve velikosti s koeficientom variacije (CV) pri vseh ostalih poskusih.

Preglednica III: Primer vrednosti, ki smo jih uporabili za izračun srednje velikosti delcev in širine porazdelitve velikosti delcev pri enem izmed središčnih poskusov.

velikost delcev [μm]	masa vzorca [g]	masni delež [%]	kumulativni masni delež [%]
nad 1400	1,93	1,93	98,07
1000–1400	1,10	1,10	96,97
710–1000	1,62	1,62	95,35
500–710	3,11	3,11	92,25
355–500	7,81	7,80	84,44
250–355	27,63	27,61	56,83
180–250	36,19	36,16	20,67
125–180	18,62	18,61	2,07
0–125	2,07	2,07	0,00

Ustrezno izračunane podatke smo vnesli v graf (Slika 13). Najprej smo vnesli vse eksperimentalne točke (niz 1 in 2), potem pa smo za izračun enačbe premice izbrali tiste točke, ki so še izkazovale linearno odvisnost (v spodnjem primeru prve 4 točke, niz 2). Običajno je bil »prelom« med točkami lepo viden, če pa nismo bili prepričani, koliko točk bi izbrali, smo izračunali koeficient determinacije (R^2) in izbrali smo tiste točke, pri katerih je bil R^2 večji. Pri posameznih primerih se je kumulativni masni delež, pri katerem smo določali točke za izračun premice, razlikoval. Včasih smo za linearno regresijo izbrali točke do 60 ali 70 % kumulativnega masnega deleža, idealno pa je bilo, če je do tega prišlo pri 90 %. Na izbor točk je vplivala oblika porazdelitve zrn.



Slika 13: Prikaz vrednosti kumulativnih masnih deležev v odvisnosti od velikosti delcev.

Enačbo dobljene premice smo zapisali v obliki $y = \beta_0 + \beta x$, kjer β_0 predstavlja odsek na osi y , β naklon premice, y kumulativni masni delež (odvisna spremenljivka), x pa velikost delcev (neodvisna spremenljivka). Iz dobljenih vrednosti smo po spodnjih enačbah izračunali srednjo velikost delcev (d_{50}) in koeficient variacije (CV), s katerim popišemo širino porazdelitve velikosti delcev.

$$d_{50} = \frac{(50 - \beta_0)}{\beta} \quad (15) \quad d_{50} \quad \text{srednja velikost delcev } [\mu\text{m}]$$

$$d_{16} = \frac{(16 - \beta_0)}{\beta} \quad (16) \quad d_{16} \quad \text{velikost delcev, ki ustreza 16 \% kumulativne distribucije } [\mu\text{m}]$$

$$d_{84} = \frac{(84 - \beta_0)}{\beta} \quad (17) \quad d_{84} \quad \text{velikost delcev, ki ustreza 84 \% kumulativne distribucije } [\mu\text{m}]$$

$$CV = \frac{(d_{84} - d_{16})}{(2 \times d_{50})} \times 100 \quad (18) \quad CV \quad \text{koeficient variacije } [\%]$$

3.3.3 Ponovljivost postopka izdelave zrnca

Da bi ugotovili ponovljivost določenih poskusov med seboj, smo izračunali povprečje, standardno deviacijo in relativno standardno deviacijo izbranih parametrov s pomočjo spodnjih enačb.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(x-\bar{x})^2}{(n-1)}} \quad (19) \quad SD \quad \text{standardna deviacija}$$

$$RSD = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100 \quad (20) \quad RSD \quad \text{relativna standardna deviacija [\%]}$$

3.3.4 Določitev vrednosti procesnih spremenljivk pri »scale-up« poskusih

Izvedli smo »scale-up« prenos iz mešalne posode volumna enega litra na mešalno posodo volumna štirih litrov, ustrezno smo zamenjali tudi mešalo in sekalo. Prenos smo izvedli na primeru »in-situ« granulacije, izhajali pa smo iz središčne točke eksperimentov granuliranja. V primeru večje posode smo uporabili večjo maso praškov (500 g) in posledično sorazmerno večjo količino granulacijske tekočine (150 g) kot v primeru enolitrske posode, kjer smo uporabili 150 g praškov in razpršili 45 g granulacijske tekočine. Spremenljivke procesa granulacije smo preračunali glede na izbran princip povečevanja serije, kjer smo želeli ohraniti kinematično ali dinamično podobnost procesa oz. smo izbrali pristop kompromisa (18).

Izmerili smo premera mešala (D_m) in sekala (D_s) pri obeh velikostih posod.

$$D_{m, 1L} = 122 \text{ mm} \quad D_{s, 1L} = 29 \text{ mm}$$

$$D_{m, 4L} = 166 \text{ mm} \quad D_{s, 4L} = 39,5 \text{ mm}$$

Najprej smo po enačbi 21 izračunali podatke za **kinematično podobnost** (glede na enačbo 4), tako da smo enačili obodni hitrosti mešala pri enolitrski in štirilitrski posodi ter tako dobili frekvenco vrtenja mešala za večjo posodo.

$$N_{m,4L} = N_{m,1L} \frac{D_{m,1L}}{D_{m,4L}} \quad (21)$$

Po enakem principu smo izračunali še frekvenco vrtenja sekala. Hitrost razprševanja granulacijske tekočine smo z izračunom ustrezno linearno povečali glede na količino uporabljene tekočine, in sicer tako da smo teoretično ohranili čas procesa granulacije iz

eksperimenta na enolitrski posodi. Vendar se je eksperimentalno določena hitrost razprševanja razlikovala glede na teoretično, zato časa granulacije nista bila povsem enaka. Da bi ohranili velikost kapljic razpršene granulacijske tekočine, smo glede na novo hitrost razprševanja sorazmerno povečali tudi pretok komprimiranega zraka za razprševanje.

Da smo zagotovili **dinamično podobnost** procesa, smo enačili Froudovo število (Enačba 5) in tako dobili frekvenci vrtenja mešala (enačba 22) in sekala. Hitrost razprševanja in pretok komprimiranega zraka sta v tem primeru ostala enaka kot v primeru ohranjanja kinematične podobnosti procesa.

$$N_{m,4L} = \sqrt{\frac{D_{m,1L}}{D_{m,4L}}} N_{m,1L}^2 \quad (22)$$

Nato smo izvedli še dva kompromisna poskusa med kinematično in dinamično podobnostjo, in sicer tako da smo upoštevali enačbo 6: $ND^n = konst.$, kjer n predstavlja indeks skaliranja. Kot n smo privzeli srednjo vrednost 0,75 in izračunali novi frekvenci vrtenja mešala in sekala. Pri drugem kompromisnem poskusu povečevanja procesa granulacije smo vzeli enake vrednosti vrtenja mešala in sekala ter hitrosti razprševanja, le volumen pretoka komprimiranega zraka smo zmanjšali za polovico in tako dobili večje kapljice granulacijske tekočine pri razprševanju. Pri poskusih smo uporabili preračunane vrednosti, ki so predstavljene v preglednici IV.

Preglednica IV: Vrednosti procesnih in formulacijskih spremenljivk, ki smo jih uporabili pri »scale-up« poskusih na štirilitrski posodi.

Podobnost	Hitrost mešala [rpm]	Hitrost sekala [rpm]	Hitrost razprševanja [mL/min]	Pretok zraka [L/min]	Masa vode [g]
KIN	955	2200	11,50	15,1	150
DIN	1114	2570	11,50	15,1	150
KOM 1	1031	2380	11,50	15,1	150
KOM 2	1031	2380	11,50	7,6	150
1 L	1300	3000	2,69	4,5	45

KIN...kinematična podobnost, **DIN**...dinamična podobnost, **KOM 1** in **KOM 2**...kompromisa med kinematično in dinamično podobnostjo, **1 L**...središčni poskus »in-situ« granulacije

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 PONOVLJIVOST POSKUSOV

Tri vrste izhodiščnih poskusov s procesnimi spremenljivkami, navedenimi v preglednici I, smo v celoti trikrat ponovili, da bi ugotovili, kakšna je ponovljivost postopka izdelave zrnč. Izračunali smo povprečje, standardno deviacijo in relativno standardno deviacijo posameznih spremenljivk lastnosti zrnč. Rezultati so prikazani v preglednicah V, VI in VII.

Preglednica V: Lastnosti granulata in ponovljivost rezultatov pri izhodiščnih poskusih »in-situ« granulacije (razpršili 33 g vode).

	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	CI [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d50 [μm]	CV [%]
	90,21	31,92	0,72	0,563	0,703	1,25	20,0	6,36	168,9	36,6
	94,01	40,54	0,65	0,573	0,735	1,28	22,0	4,80	176,5	32,0
	95,13	42,64	0,58	0,570	0,711	1,25	19,9	4,35	179,8	31,9
POVPREČJE	93,12	38,37	0,65	0,569	0,716	1,26	20,6	5,17	175,1	33,5
SD	2,58	5,68	0,07	0,005	0,016	0,02	1,2	1,06	5,5	2,7
RSD	2,77	14,81	10,8	0,962	2,284	1,47	5,6	20,42	3,2	8,0

Najprej smo trikrat ponovili izhodiščni poskus po preglednici I, kjer smo kot granulacijsko tekočino uporabili 33 g vode. Ugotovili smo, da je ponovljivost med rezultati zelo dobra, saj se posamezne vrednosti med seboj zelo malo razlikujejo. SD (standardna deviacija ali standardni odklon), ki je merilo za obseg razpršenosti vrednosti od povprečne vrednosti, pri srednjih vrednostih velikost delcev (d50) znaša le 5,5 μm, RSD pa je v obeh primerih ponovitev »in-situ« granulacije manjši od 5 %, kar potrjuje, da so rezultati ustrezni. Zaradi dobre ponovljivosti rezultatov in obsežnosti matrike sprememb procesnih spremenljivk smo se odločili, da ostalih poskusov, razen središčnih poskusov, ne bomo ponavljali, torej smo opravili le en poskus ob spremembi ene spremenljivke. V nadaljnjih primerjalnih preglednicah, grafih in histogramih smo za središčni poskus vedno navajali dobljene povprečne vrednosti.

Preglednica VI: Lastnosti granulata in ponovljivost rezultatov pri središčnih poskusih »in-situ« granulacije (razpršili 45 g vode).

	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	Cl [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d50 [µm]	CV [%]
	91,73	66,51	1,12	0,568	0,717	1,26	20,8	5,85	252,0	36,7
	91,80	71,42	0,62	0,573	0,706	1,23	18,8	5,45	260,3	35,5
	91,97	69,29	0,93	0,575	0,711	1,24	19,2	5,45	266,4	36,4
POVPREČJE	91,84	69,08	0,89	0,572	0,712	1,24	19,6	5,58	259,6	36,2
SD	0,12	2,46	0,25	0,004	0,006	0,02	1,1	0,23	7,3	0,6
RSD	0,13	3,56	28,4	0,660	0,792	1,35	5,5	4,17	2,8	1,7

Pri središčnem poskusu »in-situ« granulacije, izvedenem pri procesnih spremenljivkah, navedenih v preglednici I, kjer smo razpršili 45 g vode, je bila ponovljivost rezultatov ustrezna, tako v primeru srednje velikosti delcev (d50) kot v primeru širine porazdelitve velikosti (CV). Ko smo v nalogi primerjali srednje velikosti delcev posameznih poskusov, smo za statistično signifikantno razliko uporabili štirikratno vrednost SD središčnega poskusa, saj smo primerjali dve porazdelitvi velikosti (po 2 SD za vsako porazdelitev). Torej je bila v tem primeru statistično signifikantna razlika tista, ki je bila večja od 29,2 µm (7,3 µm x 4). Pri gradualnih spremembah procesnih spremenljivk je težko pričakovati tako signifikantno razliko, zato smo se osredotočali predvsem na trend naraščanja in padanja d50, signifikantne razlike pa so se kvečjemu pojavile le za poskuse pri skrajnih vrednostih izbranih procesnih spremenljivk.

Preglednica VII: Lastnosti granulata in ponovljivost rezultatov pri središčnih poskusih granulacije z raztopljenim vezivom (razpršili 52,5 g raztopine PVP K25 pri hitrosti razprševanja 3,07 mL/min).

	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	Cl [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d50 [µm]	CV [%]
	92,13	66,77	0,67	0,559	0,709	1,27	21,1	7,47	265,2	37,0
	92,53	62,83	1,22	0,568	0,709	1,25	19,9	6,63	242,2	33,3
	92,33	65,99	0,85	0,592	0,726	1,23	18,4	5,95	268,1	36,3
POVPREČJE	92,33	65,20	0,91	0,573	0,714	1,25	19,8	6,68	258,5	35,5
SD	0,20	2,08	0,28	0,02	0,010	0,02	1,3	0,76	14,2	2,0
RSD	0,22	3,19	30,7	2,99	1,386	1,68	6,8	11,39	5,5	5,5

Pri granuliranju z raztopljenim vezivom je bila ponovljivost rezultatov slabša. Razlog je lahko v večji viskoznosti raztopine za razprševanje, saj smo eksperimentalno ugotovili, da voda bolj enakomerno teče skozi cevko, kot pa raztopina PVP-ja. SD srednjih vrednosti je bila 14,2 μm , tako smo za statistično signifikantno razliko uporabili vrednost 56,8 μm .

4.2 POSTOPEK Z RAZTAPLJANJEM VEZIVA MED PROCESOM GRANULACIJE (»IN-SITU« GRANULACIJA)

Eksperimentalne poskuse smo pri obeh vrstah granulacije opravili tako, da smo najprej posamezne spremenljivke variirali glede na vrednost izhodiščnega poskusa. Potem smo pri tistih poskusih, kjer je prišlo do bistvenih razlik v lastnostih delcev, spremenljivke še dodatno spremenili in preučili razlike. Kot vidimo iz preglednice VIII, smo v primeru »in-situ« granulacije pri vseh procesnih spremenljivkah, razen pri masi uporabljene snovi in hitrosti mešala, izvedli poskuse pri razširjenem obsegu vrednosti.

Preglednica VIII: Vrednosti variiranih procesnih spremenljivk v primeru »in-situ« granulacije.

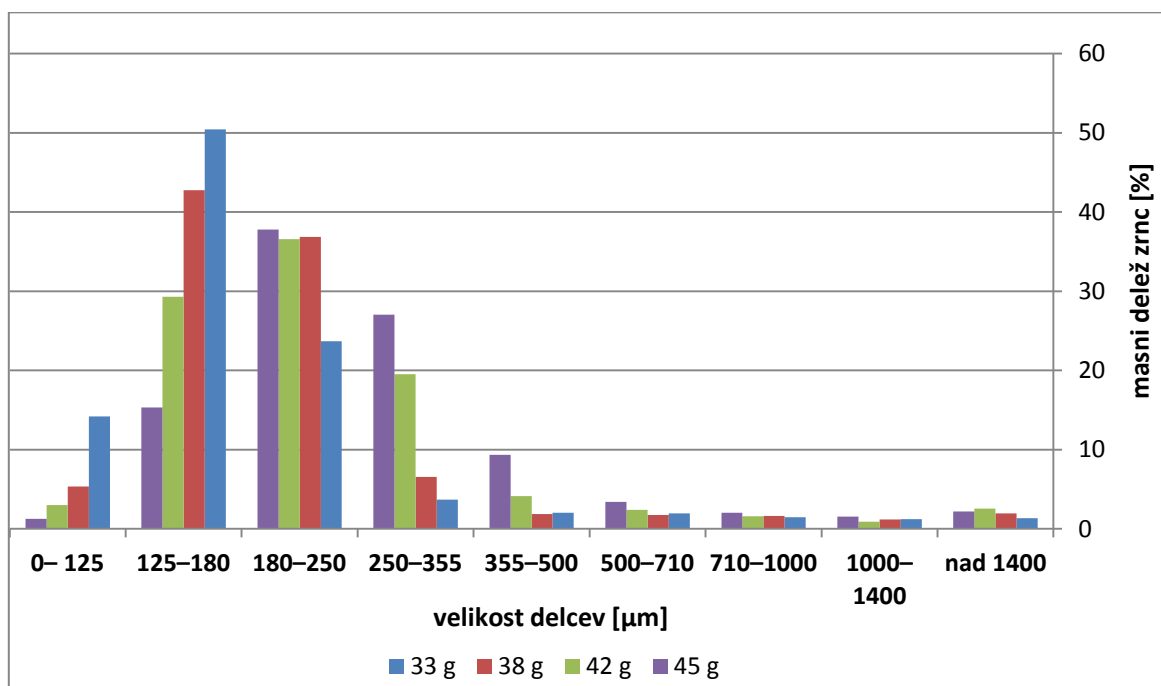
PROCESNE SPREMENLJIVKE	VREDNOSTI SPREMENLJIVK					
<i>Količina dodane granulacijske tekočine [g]</i>	33	38	42	45		
<i>Masa uporabljene snovi [g]</i>	100	150	225			
<i>Hitrost razprševanja tekočine za granuliranje [mL/min]</i>	1,58	1,80	2,69	4,54	6,23	
<i>Hitrost mešala [rpm]</i>	1100	1300	1500			
<i>Hitrost sekala [rpm]</i>	2000	2250	2500	3000	4000	5000
<i>Volumen pretoka zraka skozi šobo [L/min]</i>	1,1	1,7	3,0	4,5	6,0	
<i>Dodaten čas gnetenja [min]</i>	0	1	2	2,5	3	

4.2.1 Vrednotenje granulata glede na količino dodane granulacijske tekočine

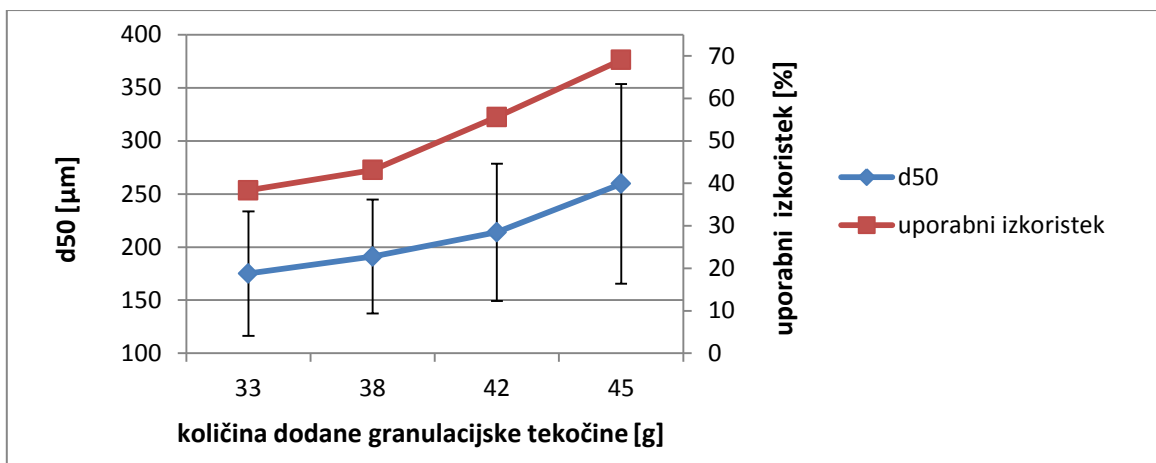
Najprej smo določili količino granulacijske tekočine, ki je optimalna za izdelavo granulata. Začeli smo s 33 g in maso postopno povečevali do 45 g. Vsakič je prišlo do izrazitega povečanja uporabnega izkoristka in velikosti delcev. Mase granulacijske tekočine nismo več povečevali, ker bi v primeru prevelike količine dodane granulacijske tekočine prišlo do nastanka prevelikih delcev in predvidoma dodatne širitve porazdelitve velikosti delcev. Maso granulacijske tekočine 45 g smo tako določili kot pogoj središčnega poskusa in jo uporabili pri izvedbi vseh nadaljnjih poskusov. Zaradi lažje preglednosti so rezultati meritev središčnega poskusa v primerjalnih preglednicah označeni z rumeno barvo.

Preglednica IX: Lastnosti granulata glede na količino dodane granulacijske tekočine.

Količina dodane vode [g]	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	CI [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d50 [μm]	CV [%]
33	93,12	38,37	0,65	0,569	0,716	1,26	20,6	5,17	175,1	33,5
38	90,82	43,16	0,97	0,634	0,756	1,19	16,2	5,33	191,1	28,1
42	92,49	55,61	1,07	0,566	0,714	1,26	20,8	6,88	214,0	30,2
45	91,84	69,08	0,89	0,572	0,712	1,24	19,6	5,58	259,6	36,2

**Slika 14: Porazdelitev velikosti delcev glede na količino dodane granulacijske tekočine.**

Iz zgornjega grafa (Slika 14) vidimo, da so premiki distribucij gradualni, saj se z večjo količino dodane granulacijske tekočine poveča delež delcev v višjih razredih. Razlike so očitne pri prvih petih razredih, medtem ko pri delcih večjih od 500 μm ni opaziti večjih razlik.



Slika 15: Srednja velikost delcev (d50) in uporabni izkoristki granulata glede na količino dodane granulacijske tekočine.

Interval standardne deviacije na sliki 15 označuje širino porazdelitve velikosti za en poskus (enako velja tudi za vse ostale grafe enakega tipa znotraj diplomske naloge).

Na sliki 15 je zelo očitno prikazan trend povečevanja srednje velikosti delcev glede na večjo količino dodane granulacijske tekočine. Ob tem se povečuje tudi širina porazdelitve (CV), kar je vidno predvsem iz zadnjega poskusa. Velikost zrn se povečuje s koalescenco primarnih jeder zrn, kar je možno preko povečevanja nasičenja (saturacije) primarnih jeder. Nasičenje zrn se povečuje zaradi dodajanja granulacijske tekočine in s povečevanjem gostote zrn preko strižnih sil. S povečevanjem količine granulacijske tekočine vplivamo neposredno na količino kapljevine, ob nespremenjeni hitrosti razprševanja pa tudi na podaljšanje vnosa mehanske energije preko striga mešala, saj je eksperiment granulacije daljši, ko dodamo večjo količino granulacijske tekočine. Večajo se tudi uporabni izkoristki, saj imamo več delcev v velikostnem razredu od 180 do 1000 μm , ki smo ga definirali kot uporabno frakcijo.

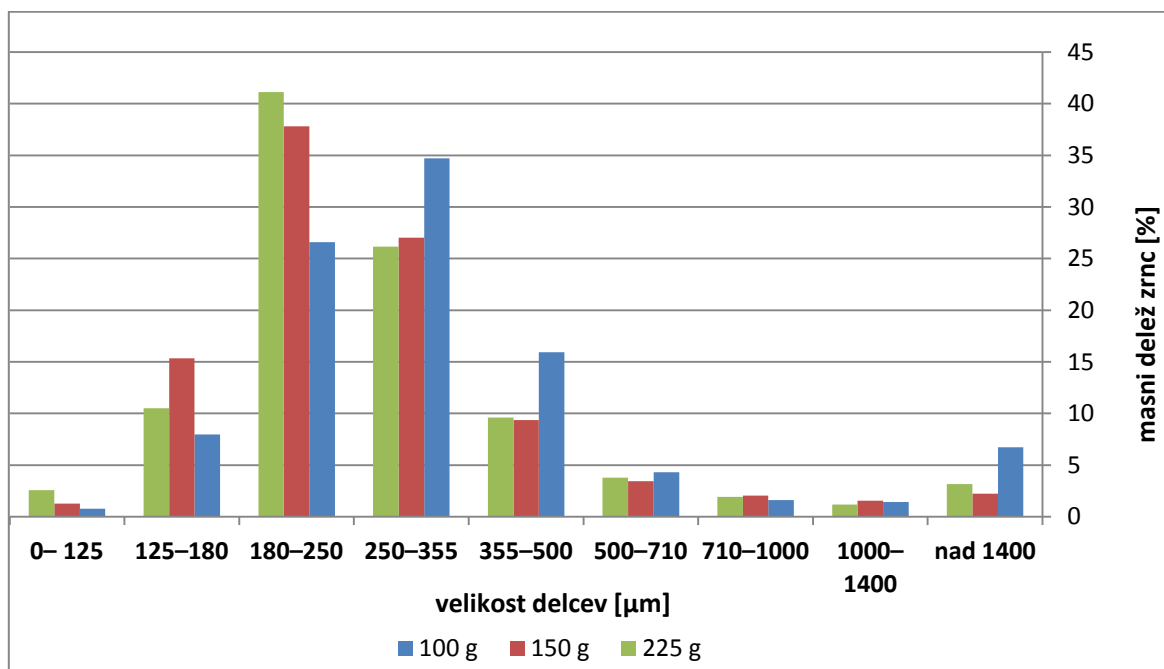
Pretočni časi so v tem sklopu poskusov (Preglednica IX), kot tudi pri vseh nadaljnjih eksperimentih granulacije, ustrezni, saj so vsi manjši od 10 s/100 g. Tudi pretočne lastnosti, ki smo jih ocenili preko Carr-ovega indeksa in Hausner-jevega razmerja so v vseh primerih sprejemljive v smislu tehnološkega postopka tabletiranja, saj je največja vrednost CI 22,3. Vrednosti pa so bile običajno še precej manjše in jih lahko s pomočjo farmakopejske skale pretočnosti (Preglednica II) interpretiramo kot zmerne in dobre.

4.2.2 Vrednotenje granulata glede na maso uporabljene snovi

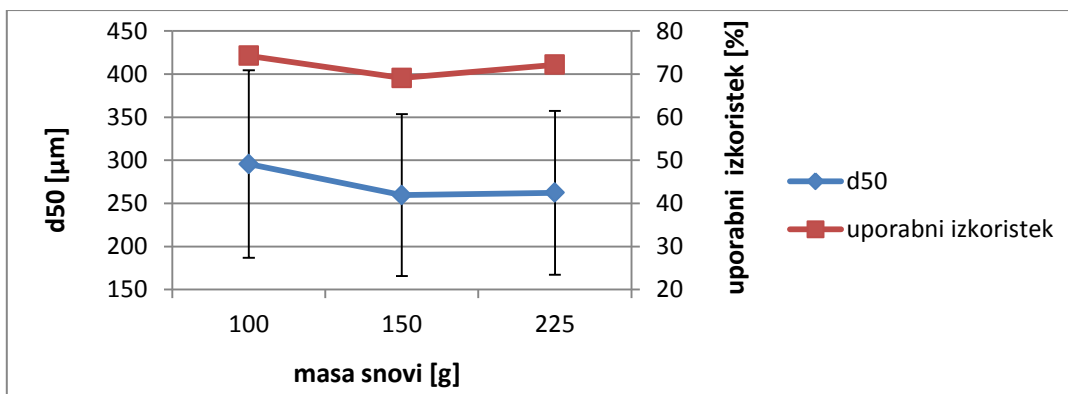
Preglednica X: Lastnosti granulata glede na maso uporabljene snovi.

Masa snovi [g]	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	CI [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d50 [μm]	CV [%]
100	90,09	74,24	0,53	0,577	0,706	1,22	18,3	8,27	295,6	36,8
150	91,84	69,08	0,89	0,572	0,712	1,24	19,6	5,58	259,6	36,2
225	94,08	72,17	1,47	0,600	0,753	1,26	20,3	8,34	262,3	36,2

Poskuse smo izvajali s 150 g snovi. Maso smo povečali (225 g) in zmanjšali (100 g) ter na ta način ugotovili, v kakšnem masnem obsegu še lahko izvajamo granulacijo v 1 L posodi. Glede na maso snovi smo ustrezno povečali in zmanjšali tudi količino granulacijske tekočine. Podatki v preglednici X nakazujejo, da imamo pri večji masi boljše celokupne izkoristke. To je verjetno posledica tega, da nam je pri manjši masi večji odstotek snovi ostal v posodi, ko smo granulat prenašali v pateno. Dodatno na ta rezultat vpliva tudi dejstvo, da pri 100 g polnitvi prihaja do večjega močenja stene mešalne posode kot pri 150 in 225 g polnitvi. Omočena stranska stena pomeni večje oprijemanje mase na steno in verjetno pripomore tudi k nastanku večjih delcev pri najmanjši polnitvi.



Slika 16: Porazdelitev velikosti delcev glede na maso uporabljene snovi.



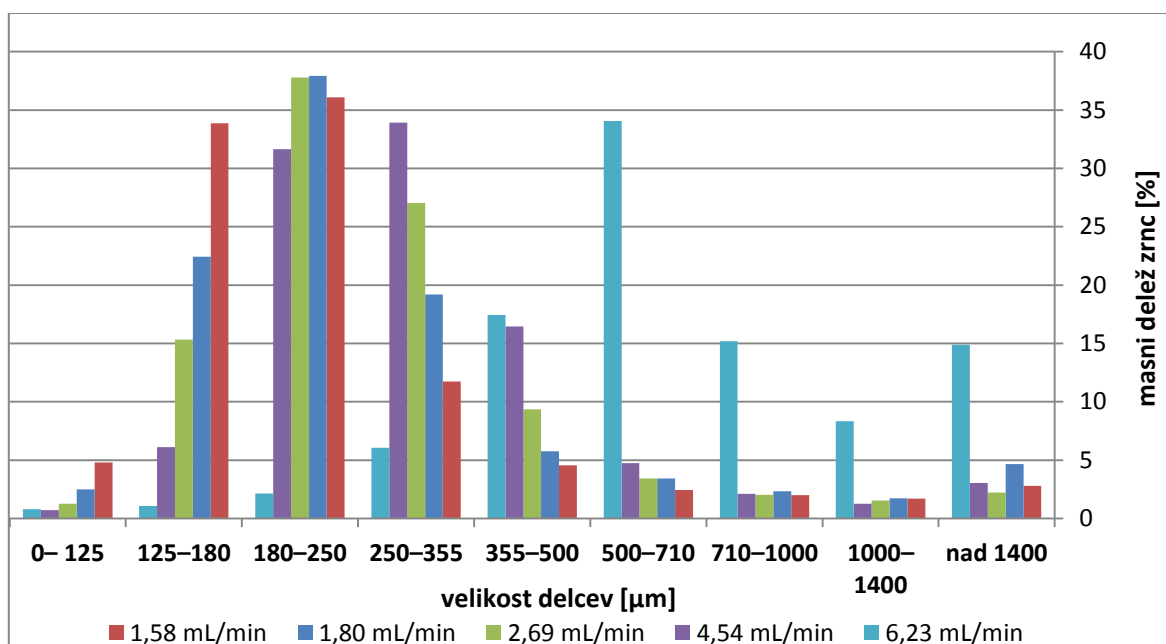
Slika 17: d50 in uporabni izkoristki granulata glede na maso uporabljene snovi.

Pri polnitvi mešalne posode s 150 ali 225 g zmesi praškov med granulatom ni bilo bistvenih razlik v porazdelitvi velikosti delcev (Slika 16). Le pri najmanjši uporabljeni masi je večji odstotek delcev v višjih velikostnih razredih, kar posledično vodi v večjo srednjo velikost delcev in višji uporabni izkoristek. Razlike v d50 so, glede na ponovljivost izhodiščnega poskusa, med 100 g polnitvijo in 150 g ali 225 g statistično signifikantne. Rezultati so presenetljivi, saj pri 100 g polnitvi pri enaki hitrosti razprševanja in enakem deležu granulacijske tekočine glede na maso suhih snovi dobimo krajše čase razprševanja in mešanja. Posledično pričakujemo manjšo gostoto zrn in s tem koalescenco jeder. Vendar rezultati tega ne kažejo, torej je verjetna prej omenjena razlaga z omočenjem stene mešalne posode pri 100 g polnitvi. Sklepamo pa lahko tudi na to, da pri manjši masi snovi mešalo in sekalo naenkrat delujeta na večje deleže celokupne mase in granulacija poteče hitreje. Vsi poskusi granularanja nam dajejo dovolj visoke uporabne izkoristke in ustrezne pretočne lastnosti, torej so za 1 L mešalno posodo primerne začetne mase snovi od 100 g do 225 g.

4.2.3 Vrednotenje granulata glede na različno hitrost razprševanja tekočine za granuliranje

Preglednica XI: Lastnosti granulata glede na različno hitrost razprševanja tekočine za granuliranje.

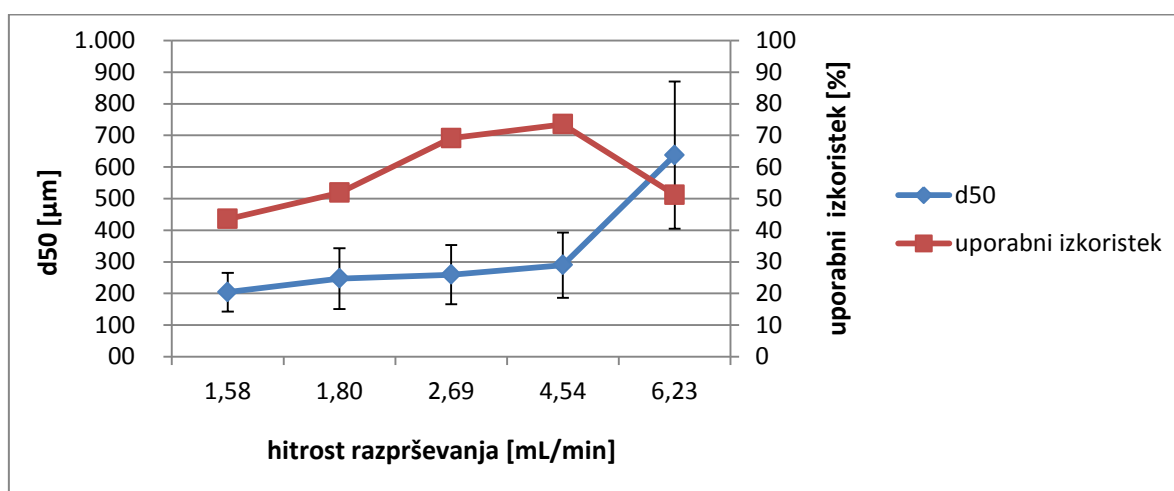
Hitrost razprševanja [mL/min]	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	CI [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d50 [μm]	CV [%]
1,58	90,87	43,53	1,09	0,575	0,726	1,26	20,8	4,51	204,0	29,9
1,80	90,21	51,85	0,97	0,604	0,763	1,26	20,8	6,49	247,0	38,9
2,69	91,84	69,08	0,89	0,572	0,712	1,24	19,6	5,58	259,6	36,2
4,54	92,25	73,51	1,26	0,583	0,711	1,22	18,1	6,22	289,6	35,7
6,23	83,09	51,19	0,82	0,627	0,766	1,22	18,1	6,99	637,3	36,5



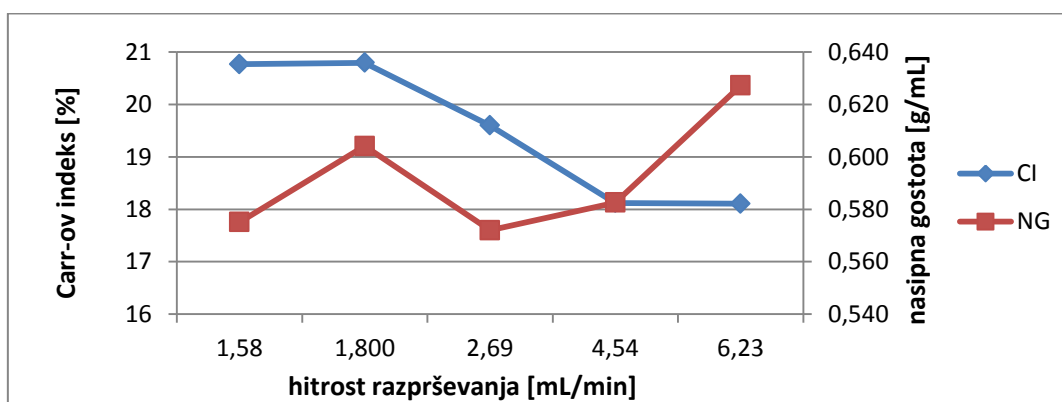
Slika 18: Porazdelitev velikosti delcev glede na različno hitrost tekočine za granuliranje.

Iz preglednice XI vidimo, da spreminjanje hitrosti razprševanja signifikantno vpliva na velikost delcev. Pri manjših hitrostih razprševanja se granulacijska tekočina razpršuje v manjših kapljicah, posledično so tudi delci manjši. Obratno je pri večjih hitrostih. Na velikost kapljic vpliva predvsem razmerje med pretokom granulacijske tekočine in pretokom stisnjenga zraka, ki pa je pri teh eksperimentih ostal konstanten. Pri največji hitrosti razprševanja se velikost delcev močno poveča, vidimo, da se tudi porazdelitev velikosti delcev

premakne v desno (Slika 18). Zelo verjetno je, da smo prišli v drug granulacijski režim (Slika 4, mapa granulacijskega režima jedrenja). Pri manjših hitrostih razprševanja smo bili v kapljično nadzorovanem režimu, s povečevanjem pretoka granulacijske tekočine se povečuje brezdimezijsko število razprševanja, s povečevanjem volumna kapljice pa tudi čas penetracije, kar vodi v vmesni režim jedrenja. Največ delcev je v tem primeru v velikostnem razredu 500–710 μm , medtem ko pri ostalih poskusih prevladujejo delci veliki 180–250 μm . CV vrednost za poskus pri 6,23 mL/min ne pokaže povsem ustreznega povečanja, ker izračun predpostavlja obravnavo unimodalne porazdelitve, iz histograma pa je vidno, da je porazdelitev pri hitrosti razprševanja 6,23 mL/min najverjetneje bimodalna.



Slika 19: d50 in uporabni izkoristki granulata glede na različno hitrost razprševanja.



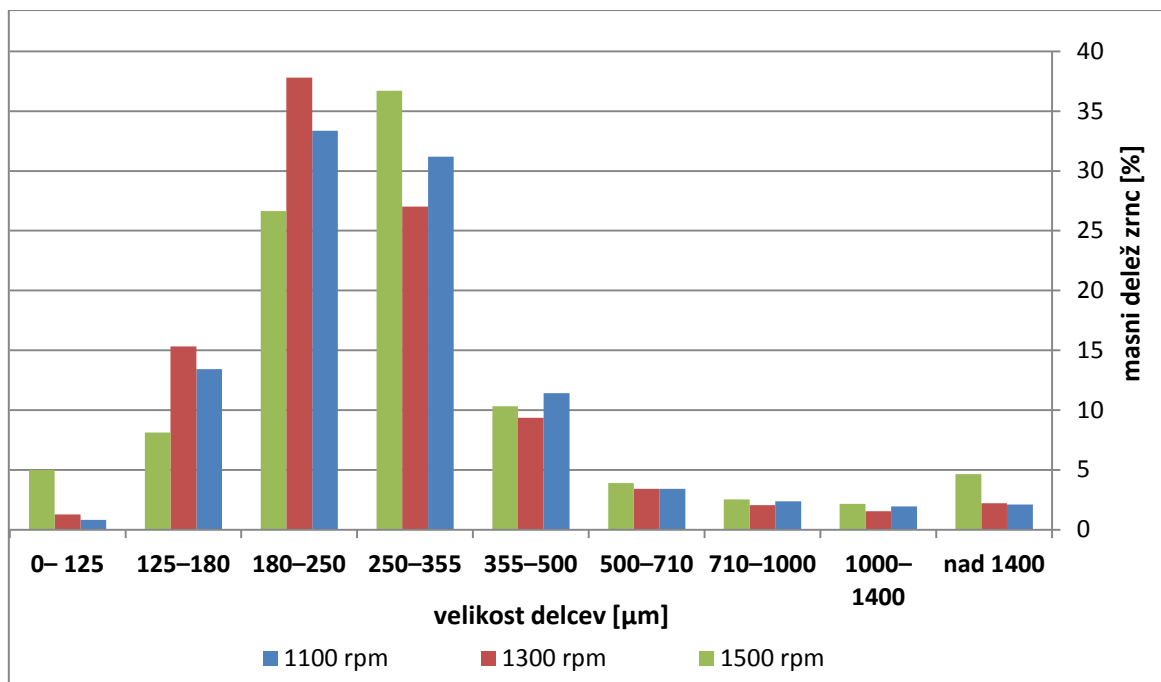
Slika 20: Prikaz spreminjanja CI in nasipne gostote glede na različno hitrost razprševanja.

Na sliki 19 vidimo grafičen prikaz rasti velikosti delcev v odvisnosti od hitrosti razprševanja. Viden je zmeren trend povečevanja d_{50} s povečevanjem hitrosti razprševanja, razen pri največji hitrosti, kjer je prišlo do bistvenega povečanja velikosti delcev ter hkrati do nezaželenega povečanja širine porazdelitve velikosti delcev. Prihaja tudi do razlik v uporabnih izkoristkih. Uporabni izkoristki izdelave zrn so se prav tako povečevali s povečevanjem hitrosti razprševanja, bistveno pa je upadel pri največji hitrosti razprševanja. To je posledica zmanjšanja celokupnega izkoristka (Preglednica XI) in povečane širine porazdelitve velikosti delcev. Do zmanjšanja celokupnega izkoristka je prišlo zato, ker se je pri tem poskusu del granulata sprijel na dno mešalne posode, kar je posledica lokalnih premočenj zmesi zaradi večje hitrosti razprševanja in večjih kapljic. Nasipna gostota je odvisna od porazdelitve velikosti delcev, granularne gostote zrn in njihove oblike. Pri večjih hitrostih razprševanja je prišlo v povprečju do povečanja nasipne gostote zrn (Slika 20). Razlog je lahko v širši porazdelitvi velikosti delcev, pri kateri se poveča nasipna gostota, saj se manjši delci lahko umestijo v intersticijski prostor večjih delcev, kar pa pri ozki porazdelitvi ni možno. Carr-ov indeks se je spreminjal v obratni smeri, kar napoveduje izboljšanje pretočnih lastnosti s povečevanjem hitrosti razprševanja. To je konsistentno s prej opisanim trendom povečevanja velikosti delcev. Ko pa primerjamo pretočne čase (Preglednica XI), opazimo, da se le-ti niso spreminjali konsistentno. Največji pretočni čas pri največji hitrosti razprševanja je že posledica vpliva relativnega razmerja velikosti delcev in premera iztoka lija.

4.2.4 Vrednotenje granulata glede na različno hitrost mešala

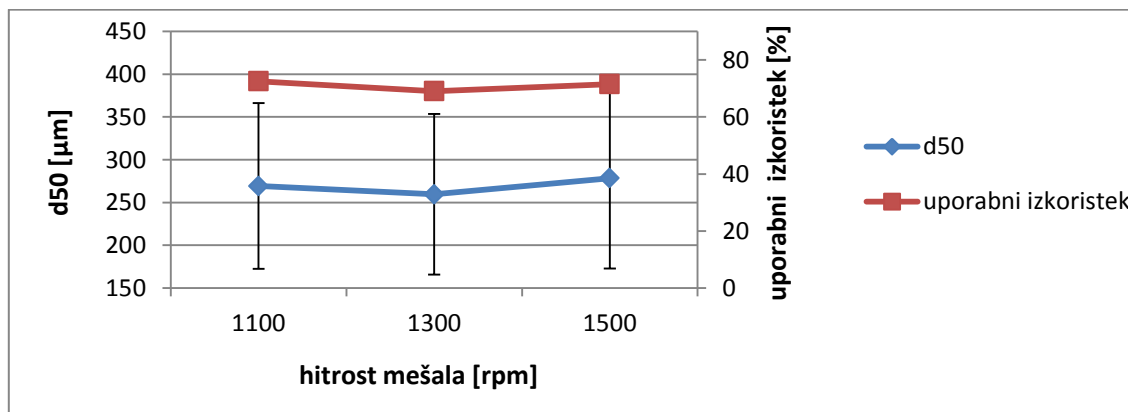
Preglednica XII: Lastnosti granulata glede na različno hitrost mešala.

Hitrost mešala [rpm]	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	CI [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d_{50} [μm]	CV [%]
1100	91,93	72,54	0,90	0,568	0,700	1,23	18,9	5,87	269,3	36,0
1300	91,84	69,08	0,89	0,572	0,712	1,24	19,6	5,58	259,6	36,2
1500	91,59	71,51	0,81	0,636	0,776	1,22	18,0	5,75	278,5	37,9

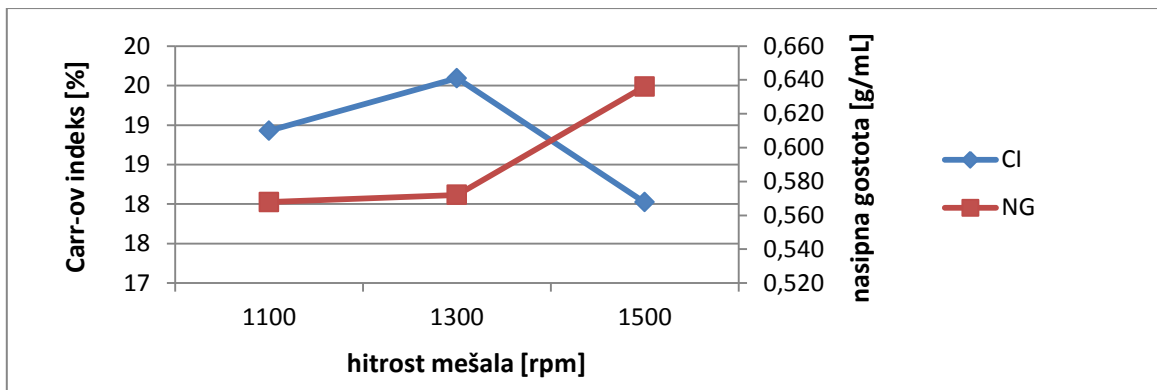


Slika 21: Porazdelitev velikosti delcev glede na različno hitrost mešala.

Hitrost mešala vpliva na strižno obremenitev in na Stokesovo deformacijsko število, saj je hitrost medsebojnih trkov zrn v korelaciji z obodno hitrostjo mešala. Vendar lahko na podlagi dobljenih rezultatov sklepamo, da različna hitrost mešala ne vpliva bistveno na lastnost zrn, saj ni opaziti večjih sprememb v velikosti delcev, celokupnih in uporabnih izkoristkih ter porazdelitvi velikosti delcev (Preglednica XII, Slika 21).



Slika 22: d50 in uporabni izkoristki granulata glede na različno hitrost mešala.



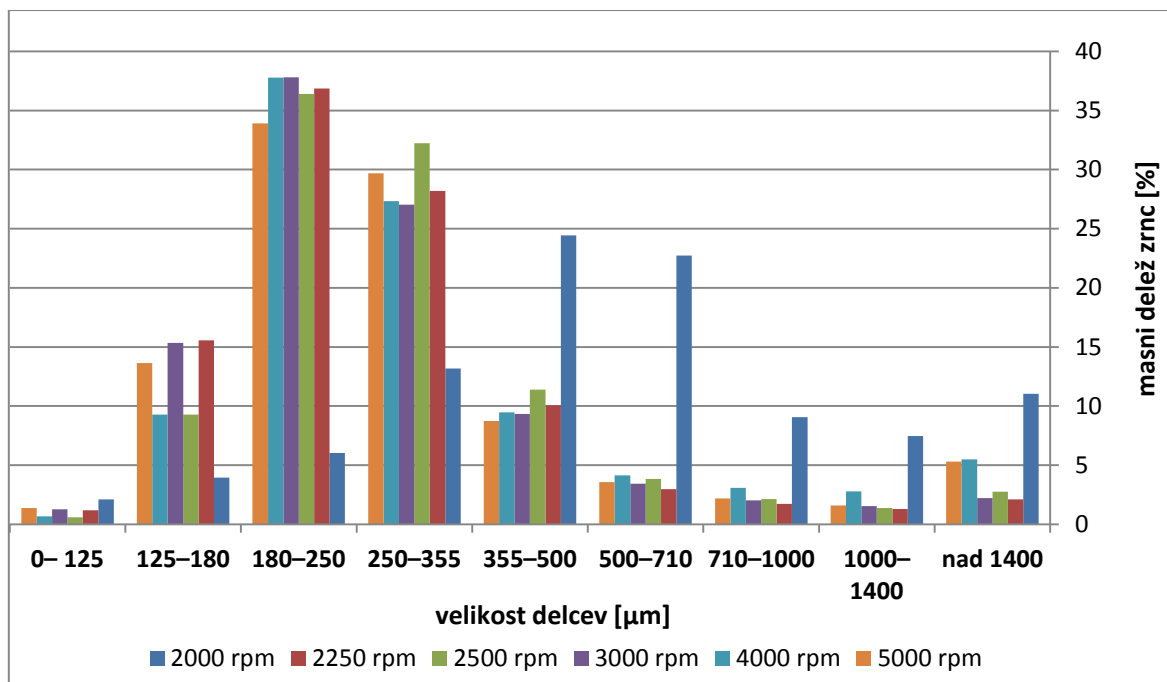
Slika 23: Prikaz spreminjanja CI in nasipne gostote glede na različno hitrost mešala.

Na sliki 23 vidimo, da se je pri največji hitrosti mešala povečala nasipna gostota, kar je najverjetneje posledica povečanja granularne gostote zrn. Delci z večjo gostoto in podobno velikostjo imajo večjo maso in s tem boljše pretočne lastnosti. To se odraža v višji vrednosti Carr-ovega indeksa, ki je odvisen od razlike med zbito in nasipno gostoto. Torej imajo zrnca, ki imajo dobre pretočne lastnosti, manjšo razliko med omenjenima gostotama.

4.2.5 Vrednotenje granulata glede na različno hitrost sekala

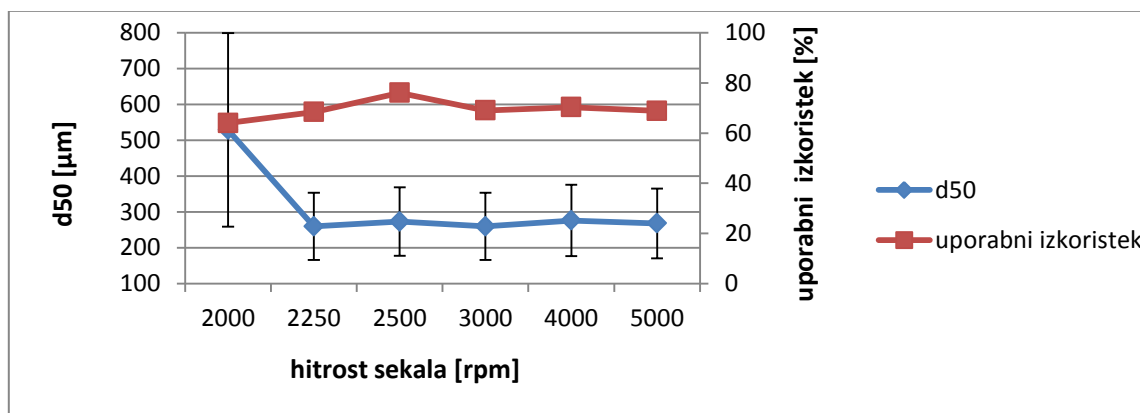
Preglednica XIII: Lastnosti granulata glede na različno hitrost sekala.

Hitrost sekala [rpm]	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	CI [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d50 [μm]	CV [%]
2000	86,35	63,99	0,94	0,672	0,800	1,19	16,0	6,10	528,7	51,1
2250	91,09	68,41	0,72	0,559	0,698	1,25	19,9	5,79	259,6	36,1
2500	92,47	76,05	0,76	0,586	0,720	1,23	18,6	5,19	272,9	35,0
3000	91,84	69,08	0,89	0,572	0,712	1,24	19,6	5,58	259,6	36,2
4000	89,82	70,31	0,63	0,604	0,741	1,23	18,5	5,70	276,2	36,0
5000	92,26	68,89	0,68	0,581	0,711	1,23	18,4	6,75	267,8	36,5

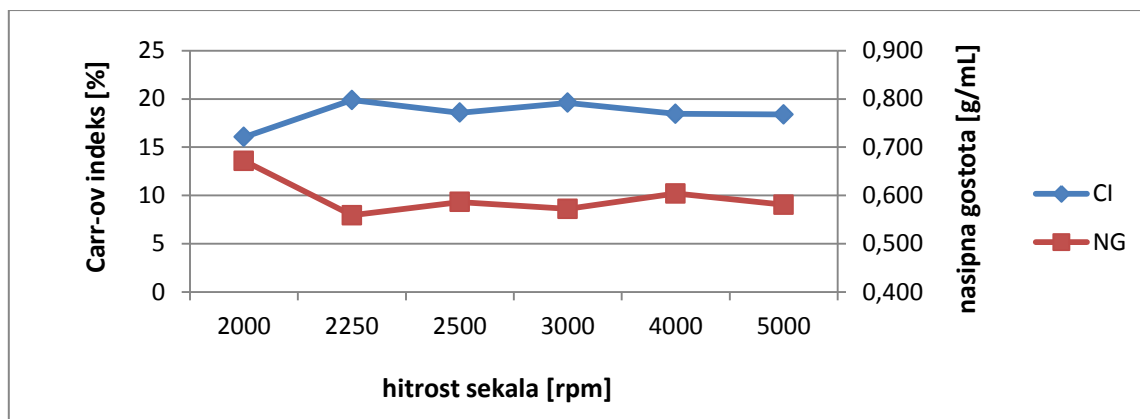


Slika 24: Porazdelitev velikosti delcev glede na različno hitrost sekala.

Pri hitrostih sekala v območju 2250–5000 rpm razlik v velikosti delcev praktično ni. Ko pa hitrost sekala bistveno zmanjšamo (2000 rpm), se velikost delcev precej poveča. Posledično se porazdelitev velikosti delcev premakne v desno, poveča se tudi širina porazdelitve velikosti delcev. Nakazuje se bimodalna porazdelitev velikosti delcev. Na sliki 24 vidimo, da je v tem primeru največ delcev velikosti med 355 in 710 μm , medtem ko pri vseh ostalih poskusih prevladujejo delci velikosti od 180 do 355 μm .



Slika 25: d50 in uporabni izkoristki granulata glede na različno hitrost sekala.



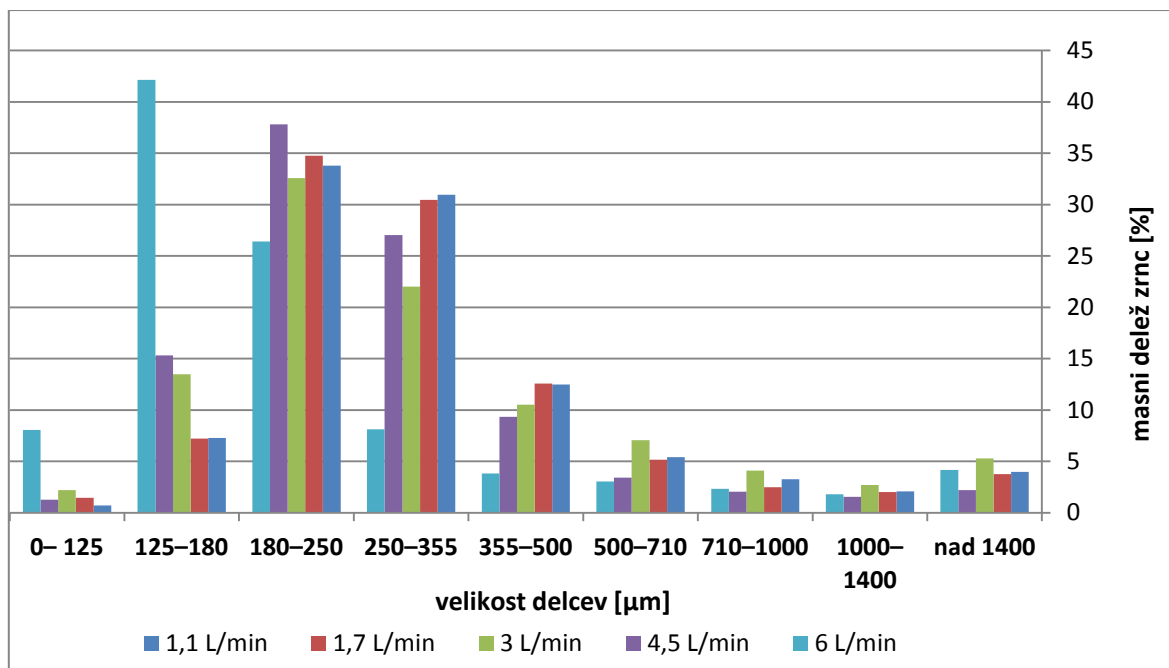
Slika 26: Prikaz spreminjanja CI in nasipne gostote glede na različno hitrost sekala.

Slika 25 grafično prikazuje razlike v d_{50} in uporabnih izkoristkih. Pri najmanjši hitrosti sekala je uporabni izkoristek najmanjši, ker se je del granulata sprijel na dno mešalne posode in ker je velik del zrn večji od $1000\ \mu\text{m}$. Prav tako so razlike v pretočnih lastnostih bistveno drugačne samo v tem primeru, saj se je CI precej zmanjšal v primerjavi z vsemi ostalimi primeri (Slika 26).

4.2.6 Vrednotenje granulata glede na različen volumen pretoka zraka skozi šobo

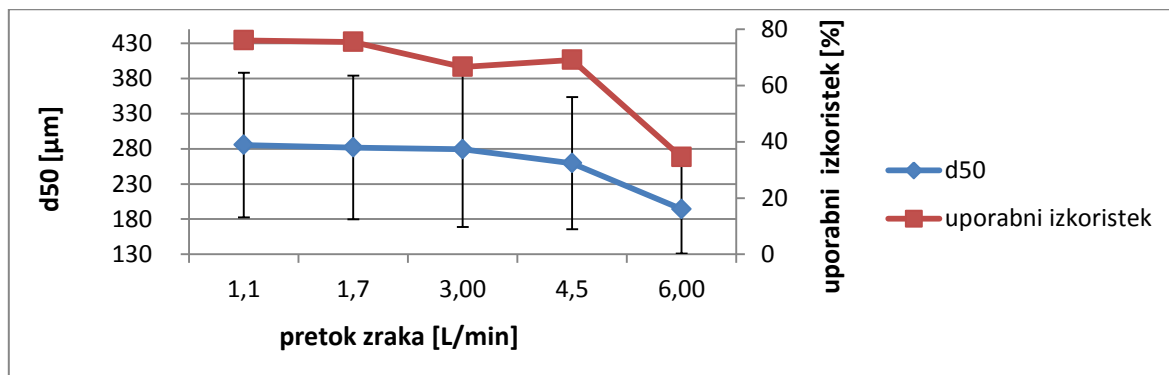
Preglednica XIV: Lastnosti granulata glede na različen volumen pretoka zraka skozi šobo.

Pretok zraka [L/min]	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	CI [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d_{50} [μm]	CV [%]
1,1	92,73	76,03	0,85	0,602	0,738	1,23	18,4	6,35	285,5	36,0
1,7	92,35	75,49	0,85	0,594	0,720	1,21	17,5	6,05	281,8	36,2
3,0	92,27	66,59	0,76	0,664	0,804	1,21	17,3	4,91	279,2	39,6
4,5	91,84	69,08	0,89	0,572	0,712	1,24	19,6	5,58	259,6	36,2
6,0	89,89	34,54	0,67	0,573	0,738	1,29	22,3	5,67	194,3	32,4

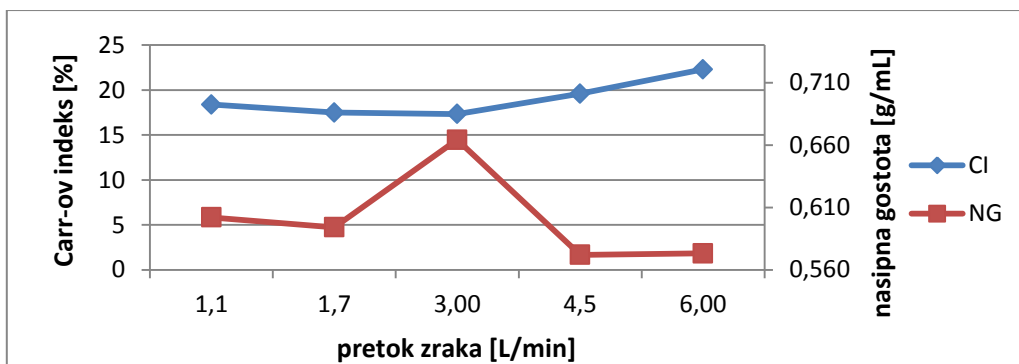


Slika 27: Porazdelitev velikosti delcev glede na različen volumen pretoka zraka skozi šobo.

Z večanjem pretoka zraka opazimo trend zmanjševanja velikost delcev. Signifikantne razlike so glede na ostale eksperimente opazne pri pretoku zraka 6 L/min, saj se velikost delcev precej zmanjša, porazdelitev velikosti delcev pa se je premaknila v levo, torej je največji delež zrn v najnižjih velikostnih razredih. Verjetno smo ves čas v kapljično nadzorovanem granulacijskem režimu, kjer je velikost delcev odvisna predvsem od velikosti kapljic. Pri manjšem pretoku zraka se granulacijska tekočina razpršuje v večjih kapljicah, torej so tudi delci večji, pri večjem pretoku zraka so kapljice manjše, krajši je tudi čas penetracije kapljic in posledično dobimo tudi manjše delce.



Slika 28: d50 in uporabni izkoristki granulata glede na različen volumen pretoka zraka skozi šobo.



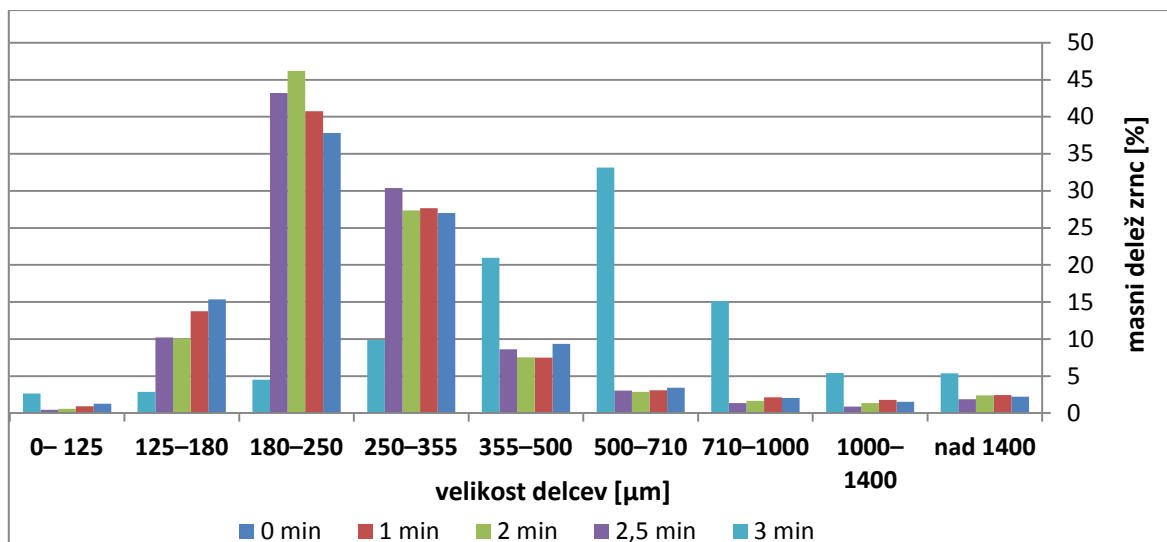
Slika 29: Prikaz spreminjanja CI in nasipne gostote glede na različen volumen pretoka zraka skozi šobo.

Na sliki 28 je viden zmeren trend upada d_{50} z zmanjševanjem volumna pretoka zraka, prav tako se je zmanjševal uporabni izkoristek izdelave zrnč. Pri pretoku zraka 6 L/min se je uporabni izkoristek zmanjšal za več kot 30 % v primerjavi z ostalimi rezultati, kar je posledica manjših kapljic in izbranega intervala uporabnega izkoristka. Grafi in tabelarične vrednosti potrjujejo ugotovitev, da se z manjšanjem velikosti zrnč slabšajo pretočne lastnosti (Preglednica 14, Slika 29). Pri pretoku zraka 3 L/min opazimo precej večjo nasipno gostoto od pričakovane, medtem ko so vse ostale vrednosti v skladu s pričakovanji.

4.2.7 Vrednotenje granulata glede na dodaten čas gnetenja

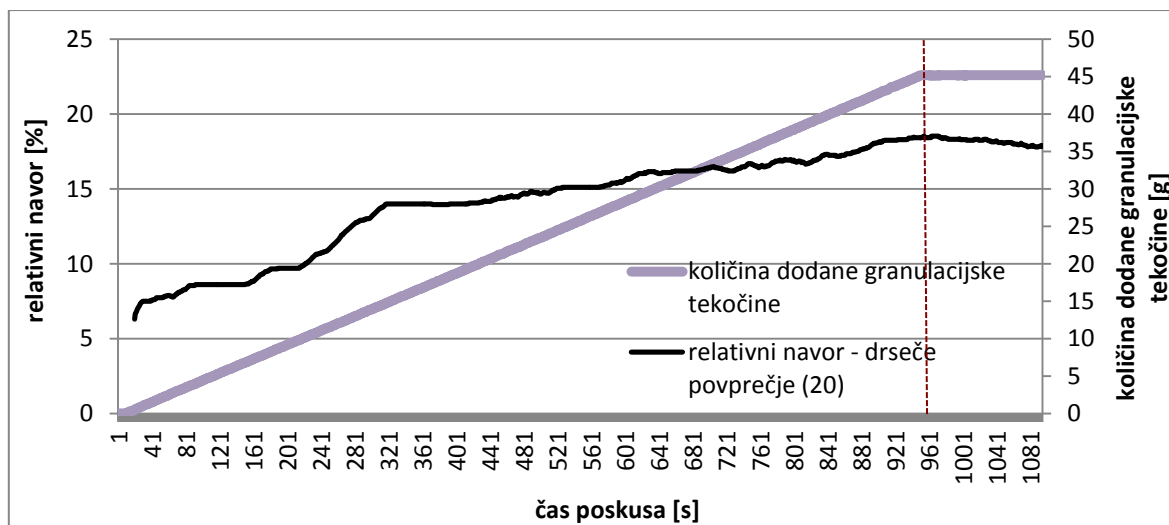
Preglednica XV: Lastnosti granulata glede na dodaten čas gnetenja.

Čas gnetenja [min]	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	CI [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d_{50} [μm]	CV [%]
0	91,84	69,08	0,89	0,572	0,712	1,24	19,6	5,58	259,6	36,2
1	91,67	70,07	0,83	0,602	0,738	1,23	18,4	4,81	258,1	35,2
2	92,93	73,78	0,93	0,627	0,769	1,23	18,5	5,85	258,3	33,9
2,5	90,88	73,45	0,86	0,612	0,763	1,25	19,7	6,77	260,4	33,8
3	88,59	72,61	1,24	0,703	0,807	1,15	12,9	6,94	551,4	49,9

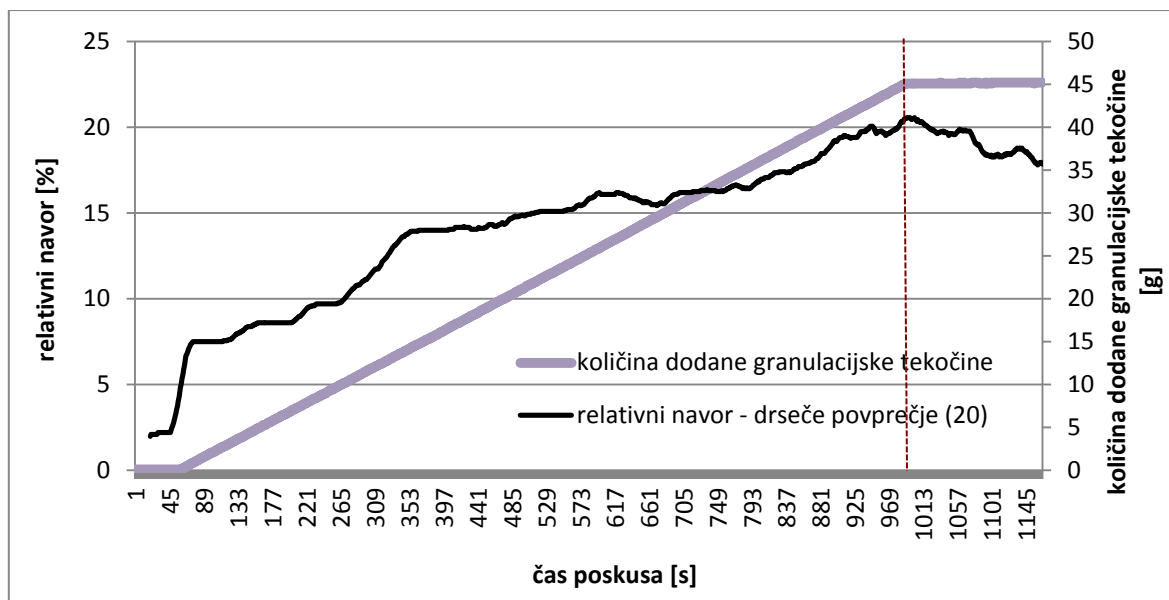


Slika 30: Porazdelitev velikosti delcev glede na dodaten čas gnetenja.

Po tem, ko je bila dodana že vsa predvidena količina granulacijske tekočine, smo granulat dodatno gnetli, in sicer tako da smo pustili mešalo in sekalo vklopljeno še določen čas. V tem primeru je lepo vidna **inducirana** rast zrn, ki je značilna za zrnca trše konstitucije. Po začetni nukleaciji sledi dolgo zgoščevanje zrn, med katerim d_{50} ostaja konstanten. Ko pa pride do iztiska tekočine na površino aglomeratov, je rast zrn zelo hitra (2). To se je zgodilo po 3 minutah dodatnega gnetenja, kar nam prikazuje slika 30, kjer vidimo drastično povečanje masnih deležev v višjih velikostnih razredih.

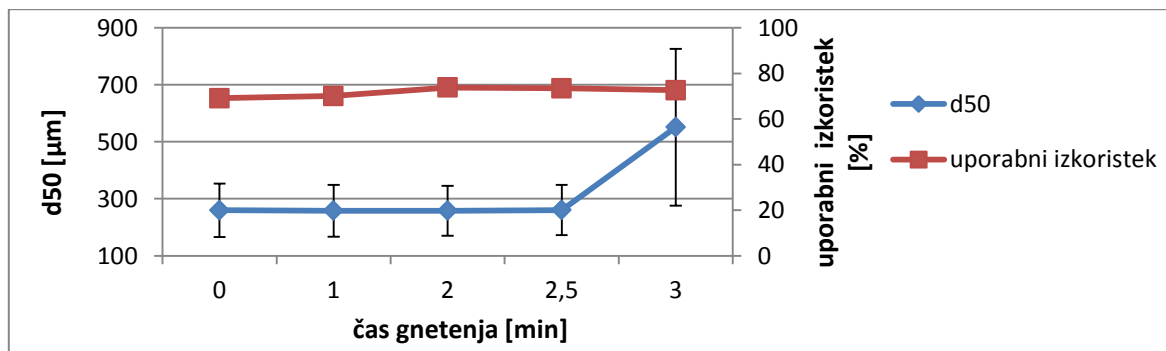


Slika 31: Spreminjanje relativnega navora glede na čas poskusa in količino dodane granulacijske tekočine pri 2,5-minutnem dodatnem gnetenju.

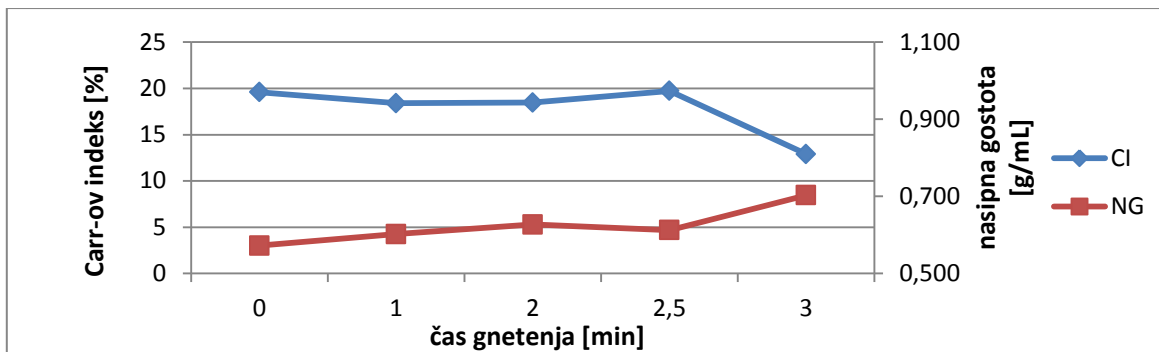


Slika 32: Spreminjanje relativnega navora glede na čas poskusa in količino dodane granulacijske tekočine pri 3-minutnem dodatnem gnetenju.

V primerih, kjer smo granulata dodatno gnetli, smo pri bistvenih spremembah lastnosti granulata prikazali še grafe, s katerimi smo spremljali spreminjanje relativnega navora med celotnim postopkom granulacije. Kot je razvidno iz slik 31 in 32, se relativni navor povečuje s časom granulacije (rdeča črtkana črta na obeh slikah označuje čas, ko smo dodali že vso količino granulacijske tekočine in od tam naprej poteka samo še gnetenje). Pri 2,5 minutah dodatnega gnetenja je navor po končanem dodatku granulacijske tekočine ostal konstanten, medtem ko v primeru 3 minutnega dodatnega gnetenja opazimo, da se je navor po končanem dodatku granulacijske tekočine, po 2,5 minutah gnetenja, začel zmanjševati, kar je verjetno posledica visoke stopnje nasičenja ter koalescence nukleacijskih jeder v večja zrnca.



Slika 33: d50 in uporabni izkoristki granulata glede na dodaten čas gnetenja.



Slika 34: Prikaz spreminjanja CI in nasipne gostote glede na dodaten čas gnetenja.

Na sliki 33 je dobro vidna najprej praktično ničelna rast delcev (d_{50} je celo bolj ponovljiv kot pri ponovitvah središčnega poskusa) in bistveno povečanje po določenem času gnetenja. Uporabni izkoristki so ostali ves čas konstantni, kar je posledica tega, da je večji del zrncljub povečanju ostal v razredih, ki smo jih upoštevali pri uporabni frakciji. Pri zadnjem poskusu je prišlo tudi do bistvenega povečanja nasipne gostote in zmanjšanja CI (Slika 34).

4.3 GRANULACIJA Z RAZTOPLJENIM VEZIVOM

Preglednica XVI: Vrednosti variiranih procesnih spremenljivk v primeru granulacije z raztopljenim vezivom.

PROCESNE SPREMENLJIVKE	VREDNOSTI SPREMENLJIVK				
Hitrost razprševanja tekočine za granuliranje [mL/min]	1,97	3,07	4,84		
Hitrost mešala [rpm]	1100	1300	1400	1500	
Hitrost sekala [rpm]	2500	3000	3500	4000	5000
Volumen pretoka zraka skozi šobo [L/min]	3,0	4,5	6,0	7,0	
Dodaten čas gnetenja [min]	0	1	2,5		

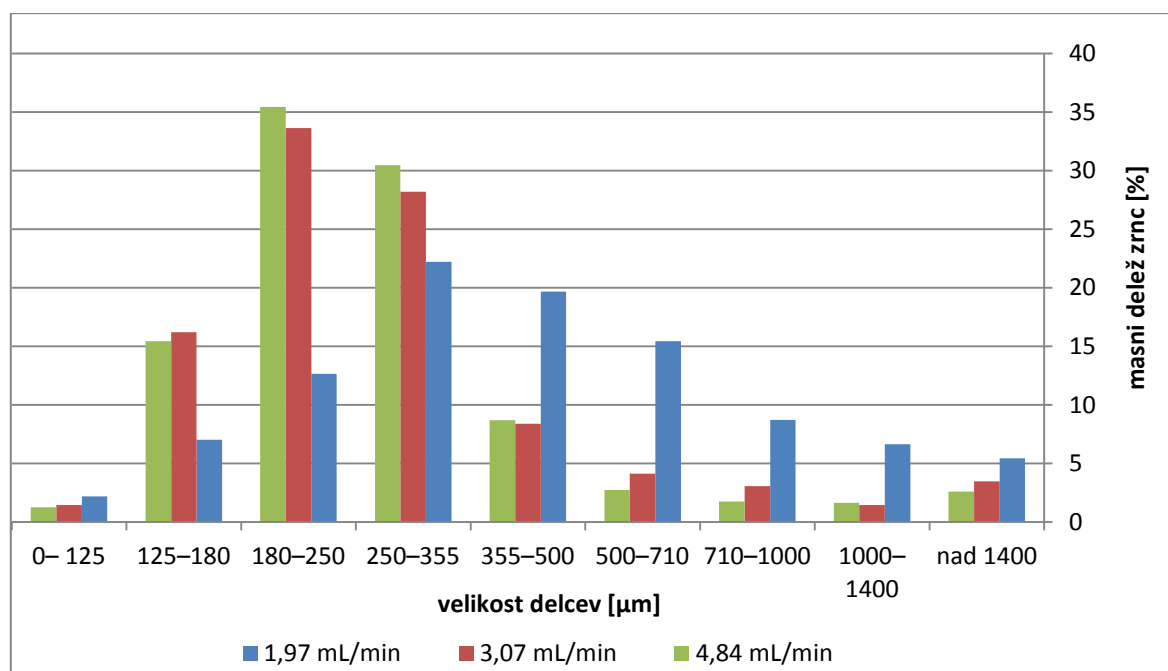
Pri granulaciji z raztopljenim vezivom smo poskuse izvedli v manjšem obsegu kot pri »in-situ« granulaciji (Preglednica XVI). Večje spremembe smo opazili pri različnih hitrostih mešala, zato smo tukaj interval variiranja razširili, pri ostalih spremenljivkah pa smo opravili manjše število poskusov. Izpustili smo poskuse z različno količino dodane granulacijske tekočine in različno maso uporabljene snovi. Pri teh vrstah poskusov je bil čas granulacije daljši, saj smo zaradi raztopljenega veziva razpršili večjo maso granulacijske tekočine (t. j. 52,5 g). Razlika je tudi v drugačnem velikostnem območju hitrosti razprševanja, saj smo

eksperimentalno ugotovili, da je dejanska hitrost razprševanja ob enakih nastavitvah črpalke različna v primeru razprševanja same vode ali raztopine veziva.

4.3.1 Vrednotenje granulata glede na različno hitrost razprševanja tekočine za granuliranje

Preglednica XVII: Lastnosti granulata glede na različno hitrost razprševanja tekočine za granuliranje.

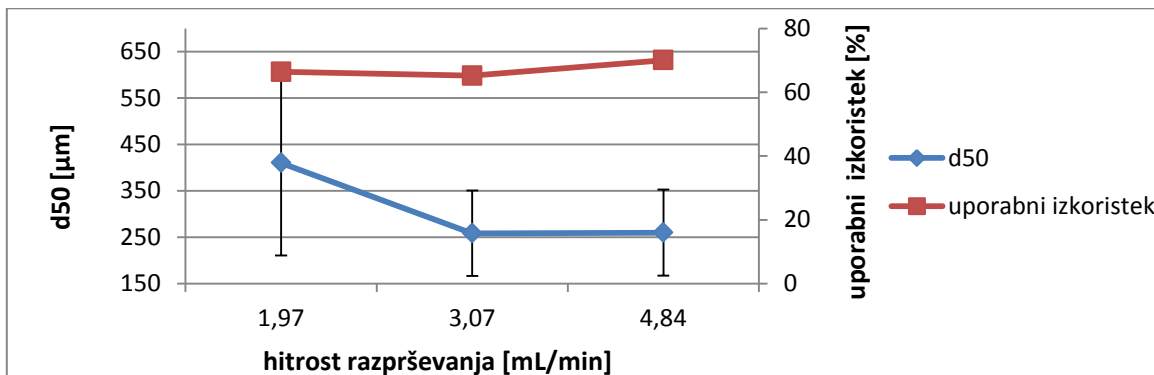
Hitrost razprševanja [mL/min]	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	CI [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d50 [μm]	CV [%]
1,97	86,56	66,39	0,94	0,729	0,818	1,12	10,9	5,98	410,0	48,7
3,07	92,33	65,20	0,91	0,573	0,714	1,25	19,8	6,68	258,5	35,5
4,84	92,69	70,07	0,62	0,568	0,684	1,21	17,0	6,18	259,9	35,8



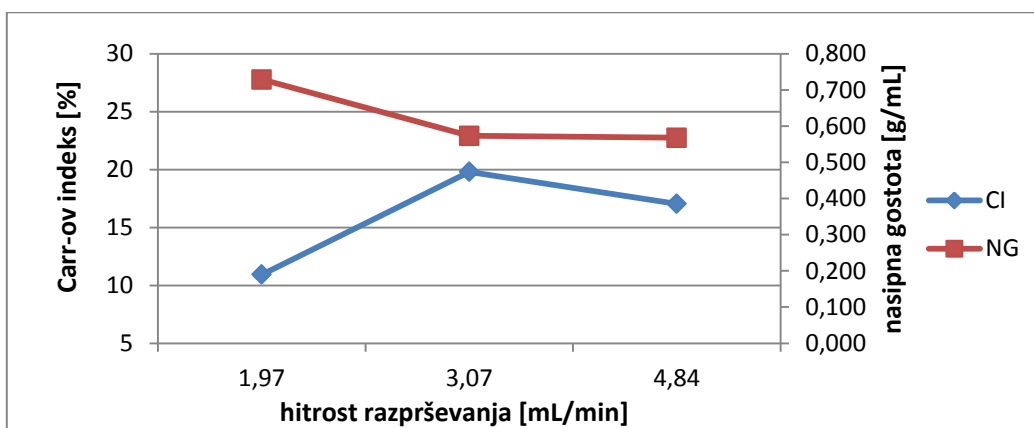
Slika 35: Porazdelitev velikosti delcev glede na različno hitrost razprševanja.

Pri različnih hitrostih razprševanja z raztopljenim PVP-jem smo dobili drugačne rezultate kot pri neraztopljenem PVP-ju, saj je bil pri »in-situ« granulaciji viden trend povečevanja d50 s povečevanjem hitrosti razprševanja. V tem primeru pa se je izkazalo, da večanje hitrosti razprševanja ni bistveno vplivalo na velikost delcev. Razlika je opazna v obratni smeri, pri

hitrosti razprševanja 1,97 mL/min, saj se je velikost delcev zelo povečala (signifikantne razlike), porazdelitev velikosti delcev pa razširila (Preglednica 35). Razlog je v tem, da se pri manjši hitrosti razprševanja podaljša čas granulacije, kar je privedlo do povečanja delcev.



Slika 36: d50 in uporabni izkoristki granulata glede na različno hitrost razprševanja.



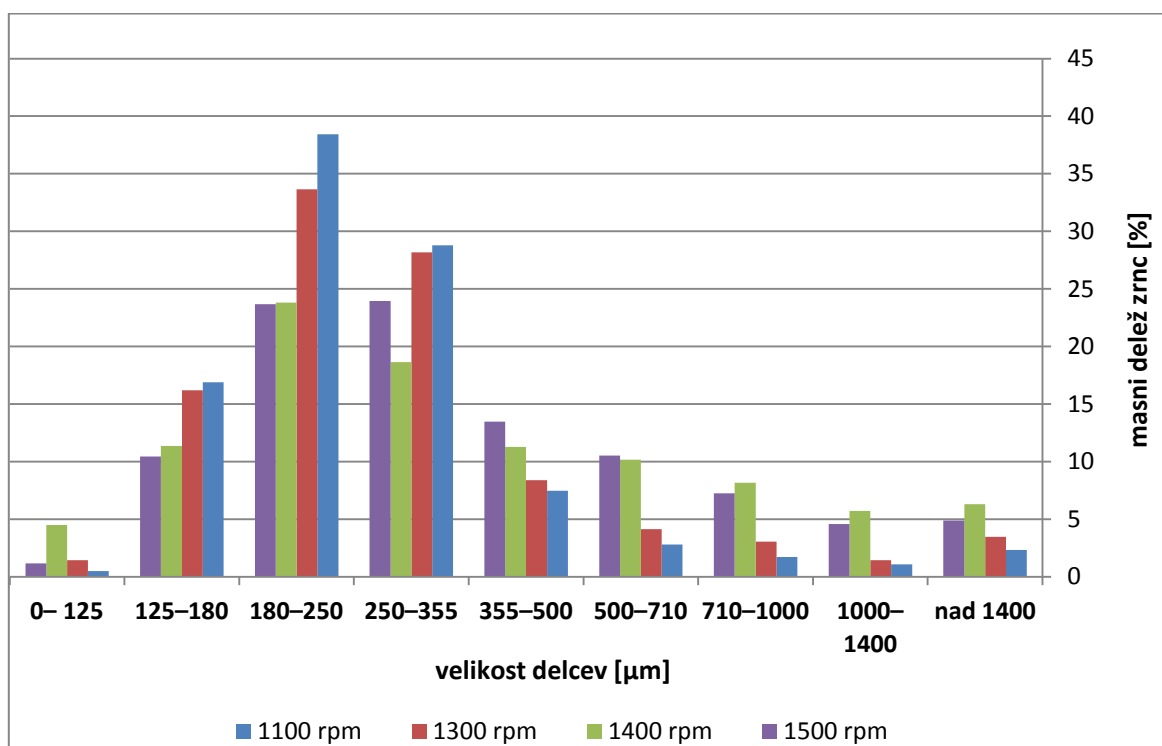
Slika 37: Prikaz spreminjanja CI in nasipne gostote glede na različno hitrost razprševanja.

Spremembe v nasipni gostoti in CI so pričakovane glede na širino porazdelitve velikosti delcev. Bistvene razlike so opazne samo pri najmanjši hitrosti razprševanja, kjer lahko pretočnost preko farmakopejske skale pretočnosti opišemo kot odlično.

4.3.2 Vrednotenje granulata glede na različno hitrost mešala

Preglednica XVIII: Lastnosti granulata glede na različno hitrost mešala.

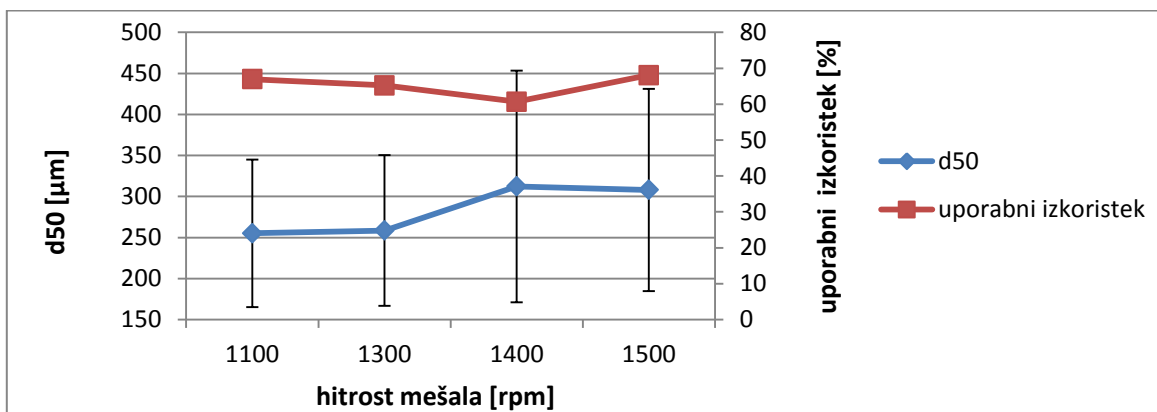
Hitrost mešala [rpm]	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	CI [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d50 [μm]	CV [%]
1100	92,81	66,93	0,66	0,554	0,692	1,25	20,0	6,18	255,1	35,3
1300	92,33	65,20	0,91	0,573	0,714	1,25	19,8	6,68	258,5	35,5
1400	86,96	60,67	0,65	0,655	0,783	1,20	16,4	6,30	312,2	45,2
1500	88,76	68,05	0,74	0,662	0,773	1,17	14,3	6,09	308,1	40,0



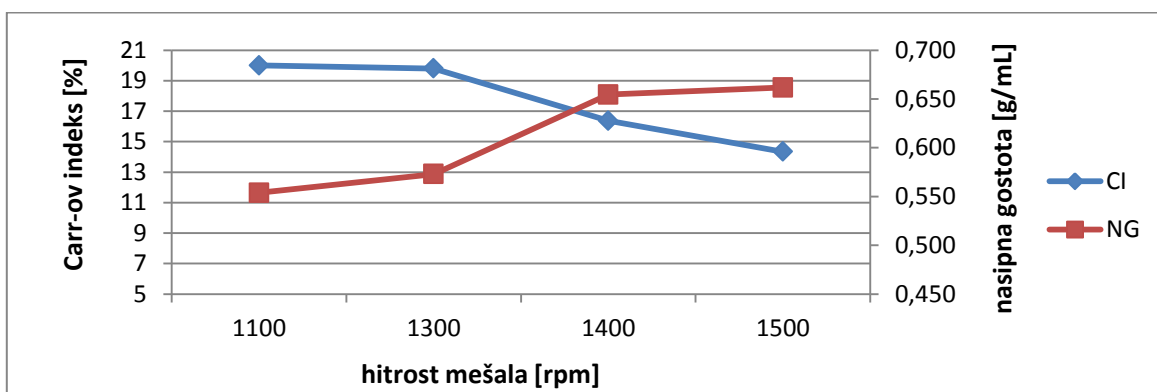
Slika 38: Porazdelitev velikosti delcev glede na različno hitrost mešala.

Pri hitrosti mešala 1400 rpm je prišlo do povečanja velikosti delcev, poveča se tudi širina porazdelitve velikosti delcev. Razlika med 1300 in 1400 rpm je zelo blizu signifikantni spremembi d50. Zaradi raztopljenega veziva in povečanja viskoznosti se poveča dinamična mejna napetost za visokoplastično deformacijo nukleacijskih jeder, kar pa vpliva na Stokesovo deformacijsko število (Enačba 3). Posledično je vpliv hitrosti trkov bolj pomemben kot sicer. Ko smo hitrost mešala povečali še za 100 rpm, je velikost delcev ostala približno enaka. Kot je vidno iz slike 38, se je vzpostavil nov plato za d50. Verjetno bi bilo potrebno za dodatno

povečanje velikosti delcev hitrost mešala še povečati. Rezultati sejalne analize kažejo, da se je širina porazdelitve pri največjih dveh hitrostih povečala, saj so se delci veliko bolj enakomerno porazdelili po posameznih razredih, kljub temu pa jih je največ med 180 in 355 μm .



Slika 39: d50 in uporabni izkoristki granulata glede na različno hitrost mešala.



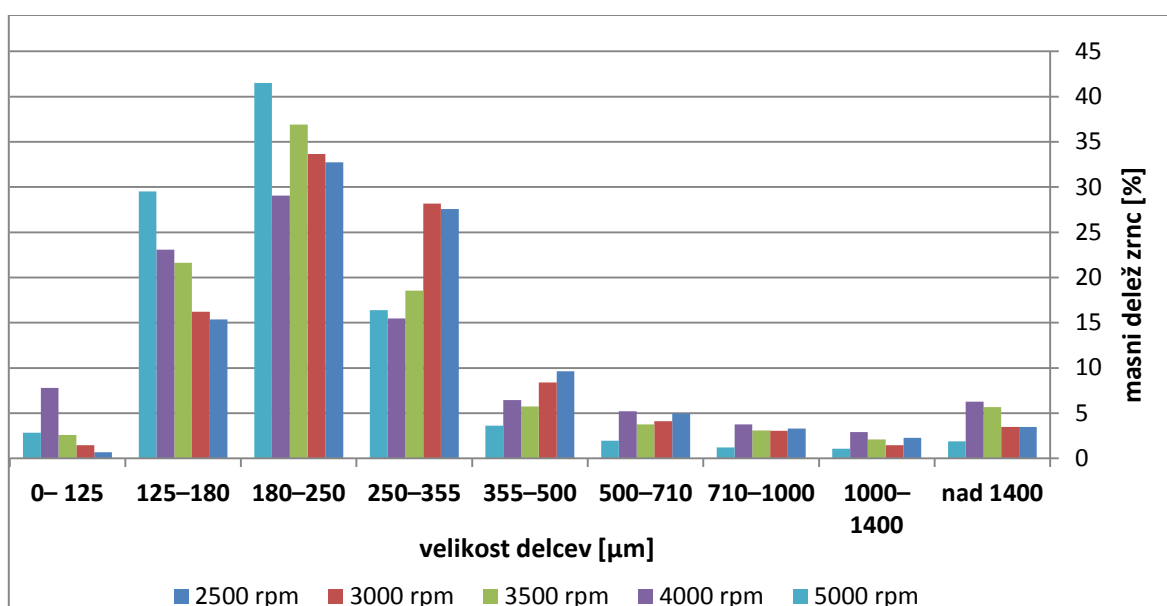
Slika 40: Prikaz spreminjanja CI in nasipne gostote glede na različno hitrost mešala.

Na sliki 40 je vidno povečanje nasipne gostote pri 1400 rpm, ki je posledica razširjene porazdelitve velikosti delcev. CI se je z vzpostavitvijo novega platoja za d50 precej zmanjšal, torej so se pretočne lastnosti pri višjih hitrostih mešala izboljšale.

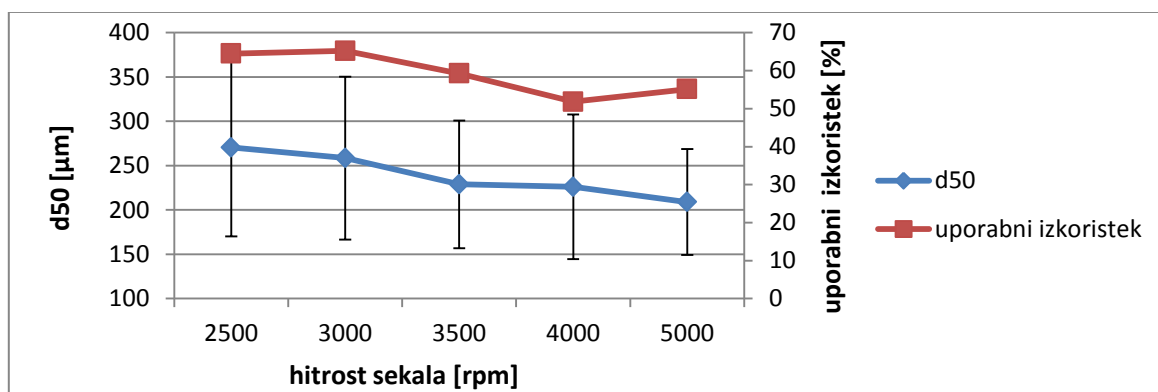
4.3.3 Vrednotenje granulata glede na različno hitrost sekala

Preglednica XIX: Lastnosti granulata glede na različno hitrost sekala.

Hitrost sekala [rpm]	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	CI [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d50 [μm]	CV [%]
2500	88,45	64,51	0,67	0,602	0,744	1,24	19,1	4,87	270,5	37,1
3000	92,33	65,20	0,91	0,573	0,714	1,25	19,8	6,68	258,5	35,5
3500	91,23	59,27	0,73	0,606	0,735	1,21	17,5	5,91	228,9	31,5
4000	90,82	51,83	0,75	0,608	0,732	1,20	16,9	6,65	226,1	36,1
5000	92,53	55,13	0,96	0,568	0,692	1,22	18,0	5,43	208,9	28,6

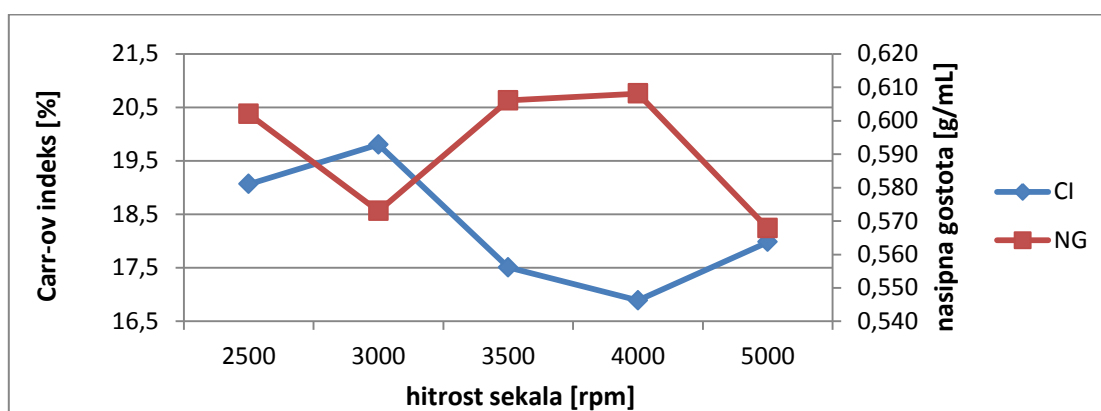


Slika 41: Porazdelitev velikost delcev glede na različno hitrost sekala.



Slika 42: d50 in uporabni izkoristki granulata glede na različno hitrost sekala.

Glede na rezultate poskusov lahko rečemo, da se z večanjem hitrosti sekala delci manjšajo. Vrednosti d50 se pri obeh skrajnih poskusih tudi statistično signifikantno razlikujeta (Preglednica XIX). Trenda upada velikosti v primeru »in-situ« granulacije ni bilo, razen drastičnega povečanja delcev pri hitrosti sekala 2000 rpm. V literaturi je navedeno, da sekalo omogoča boljšo porazdelitev veziva v hitro vrtečih granulatorjih in je pomembno za uspešno granulacijo pri nizkih hitrostih mešala. Pri visokih hitrostih mešala pa, z ali brez uporabe sekala, dobimo zrnca podobnih velikosti, potekajo tudi podobni mehanizmi rasti (14). Tega izsledka naši rezultati ne potrjujejo, saj so pri večjih obratih sekala delci manjši in potrjujejo učinkovitost mešala v smislu zmanjševanja večjih aglomeratov.



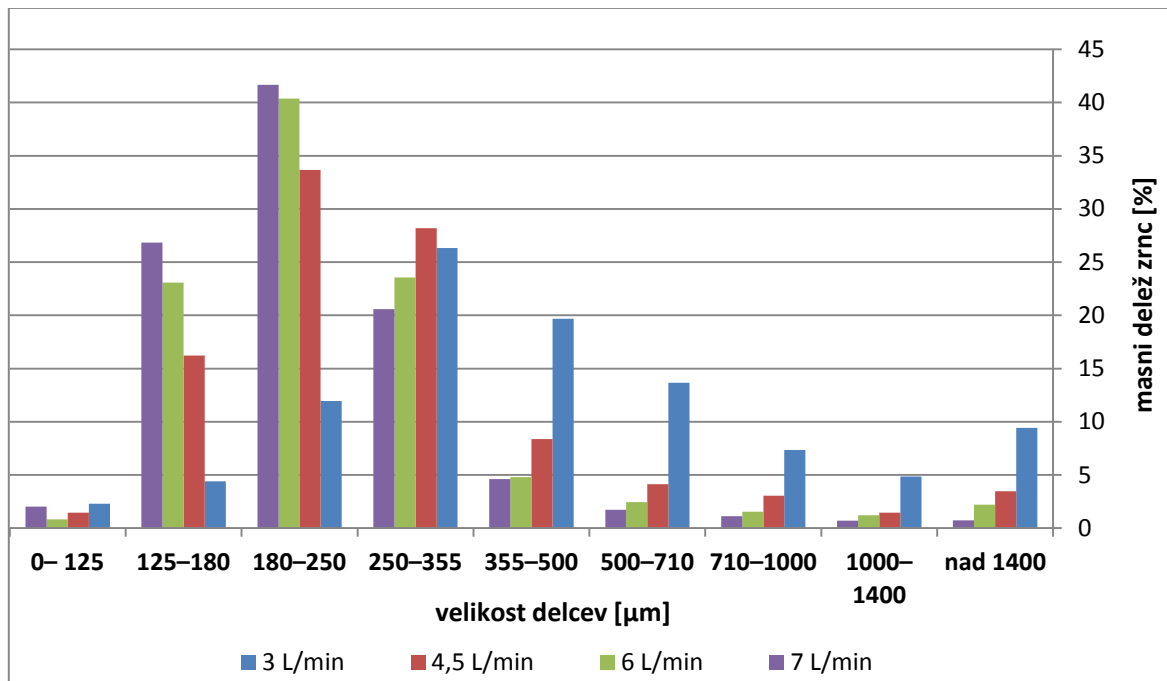
Slika 43: Prikaz spreminjanja CI in nasipne gostote glede na različno hitrost sekala.

Ko smo določali nasipno gostoto, smo dobili nepričakovane rezultate, saj se nasipna gostota ni spreminjala z velikostjo delcev, ampak je precej variirala (Slika 43). Posledično smo dobili podobne rezultate tudi pri računanju CI. Prav tako se neenakomerno spreminja vrednost pretočnega časa, kar mogoče nakazuje na to, da hitrost sekala vpliva tudi na obliko delcev.

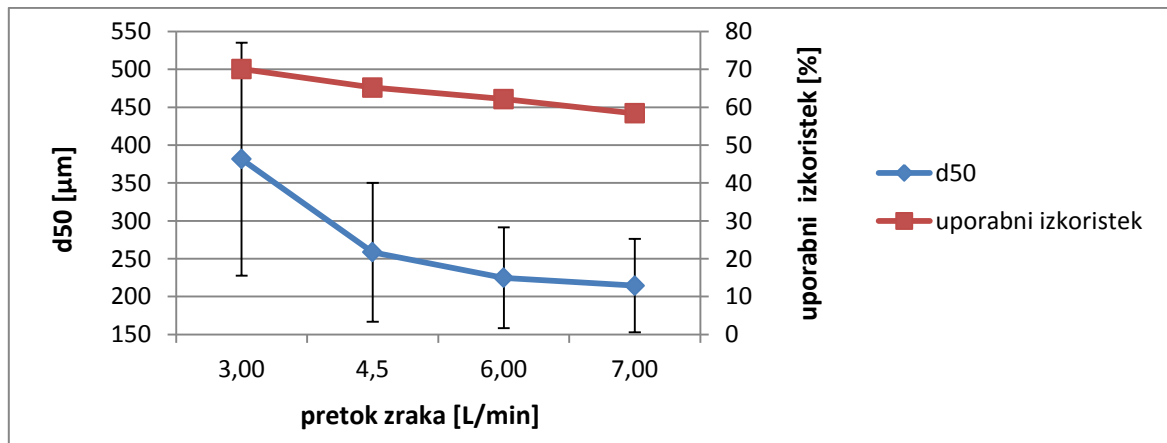
4.3.4 Vrednotenje granulata glede na različen volumen pretoka zraka skozi šobo

Preglednica XX: Lastnosti granulata glede na različen volumen pretoka zraka skozi šobo.

Pretok zraka [L/min]	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	CI [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d50 [μm]	CV [%]
3,0	91,31	70,07	0,74	0,672	0,793	1,18	15,3	5,71	381,5	40,3
4,5	92,33	65,20	0,91	0,573	0,714	1,25	19,8	6,68	258,5	35,5
6,0	91,95	62,13	0,84	0,583	0,720	1,24	19,1	5,86	224,8	29,6
7,0	91,90	58,37	0,84	0,554	0,679	1,23	18,5	5,75	214,4	28,8



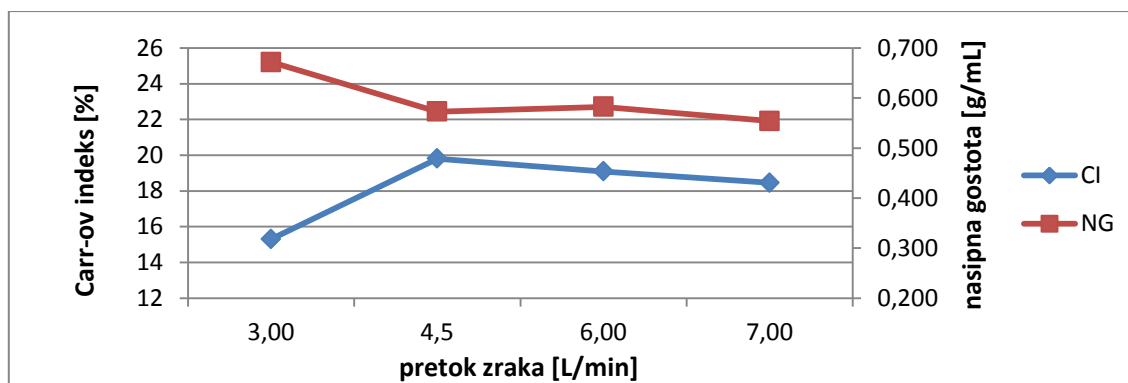
Slika 44: Porazdelitev velikosti delcev glede na različen volumen pretoka zraka skozi šobo.



Slika 45: d_{50} in uporabni izkoristki granulata glede na različen volumen pretoka zraka skozi šobo.

Iz dobljenih rezultatov lahko zaključimo, da spreminjanje pretoka zraka konsistentno vpliva na velikost delcev tudi v primeru raztopljenega veziva. Opaziti je zmeren trend zmanjševanja d_{50} s povečevanjem volumna pretoka zraka skozi šobo (Slika 45). Torej se raztopina pri večjih pretokih zraka razpršuje v manjših kapljicah in zato dobimo manjše delce. V tem sklopu poskusov, za razliko od poskusov, pri katerih spreminjamo hitrost razprševanja, čas

granulacije ostane pri vseh poskusih enak, torej ni dodatnega vpliva na velikost delcev preko podaljšanega časa mešanja in s tem vnosa mehanske energije. Razlike so najbolj opazne pri najmanjšem pretoku, 3 L/min, kar vidimo iz signifikantnega povečanja d_{50} in iz rezultatov sejalne analize, saj je porazdelitev velikosti delcev premaknjena v desno in precej bolj razširjena. Verjetno je to posledica preskoka v granulacijskem režimu, in sicer predvsem zaradi povečanja penetracijskega časa kapljice in posledično prevelikega lokalnega omočenja, kar vodi v nastanek večjih zrn in širše porazdelitve velikosti zrn.



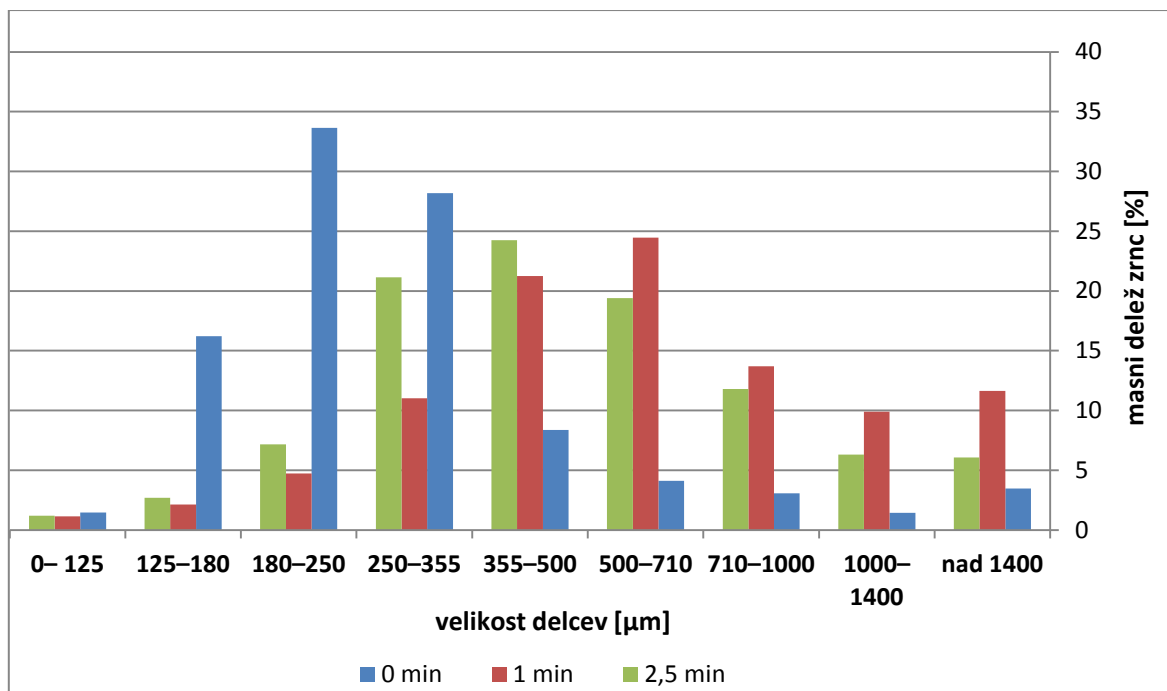
Slika 46: Prikaz spreminjanja CI in nasipne gostote glede na različen volumen pretoka zraka skozi šobo.

Nasipna gostota se zmanjšuje z večanjem pretoka zraka (Slika 46). Največje spremembe so pri prehodu iz 3,0 in 4,5 L/min, saj so tam tudi največje razlike v velikosti delcev. Prav tako so največje spremembe CI pri tem pretoku zraka, saj se njegova vrednost zelo poveča, potem pa se njegove vrednosti celo znižujejo, kar je presenetljivo, saj se velikost delcev in CV manjša.

4.3.5 Vrednotenje granulata glede na dodaten čas gnetenja

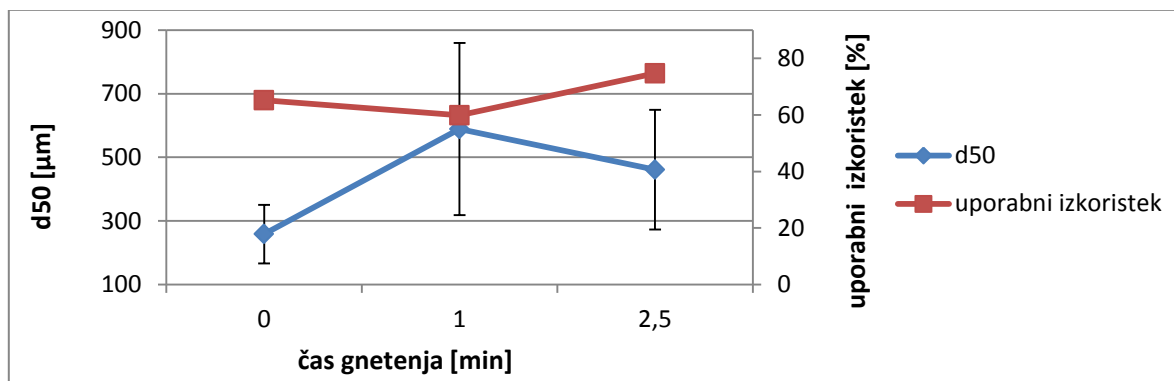
Preglednica XXI: Lastnosti granulata glede na dodaten čas gnetenja.

Čas gnetenja [min]	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	CI [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d_{50} [μm]	CV [%]
0	92,33	65,20	0,91	0,573	0,714	1,25	19,8	6,68	258,5	35,5
1	81,09	59,87	0,95	0,679	0,779	1,15	12,8	7,37	589,0	46,0
2,5	89,81	74,70	0,94	0,703	0,807	1,15	12,9	6,55	461,2	40,8

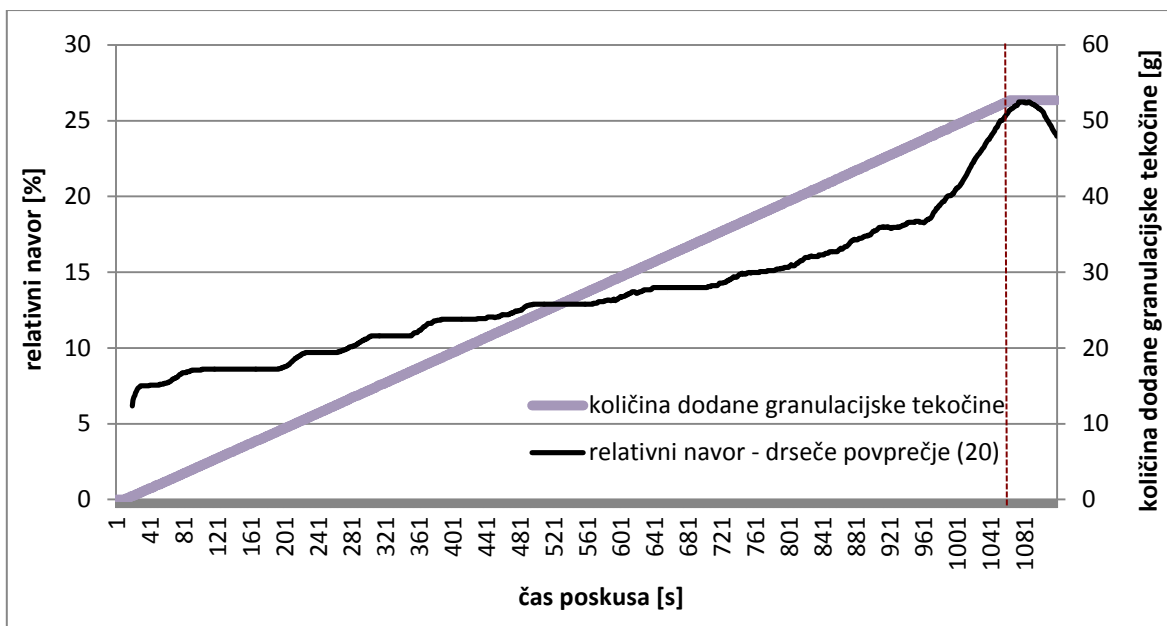


Slika 47: Porazdelitev velikost delcev glede na dodaten čas gnetenja.

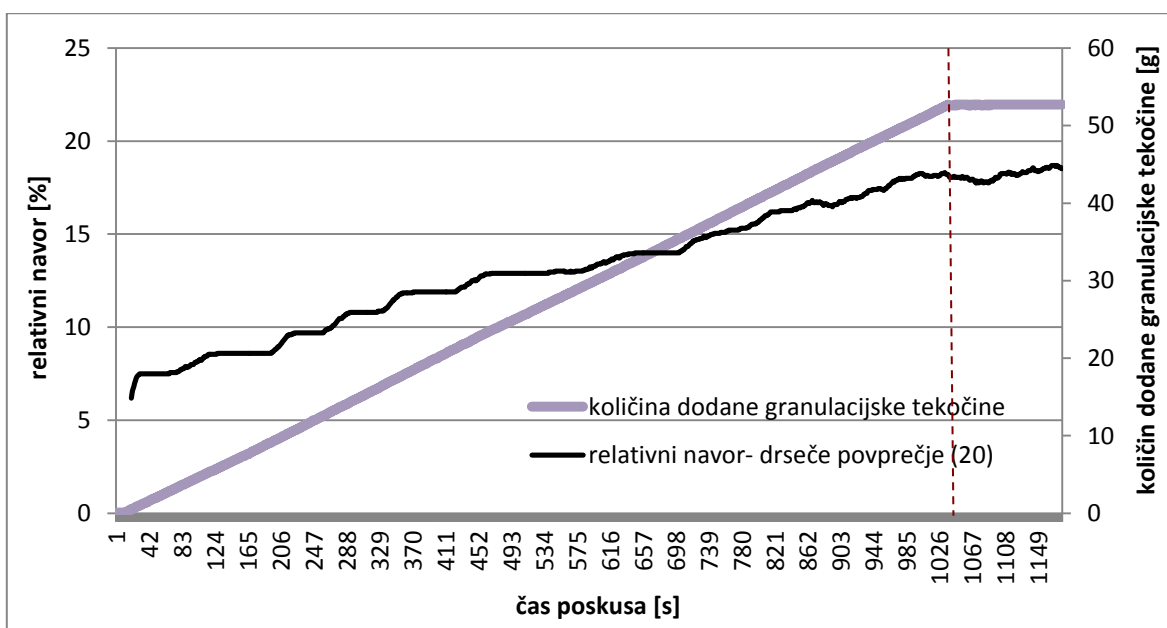
Tudi v tem primeru se je izkazalo, da so se zrnca povečala po določenem času dodatnega gnetenja. Za razliko od poskusov »in-situ« granulacije se je to zgodilo že po 1 min, ob tem času je bil dosežen maksimalen odziv, potem pa bistvene spremembe ni bilo več. Delci so bili po daljšem času mešanja (2,5 min) celo manjši, na histogramu (Slika 47) pa vidimo, da je prišlo do premika porazdelitve velikosti delcev v levo. V tem primeru torej ne gre za inducirano rast, ampak celo za gradualen premik proti manjšim vrednostim s časom gnetenja.



Slika 48: d50 in uporabni izkoristki granulata glede na dodaten čas gnetenja.



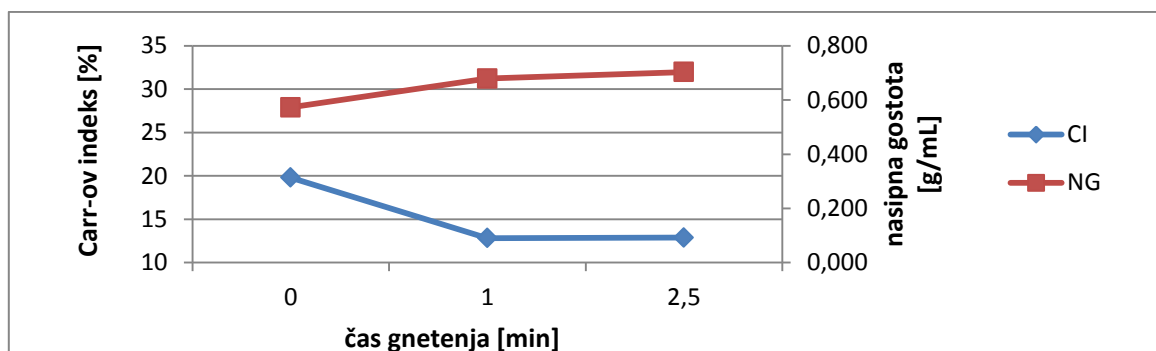
Slika 49: Spreminjanje relativnega navora glede na količino dodane granulacijske tekočine in čas poskusa pri 1-minutnem dodatnem gnetenju.



Slika 50: Spreminjanje relativnega navora glede na količino dodane granulacijske tekočine in čas poskusa pri 2,5-minutnem dodatnem gnetenju.

Na slikah 49 in 50 vidimo trend naraščanja relativnega navora s časom granulacije (rdeča črtkana črta na obeh slikah označuje čas, ko smo dodali že vso količino granulacijske tekočine in od tam naprej poteka samo še gnetenje). Pri 2,5-minutnem dodatnem gnetenju, tudi po

končanem dodatku granulacijske tekočine, opazimo rahlo naraščanje navora, pri poskusu z 1 minuto dodatnega gnetenja pa je opaziti izrazit padec relativnega navora. Časovni potek obeh krivulj relativnega navora sicer vnaša nekaj dvoma v ponovljivost poskusov granulacije z uporabo raztopine veziva.



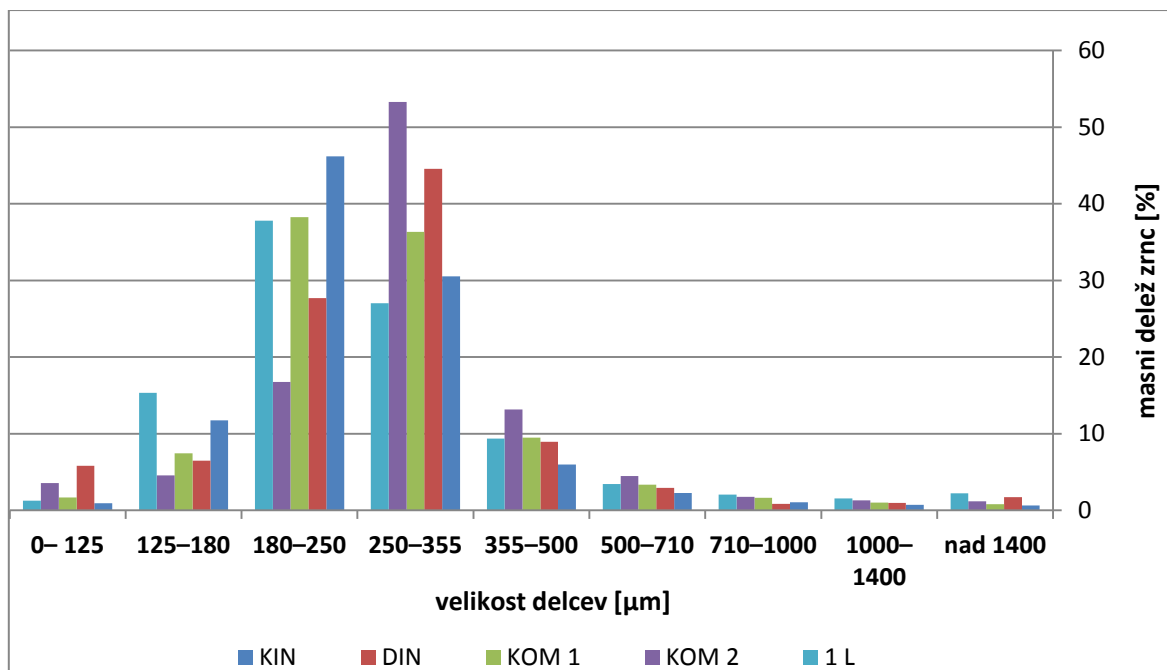
Slika 51: Prikaz spreminjanja CI in nasipne gostote glede na dodaten čas gnetenja.

Pri daljšem času gnetenja je prišlo do povečanja nasipne gostote zrn (Slika 51). Razlike pri zadnjih dveh poskusih so sicer minimalne, kar je presenetljivo, saj so razlike v velikosti delcev statistično signifikantne. Carr-ov indeks se je spreminjal v obratni smeri, kar napoveduje izboljšanje pretočnih lastnosti z dodatnim gnetenjem.

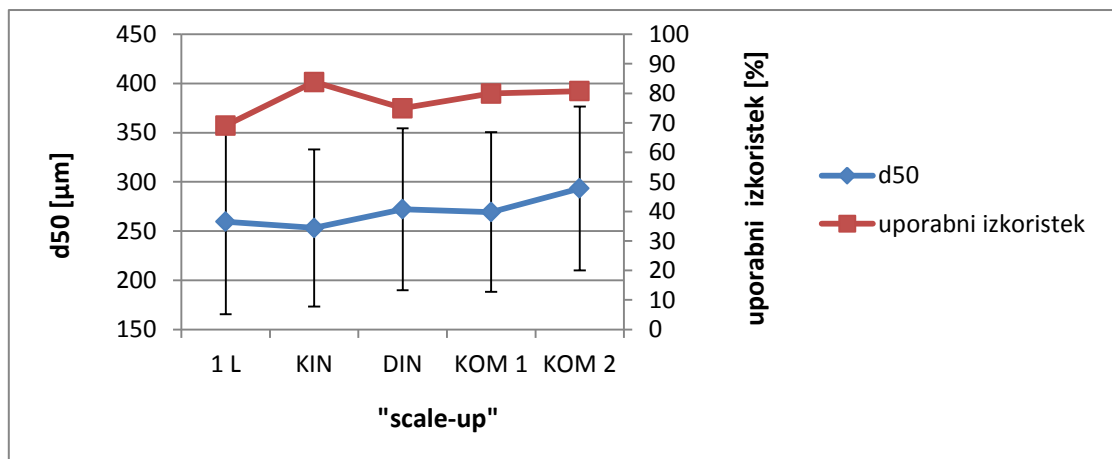
4.4 »SCALE-UP« POSKUSI

Preglednica XXII: Lastnosti granulata za enolitrsko posodo in »scale-up« poskuse.

Scale-up	Celokupni izkoristek [%]	Uporabni izkoristek [%]	LOD [%]	Nasipna gostota [g/mL]	Zbita gostota [g/mL]	HR	CI [%]	Pretočni čas [s/100 g]	d50 [μm]	CV [%]
1 L	91,84	69,08	0,89	0,572	0,712	1,24	19,6	5,58	259,6	36,2
KIN	94,68	83,80	0,90	0,629	0,773	1,23	18,5	5,50	253,2	31,5
DIN	94,61	74,92	1,13	0,627	0,773	1,23	18,8	5,60	272,3	30,2
KOM 1	93,61	79,92	1,03	0,638	0,763	1,19	16,3	5,65	269,4	30,1
KOM 2	95,83	80,71	1,16	0,634	0,766	1,21	17,3	5,94	293,3	28,4



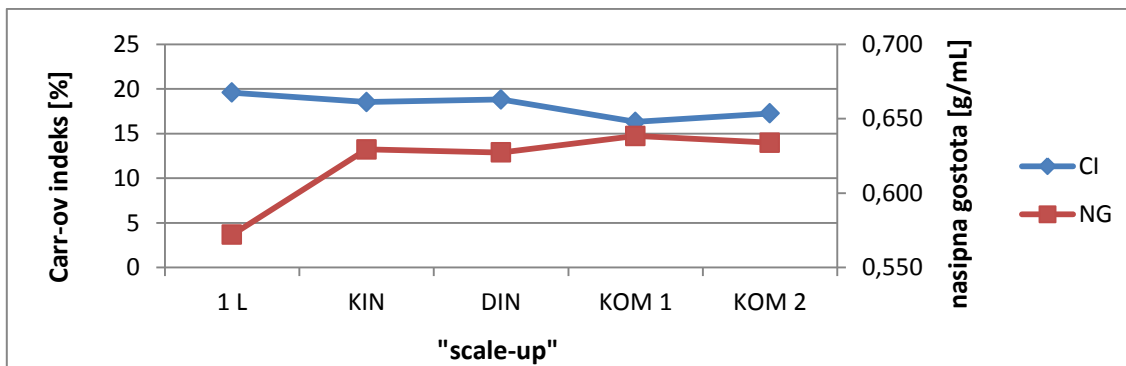
Slika 52: Porazdelitev velikosti delcev pri »scale-up« poskusih.



Slika 53: d50 in uporabni izkoristki granulata pri »scale-up« poskusih.

Iz dobljenih rezultatov je razvidno, da je bil prenos na 4 L mešalno posodo uspešen, saj ne dobimo signifikantnih razlik v velikosti delcev. Razen v primeru **KOM 2**, kjer smo pričakovali večje delce. Porazdelitve velikosti delcev po posameznih razredih so primerljive med seboj, največje razlike so spet pri poskusu **KOM 2**, kjer je več kot 50 % zrn v velikostnem razredu 250–355 μm , v ostalih razredih pa je razporeditev zelo podobna (Slika 52). Tudi v primeru dinamične podobnosti je razporeditev v histogramu drugačna, saj je vrh

spet pri 250–355 μm , medtem ko je pri **1 L**, **KIN** in **KOM 1** v velikostnem razredu 250–355 μm . Tako lahko sklepamo, da so bili izračuni in dobljene spremenljivke, ki smo jih uporabili pri poskusih, ustrezni v primerih **KIN** in **KOM 1**. Največje razlike med poskusi pri 1 L in 4 L so v dobljenih uporabnih izkoristkih, kar lahko vidimo na sliki 53. Deloma je vzrok v manjšem celokupnem izkoristku pri 1 L granulaciji, saj odstotkovno iz mešalne posode lažje prenesemo večjo maso granulata in tako smo dobili več uporabne frakcije pri 4 L poskusih.



Slika 54: Prikaz spreminjanja CI in nasipne gostote pri »scale-up« poskusih.

Pri 1 L poskusu smo dobili nepričakovano majhno nasipno gostoto v primerjavi z ostalimi poskusi v tej seriji, medtem ko med ostalimi rezultati ni bilo bistvenih sprememb (Slika 54).

5 SKLEP

Ugotovili smo, da je pri obeh pristopih izdelave zrnč s hitro vrtečim granulatorjem zelo pomembna količina dodane granulacijske tekočine in posledično čas granuliranja, saj ob povečanju teh dveh vrednosti opazimo trend povečevanja srednje velikosti delcev (d_{50}) in povečano širino porazdelitve (CV). V primeru »in-situ« granulacije imata bistven vpliv na d_{50} in CV še hitrost razprševanja tekočine za granuliranje, kjer ob povečanju te procesne spremenljivke pride do signifikantnega povečanja velikosti delcev, in volumen pretoka zraka skozi šobo. Sprememba v d_{50} je pri obeh spremenljivkah posledica spremenjene velikosti kapljic granulacijske tekočine, ki vplivajo na velikost delcev znotraj predvidenega kapljično nadzorovanega granulacijskega režima. V primeru dodatnega gnetenja granulata opazimo signifikantno povečanje velikosti delcev šele po času 3 minut, kar dokazuje, da je rast zrnč inducirana. Ko spreminjamo hitrost sekala, razlik v vrednostih d_{50} praktično ni. Pomembna sprememba pa se pokaže, ko hitrost sekala zmanjšamo na 2000 rpm, kjer se precej poveča d_{50} in širina porazdelitve.

Lastnosti zrnč, ki smo jih izdelali z granulacijo z raztopljenim vezivom, se v določenih primerih razlikujejo od zrnč izdelanih po »in-situ« pristopu. Največje razlike so pri različni hitrosti razprševanja tekočine za granuliranje, saj se d_{50} ni spreminjal, oz. se je pri najmanjši hitrosti razprševanja velikost delcev, predvidoma zaradi daljšega časa granulacije, celo povečal. Večji vpliv smo dosegli tudi s spreminjanjem hitrosti mešala, saj sta se pri povečanju hitrosti nad 1400 rpm bistveno povečala d_{50} in CV. Podobno kot pri prejšnji skupini poskusov ima pomemben vpliv volumen pretoka zraka skozi šobo, saj je spet opazen trend zmanjševanja d_{50} s povečevanjem pretoka.

Na podlagi naših rezultatov lahko potrdimo, da je bil »scale-up« iz enolitrske na štirilitrsko posodo uspešno izveden v primeru kinematične podobnosti procesa in kompromisnega pristopa, kjer smo predvidoma ohranili enako velikost kapljic granulacijske tekočine. Tudi v tej seriji poskusov smo potrdili pomembnost vpliva velikosti kapljic na d_{50} .

Pretočni časi in pretočne lastnosti, ki smo jih ocenili preko CI, so bili pri vseh izdelanih zrnčih ustrezni. Večji delci in tisti z večjim CV imajo v povprečju večjo nasipno gostoto in manjši CI, saj se le-ta spreminja v obratni smeri. Iz dobljenih rezultatov lahko potrdimo ugotovitev, da se z manjšanjem d_{50} slabšajo pretočne lastnosti.

6 LITERATURA

1. Formularium Slovenicum, Slovenski dodatek k evropski farmakopeji 3.0, Ljubljana, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, 2011: 156–157
2. David J. am Ende, Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: R&D to Manufacturing, Wiley, 2010, Chapter 39, Wet granulation processes: 757–62, 770–7
3. <http://druginfocentre.blogspot.com/2013/01/why-we-prefer-granules-over-powder.html> Dostop 20. 5. 2013; Shani S. Why we prefer granules over powder. Drug information system, 2013
4. Pankaj P, Darshan T, Nitesh S. Comparison of Different Granulation Techniques for Lactose Monohydrate. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research, 2011; 3(3): 222–225
5. Hapgood P. K, Litster D. J, and Smith R. Nucleation Regime Map for Liquid Bound Granules, Dept. of Chemical Engineering, University of Queensland, Brisbane, Qld., Australia, 2003: 350–361
6. Shi L, Feng Y, Sun C. C. Origin of profound changes in powder properties during wetting and nucleation stages of high-shear wet granulation of microcrystalline cellulose. Powder Technology, 2011; 280: 663–8
7. <http://druginfocentre.blogspot.com/2013/01/manufacturing-of-granules.html> Dostop 22.5. 2013; Shani S. Manufacturing of granules. Drug information system, 2013
8. Schæfer T. Growth mechanisms in melt agglomeration in high shear mixers. Powder Technology 2001; 117: 68–82
9. Bacher C, Olsen P. M, Bertelsen P, Sonnergaard M. J. Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation. International Journal of Pharmaceutics, 2008; 358: 69–74
10. Šantl M, Ilić I, Vrečar F, Baumgartner S. A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture. International Journal of Pharmaceutics, 2011; 414: 131–39
11. Rakesh P, Suthar A. M. Ensuring Better Control of Granulation. Gnpat University, Pharma Manufacturing, 2008

12. Ameye D, Keleb E, Vervaet C, Remon J. P, Adams E, Massart L. D. Scaling-up of a lactose wet granulation process in Mi-Pro high shear mixers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2002; 17: 247–51
13. Nakamura H, Fujii H, Watano S. Scale-up of high shear mixer-granulator based on discrete element analysis. *Powder Technology* 2013; 236: 149–56
14. Chitu T. M, Oulahna D, Hemati M. Wet granulation in laboratory – scale high shear mixers: Effect of chopper presence, design and impeller speed. *Powder Technology* 2011; 206: 34–43
15. Krošelj V. Optimizacija izdelave pelet z lansoprazolom s termoplastičnim peletiranjem v hitrem mešalniku. Doktorsko delo. Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2008
16. Homan M, Gašperlin M, Kerč J. Tehnologije s talinami. *Farm Vestn* 2003; 54: 697–703
17. Litster J. D. Scaleup of wet granulation processes: science not art. *Powder Technology*, 2003; 130: 35–40
18. Kayrak-Talay D, Dale S, Wassgren C, Litster J. Quality by design for wet granulation in pharmaceutical processing: Assessing Models for a priori design and scaling. *Powder Technology*, 2013; 240: 7–18
19. Smith M, Liu X. L, Litster D. J. Breakage of drop nucleated granules in a breakage only high shear mixer. *Powder Technology*, 2010; 65: 5651–7
20. Levin M. *Pharmaceutical Process Scale-Up*, Marcel Dekker, New York, 2001: VII–X, 152
21. Bohanec S, Peterka Rozman T, Blažič P, Jurečič R, Grmaš J, Krivec A, Zakrajšek J. Using different experimental designs in drug-excipient compatibility studies during the preformulation development of a stable solid dosage formulation. *Acta Chim. Slov*, 2010; 57: 895–903
22. Kukec S. Raziskave aglomeracije karvedilola s talinami v zvrtničnih plasteh. Doktorsko delo. Univerza v Ljubljani; Ljubljana, 2012; 43–47.
23. Peterlin P, Homan M, Bajc A, Kerč J, Bohanec S. Use of factorial design for evaluation of factors affecting the chemical stability of sirolimus (rapamycin) in solid dosage form. *Acta Chim. Slov*, 2012; 59: 156–62

24. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, 2006: 389–95
25. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. European Pharmacopoeia 7.0. including supplements 7.1. and 7.2. 7th ed. EDQM, 2011: 2333–4
26. Gamble F. J, Chiu W, Gray V, Toale H, Tobyn M, Wu Y. Investigation into the Degree of Variability in the Solid-State Properties of Common Pharmaceutical Excipients – Anhydrous Lactose. PharmSciTec 2010; 11 (4): 1552–6
27. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. European Pharmacopoeia 7.0. including supplements 7.1. and 7.2. 7th ed. EDQM, 2011: 1634–7
28. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, 2006: 132–5
29. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, 2006: 611–6
30. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. European Pharmacopoeia 7.0. including supplements 7.1. and 7.2. 7th ed. EDQM, 2011: 272–3
31. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. European Pharmacopoeia 7.0. including supplements 7.1. and 7.2. 7th ed. EDQM, 2011: 305–8
32. Dreu R, Srčič S. Vaje iz industrijske farmacije. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2009: 19–20