

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MARKO ŠANTEJ

**OCENA EKSPERIMENTALNEGA PROSTORA
LABORATORIJSKEGA HITRO VRTEČEGA
GRANULATORJA S ŠTIRILITRSKO POSODO**

Univerzitetni program farmacije

Ljubljana, 2013

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MARKO ŠANTEJ

**OCENA EKSPERIMENTALNEGA PROSTORA
LABORATORIJSKEGA HITRO VRTEČEGA
GRANULATORJA S ŠTIRILITRSKO POSODO**

**DESIGN SPACE EVALUATION OF LABORATORY
HIGH-SHEAR GRANULATOR WITH FOUR LITER
MIXING BOWL**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2013

Diplomsko delo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua in somentorstvom asist. dr. Ilije Ilića.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelal pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua in somentorstvom asist. dr. Ilije Ilića.

Marko Šantej

Ljubljana, november, 2013

Predsednik diplomske komisije

- prof. dr. Janko Kos

Člani diplomske komisije

- doc. dr. Rok Dreu
- asist. dr. Ilija Ilić
- doc. dr. Janez Ilaš

Zahvala

Hvala mentorju doc. dr. Roku Dreu, ker me je že med študijem navdušil za farmacevtsko tehnologijo in me pri nastjanju diplomskega dela strokovno usmerjal.

Hvala asist. dr. Iliji Iliću za vse ure, ki sva jih preživela v laboratoriju, za nesebično pomoč, zanimive diskusije in praktične nasvete.

Hvala družini in ostalim, ki so mi omogočili študij, mi zaupali in mi tudi v najtežjih trenutkih stali ob strani. In na koncu hvala Andreji za neskončno podporo in motivacijo med pisanjem diplomskega dela.

Vsak začetek je težak. Vendar, če ne bi bilo oblakov, se ne bi razveselili sonca.

Kazalo

Kazalo	I
Povzetek	III
Abstract	IV
Seznam okrajšav	VI
1 Uvod.....	1
1.1 Zgodovina granuliranja	1
1.2 Granuliranje.....	1
1.3 Načini granulacije – vlažno granuliranje	1
1.4 Osnovi mehanizmi procesa vlažne granulacije v hitro vrtečem granulatorju	4
1.4.1 Močenje in nastajanje primarnih jeder.....	5
1.4.2 Združevanje in rast granul.....	5
1.4.3 Povečanje gostote jeder.....	8
1.4.4 Obraba in drobljenje granul.....	8
1.5 Določanje končne točke granulacije	9
1.6 Vpliv procesnih parametrov na lastnosti granulata	10
1.7 Vpliv spreminjanja formulacije na končne lastnosti granulata	13
1.8 Vpeljava koncepta kakovosti vgrajene v razvoj	14
2 Namen dela.....	16
3 Materiali in metode.....	17
3.1 Materiali	17
3.1.1 Polnila	18
<i>Laktoza NF 200 MESH</i>	18
<i>Mikrokristalna celuloza Avicel® PH 101</i>	18
3.1.2 Veziva	19
<i>Polivinilpirolidon K25</i>	19
3.1.3 Prečiščena voda – tekočina za granuliranje	20
3.1.4 Vsebnost vlage v vhodnih materialih.....	20
3.2 Metode	20
3.2.1 Tehtanje in mešanje	21
3.2.2 Granuliranje.....	21

3.2.3	Sušenje	23
3.2.4	Merjenje vsebnosti vlage	23
3.2.5	Sejanje	24
3.2.6	Merjenje pretočnega časa	25
3.2.7	Merjenje nasipne in zbite gostote	25
4	Rezultati	27
4.1	SKLOP 1: Ponovljivost procesa in definiranje prve centralne točke	27
4.2	SKLOP 2: Identifikacija kritičnih procesnih parametrov in določitev druge centralne točke granuliranja	28
4.3	SKLOP 3: Optimizacija formulacije s spremembo količine tekočine za granuliranje in določitev tretje centralne točke	31
4.4	SKLOP 4: Ocena eksperimentalnega prostora hitro vrtečega granulatorja	35
4.4.1	Vpliv hitrosti mešala na lastnosti končnega granulata	36
4.4.2	Vpliv hitrosti sekala na lastnosti končnega granulata	37
4.4.3	Vpliv hitrosti pretoka zraka skozi šobo za razprševanje na lastnosti končnega granulata	39
4.4.4	Vpliv mase zmesi praškov na lastnosti končnega granulata	40
4.4.5	Vpliv časa gnetenja na lastnosti končnega granulata	43
5	Razprava	46
5.1	SKLOP 1: Ponovljivost procesa in definiranje prve centralne točke	46
5.2	SKLOP 2: Identifikacija kritičnih procesnih parametrov in določitev druge centralne točke granuliranja	46
5.3	SKLOP 3: Optimizacija formulacije s spremembo količine tekočine za granuliranje in določitev tretje centralne točke	49
5.4	SKLOP 4: Ocena eksperimentalnega prostora hitro vrtečega granulatorja	49
5.4.1	Vpliv hitrosti mešala	50
5.4.2	Vpliv hitrosti sekala	50
5.4.3	Vpliv pretoka zraka skozi šobo za razprševanje	51
5.4.4	Vpliv mase zmesi praškov	52
5.4.5	Vpliv časa gnetenja	53
6	Zaključek	54
7	Literatura	56

Povzetek

Granuliranje je tehnološki postopek izdelave zrn kot samostojne farmacevtske oblike ali kot vmesne stopnje pri tabletiranju oz. kapsuliranju. Z granuliranjem izboljšamo pretočne lastnosti in stisljivost zmesi praškov, s tem pa pomembno vplivamo na kakovost končne farmacevtske oblike, t.j. tablet in kapsul. Namen diplomskega dela je bil oceniti eksperimentalni prostor hitro vrtečega granulatorja. Preučevali smo vpliv procesnih parametrov in vpliv količine tekočine za granuliranje na naslednje lastnosti procesa in kakovosti produkta: uporabni izkoristek procesa (zrnca velikosti 180 do 1000 μm), porazdelitev velikosti delcev in pretočne lastnosti zmesi. Zmes praškov dveh polnil in veziva smo vlažno granulirali v laboratorijskem hitro vrtečem granulatorju s štirilitrsko mešalno posodo. Kot tekočino za granuliranje smo uporabili prečiščeno vodo.

V prvem sklopu smo pokazali, da je proces granuliranja za dani sistem ponovljiv. V naslednjih dveh sklopih smo s spreminjanjem procesnih parametrov in iskanjem najustrežnejšega razmerja med količino vode in praškasto zmesjo določili centralno točko, pri kateri smo dobili dovolj visok uporabni izkoristek in ustrezno ozko porazdelitev velikosti delcev. V četrtem sklopu smo na podlagi predhodno določene centralne točke postavili eksperimentalni načrt, s katerim smo ocenili eksperimentalni prostor hitro vrtečega granulatorja. Spreminjali smo pet kritičnih procesnih parametrov (hitrost mešala in sekala, pretok zraka skozi šobo, masa praškaste zmesi, čas gnetenja) in opazovali vpliv posameznega parametra na izkoristek procesa in lastnosti izdelanih zrn. Pokazali smo, da se z večanjem hitrosti mešala povečujeta mediana velikosti delcev (d_{50}) in širina porazdelitve. Optimalen uporabni izkoristek dobimo pri hitrosti centralnega eksperimenta, pri nižjih hitrostih se niža zaradi večjega deleža neaglomerirane frakcije, pri višjih pa zaradi nastanka večjih aglomeratov in širše porazdelitve velikosti. Podobno se z večanjem mase praškaste zmesi večata d_{50} in širina porazdelitve velikosti. Pri srednji masi zmesi (centralna točka) dobimo najvišji uporabni izkoristek, ki pada tako z večanjem kot z manjšanjem mase praškaste zmesi. Gnetenje do druge minute poveča d_{50} in posledično uporabni izkoristek, nato pa se začne porazdelitev velikosti zrn zaradi pregranuliranja širiti in uporabni izkoristek na račun prevelikih delcev hitro upada. Hitrost sekala in pretok zraka na širino porazdelitve velikosti ter na uporabni izkoristek nimata pomembnejšega vpliva, nekoliko pa vplivata na d_{50} . Analiza je pokazala, da imajo vsi procesni parametri razen hitrosti sekala določen vpliv na pretočne lastnosti izdelanih zrn, a ta ni znaten.

Abstract

Granulation is a technological process of manufacturing granules as a pharmaceutical dosage form or as an intermediate product in tableting or encapsulation. Granulation improves flowability and compressibility of powder mixtures and has a considerable effect on the quality of the final pharmaceutical dosage form, i.e. tablets and capsules. The purpose of the experimental work was to evaluate the design space of a high-shear granulator. Process parameters and the amount of granulating liquid on the following quality attributes were studied: the yield of suitable granules produced during the process (granule size between 180 and 1000 μm), particle size distribution and flow properties. Powder mixtures of two fillers and a binder were wet granulated in a high-shear granulator with a four liter mixing bowl. As a granulation liquid, purified water was used.

The first part indicated that the granulation is a repeatable process. In the next two parts, optimization of the process parameters was made and optimal ratio between the amount of granulating liquid and the powder mixture was determined as a central point with the highest possible yield and a suitable, narrow particle size distribution. In the fourth part, the experimental design, based on the previously optimized central point, was made to evaluate the design space of a high-shear granulator. Furthermore, five process parameters were modified (impeller and chopper speed, air flow rate through the spray nozzle, powder mixture mass and wet massing time) and the effect of each parameter on the yield of suitable granules and the quality of produced granules were studied. It was concluded that increasing the impeller speed, the median particle size (d_{50}) and the width of the particle size distribution increase as well. The highest yield was obtained at the central point speed; at low speeds, it decreased due to a higher proportion of fine particle fraction and at high speeds, it decreased due to the formation of large and coarse agglomerates and a broad particle size distribution. Similarly, by increasing the powder mixture weight, d_{50} and particle size distribution increased. At the mean mass of powder mixture (central point), the highest yield was obtained, which decreased with both, increasing or decreasing the powder mass. The wet massing time until the second minute increased the d_{50} and consequently the useful yield. After two minutes of kneading, the particle size distribution started to broaden and the yield declined rapidly due to the overgranulated and oversized particles. The chopper speed and air flow rate did not affect the particle size distribution and the useful yield. However, they had little impact on the d_{50} . The analysis showed that

all process parameters except chopper speed had some impact on the flow properties of produced granules, but the effect was not significantly important.

Seznam okrajšav

ARS – akustična resonančna spektroskopija (*angl.: »acoustic resonance spectroscopy«*)

CI – Carrov indeks

CPP – kritični parameter procesa (*angl.: »critical process parameter«*)

CQA – kritična lastnost kakovosti (*angl.: »critical quality attribute«*)

CV – koeficient variacije

d_{50} – mediana/srednja vrednost velikosti delcev

DoE – načrtovanje eksperimentov (*angl.: »design of experiments«*)

Eur. Ph. – Evropska farmakopeja, sedma izdaja

FBRM[®] – merjenje velikosti delcev z metodo odboja fokusirane laserske svetlobe (*angl.: »focused beam reflectance measurement«*)

HR – Hausnerjevo razmerje

m – masa

min – enota za merjenje časa, minuta

MCC – mikrokristalinična celuloza

Mr – molekulska masa

NIR – bližnja infrardeča spektroskopija (*angl.: »near infrared spectroscopy«*)

η – izkoristek procesa granulacije

obr/min – število obratov na minuto; enota za hitrost mešala ali sekala

PAT – procesno analize tehnologije (*angl.: »process analytical technology«*)

PVM[®] – slikovno merjenje delcev (*angl.: »particle vision and measurement; particle video microscope«*)

PVP – polivinilpirolidon

QbD – razvoj z vgrajeno kakovostjo (*angl.: »quality by design«*)

RSD – relativni standardni odmik

S – relativna nasičenost vlažne granule

σ – standardni odklon

t – čas

U – hitrost

ut/ut % – enota za utežno utežni odstotek

V – volumen

V/V % – enota za volumsko volumski odstotek

Ψ_a – brezdimenzijsko število razprševanja

1 Uvod

1.1 Zgodovina granuliranja

Granuliranje je farmacevtsko-tehnološki postopek za izdelavo zrn ali granulata (1). Izraz »granulat« izhaja iz latinske besede »*granulatum*«, ki pomeni zrnat. Različne bolj ali manj enostavne metode izdelovanja tablet iz praškov so znane že več stoletij. Razvoj farmacevtske tehnologije granuliranja je bil posledica izuma stiskanja tablet sredi 19. stoletja (W. Brockedon, l. 1843). Kasnejši hiter napredek je granuliranje doživelo po letu 1970 z razvojem rotacijskih tabletirk in kapsulirk z visoko kapaciteto (2).

1.2 Granuliranje

Granuliranje je proces rasti in združevanja delcev, pri katerem se osnovni praškasti delci povezujejo v večje obstojne agregate, imenovane granule, v katerih lahko še vedno razločimo osnovne delce. Z granuliranjem lahko izdelamo zrnca, ki jih uporabimo kot samostojno farmacevtsko obliko. Veliko pogosteje pa je granulat le vmesna stopnja pri izdelavi tablet ali kapsul. Vzrokov za pripravo granulata kot vmesne stopnje je več. Preprečiti želimo segregacijo sestavin v mešanici, saj obstaja nevarnost, da učinkovina v končnem izdelku ne bo enakomerno porazdeljena. Z granuliranjem v idealnem primeru zamrznemo sestavo zmesi znotraj vsakega zrnca in tako preprečimo razmešanje. Z granuliranjem povečamo velikost delcev, s čimer želimo izboljšati pretočne lastnosti praškaste zmesi, saj ima veliko praškov zaradi majhne velikosti delcev, njihove nepravilne oblike ali površinskih lastnosti slabo pretočnost, kar vodi v večjo variabilnost mase med enotami končnih izdelkov. Izboljšati želimo stisljivost, saj so granulati kljub enaki sestavi praviloma bolj stisljivi kot mešanice praškov. Z dodajanjem površinsko aktivnih snovi želimo izboljšati močljivost končne farmacevtske oblike (tablete), kar omogoča hitrejši razpad in hitrejše raztapljanje učinkovine po razpadu. S procesom granulacije zmanjšamo prašenje in s tem tveganje, ki ga predstavlja rokovanje s praški pri vgradnji toksičnih materialov v granule. Z granuliranjem higroskopskih praškov zmanjšamo tveganje za nastanek pogače, saj zrnca zaradi svoje velikosti absorbirajo manj vlage (3).

1.3 Načini granulacije – vlažno granuliranje

Glede na način združevanja delcev lahko proces granulacije razdelimo na tri osnovne tipe: suho granuliranje, kjer združevanje poteka brez dovajanja tekočine in pod vplivom mehanskih sil, vlažno granuliranje, kjer dodana tekočina povzroči združevanje delcev, ter granuliranje s talinami, kjer med procesom dovajamo toploto in delce povezuje talina

veziva (4,5). Vlažno granuliranje je najpogostejša metoda, uporabljena v industriji. Je proces združevanja osnovnih delcev in zgoščevanja jeder s pomočjo dodane tekočine za granuliranje. Tekočina za granuliranje mora biti hlapna in netoksična. Po končanem procesu jo s sušenjem odstranimo. Lahko se dodaja sama ali pa je v njej raztopljeno vezivo, ki zagotavlja povezanost delcev tudi po sušenju granulata. Najpogosteje se uporablja voda, saj je iz ekološkega vidika najprimernejša, pogosta sta še etanol in izopropanol. Slabosti vode sta vpliv na stabilnost učinkovine, saj lahko povzroča hidrolizo, in daljši čas sušenja kot pri organskih topilih. Vlažno granuliranje običajno poteka v eni izmed naslednjih vrst granulatorjev: v granulatorjih nizkega striga, hitro vrtečih granulatorjih ali v vrtinčnoslojnih granulatorjih (6).

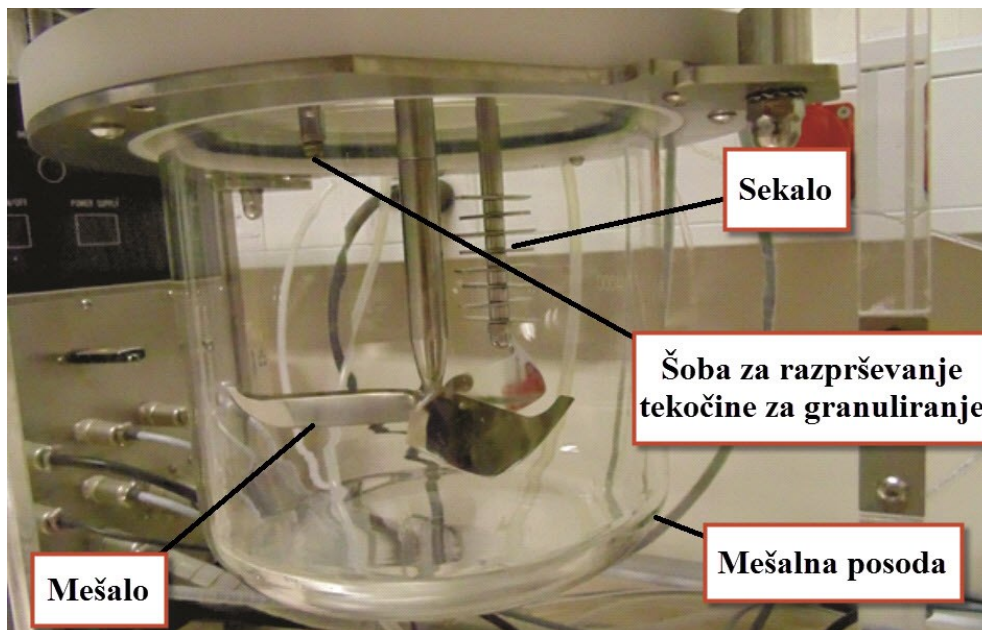
1.3.1.1 Granulatorji nizkega striga

Starejši, tradicionalni postopki vlažnega granuliranja potekajo v granulatorjih nizkega striga različnih tipov, npr. v planetarnih granulatorjih, granulatorjih z mešalom v obliki vesla ali trakov, v stožčastih (konusnih) granulatorjih itd. Ti granulatorji delujejo pri nižjih hitrostih mešala in proizvajajo relativno nizke strižne sile. Proces granulacije poteka tako, da zmesi praškov dodamo tekočino za granuliranje in mešamo, dokler ne dosežemo končne točke procesa. Dobljeni granulati posušimo in presejemo. Frakcijo z želeno porazdelitvijo velikosti zberemo, večje aglomerate pa zmeljemo in jih razbijemo na manjše delce (3,6).

1.3.1.2 Hitro vrteči granulatorji

Tako v industriji kot v laboratorijih se pogosteje kot granulatorji nizkega striga uporabljajo hitro vrteči granulatorji. Kot je prikazano na sliki 1, so sestavljeni iz mešalne posode, trikrakega mešala in sekala. Tekočino za granuliranje lahko dodajamo skozi odprtino s polivanjem ali pa jo s pomočjo črpalke dovajamo skozi šobo za razprševanje. Mešalo skrbi za gibanje zmesi praškov, medtem pa se tekočina za granuliranje razpršuje po površini premikajoče se zmesi. Sekalo razbija omočeno maso in večje aglomerate na manjše delce. Po končanem postopku, ko dosežemo končno točko procesa, produkt posušimo (3,6).

Primerjave so pokazale, da ima proces granuliranja v hitro vrtečih granulatorjih pred granulatorji nizkega striga kar nekaj prednosti. Proces poteka krajši čas, porabi pa se manj tekočine za granuliranje in veziva. Končne granule imajo večjo trdnost in gostoto ter ožjo porazdelitev velikosti. Granuliramo lahko bolj kohezivne materiale kot v granulatorjih nizkega striga. Določitev končne točke procesa je natančnejša (4,6).



Slika 1: Laboratorijski hitro vrteči granulator z označenimi sestavnimi deli.

1.3.1.3 Vrtinčnoslojni granulatorji

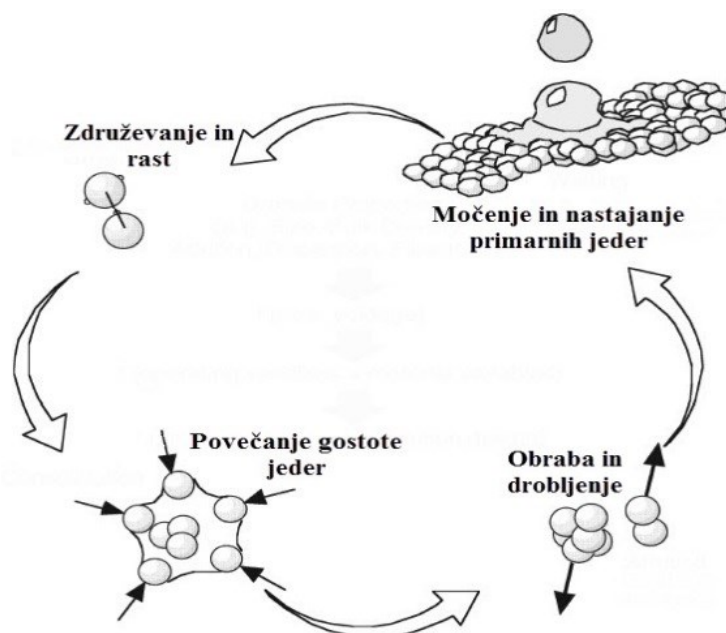
Poleg hitro vrtečih granulatorjev se za izdelavo granulatov najpogosteje uporabljajo vrtinčnoslojni granulatorji. Pri vrtinčnoslojnih granulatorjih se v komoro od spodaj uvaja zrak, ki je usmerjen navzgor skozi plast trdnih delcev. Konusna, stožčasta komora, je spodaj ožja in se proti vrhu širi. Segret in filtriran tok zraka delce dvigne, jih suspendira in povzroči gibanje, kjer delci ostanejo večino časa ločeni drug od drugega. Tekočino za granuliranje preko šobe razpršujemo po gibajočih se delcih v komori. Glede na položaj šobe ločimo več vrst komor. Najpogosteje uporabljamo komoro z razprševanjem od zgoraj, kjer je šoba nameščena v zgornjem, ekspanzijskem delu komore in tekočino razpršuje navzdol. Pri komori z razprševanjem od spodaj je šoba nameščena na dnu posode in razpršuje tekočino od spodaj navzgor, v rotorski komori pa je šoba nameščena tangencialno v notranjost komore. Izgubo materiala preprečujejo vrečasti filtri, ki so nameščeni nad posodo, kjer zrak zapušča komoro. Filtre avtomatsko periodično stresamo, da drobne prašne delce, ki se naberejo na filtrih, vračamo nazaj v procesno posodo. Ko med procesom granulacije dosežemo želeno velikost granul, ustavimo pretok tekočine za granuliranje preko šobe. Dotok zraka ohranimo in na ta način sušimo vlažne granule, dokler ne dosežemo končne vlažnosti produkta (7,8,9).

Primerjava med granuliranjem v hitro vrtečih granulatorjih in v zvrtničnih plasteh je pokazala, da je proces v hitro vrtečih granulatorjih običajno hitrejši in da potrebujemo za doseg končne točke precej manj tekočine za granuliranje. Dobimo gostejše, bolj okrogle

granule z boljšimi pretočnimi lastnostmi. Zaradi tega in zaradi manjše porabe energije se v farmacevtski industriji prednostno uporablja granuliranje v hitro vrtečih mešalnikih. Pri granuliranju v vrtinčnoslojnih granulatorjih dobimo ožjo porazdelitev velikosti delcev in poroznejše granule z boljšo stisljivostjo. Celoten proces se dogaja v eni komori, sušenje pa se začne praktično hkrati z močenjem ter poteka celoten čas procesa (3,7,8).

1.4 Osnovi mehanizmi procesa vlažne granulacije v hitro vrtečem granulatorju

Glede na mehanizem nastanka zrn delimo proces granulacije na štiri stopnje, prikazane na sliki 2: močenje in nastajanje primarnih jeder (angl.: »wetting and nucleation«), združevanje in rast granul (angl.: »coalescence and growth«), povečanje gostote jeder (angl.: »consolidation«) ter obraba in drobljenje (angl.: »breakage and attrition«) (10).

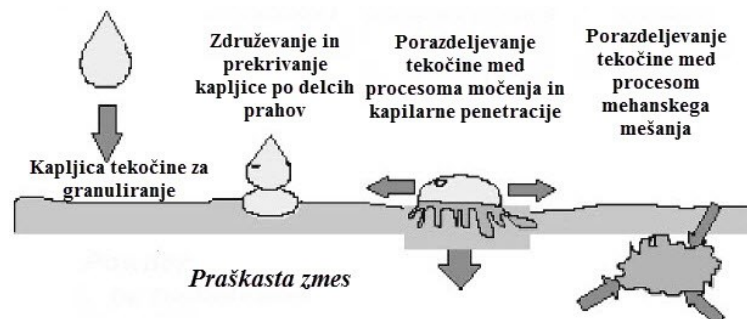


Slika 2: Slikovni prikaz procesa granulacije (10).

Tekočina za granuliranje veže delce skupaj preko kapilarnih sil in preko mehanizma tvorbe tekočinskih mostičkov, dokler se s postopkom sušenja in rekrystalizacije med delci ne ustvarijo trajne povezave v obliki trdnih mostičkov. Kljub temu, da slika 2 prikazuje proces granulacije kot ciklični proces zaporednih stopenj, v resnici poteka več stopenj vzporedno. Začetnemu močenju in nastajanju jeder sledita združevanje in rast granul. Hkrati z združevanjem in rastjo potekata povečevanje gostote jeder ter obraba. Gre za ravnotežni proces, ki je glede na časovni potek granulacije pomaknjen ali v smer združevanja, rasti in povečevanja gostote granul, ali v smer obrabe in drobljenja proti koncu procesa, ko so delci večji. V nadaljevanju so podrobneje opisane posamezne stopnje granulacije (10).

1.4.1 Močenje in nastajanje primarnih jeder

Proces granulacije se začne z dodajanjem tekočine za granuliranje zmesi praškov. Močenje je proces stikanja tekočine za granuliranje s površino praškaste zmesi in razporejanja tekočine med njo, kot je prikazano na sliki 3.



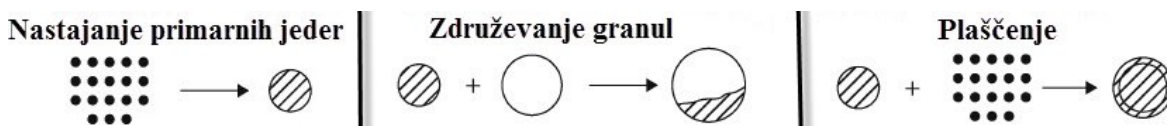
Slika 3: Močenje in razporejanje tekočine za granuliranje med praškasto zmesjo (10).

Pri močenju prodira tekočina v pore med praškastimi delci in formirajo se jedra. Jedra nastajajo z združevanjem in povezovanjem osnovnih praškastih delcev med seboj. Tekočino je potrebno čim bolj enakomerno porazdeliti med zmes praškov, da dobimo jedra z enakomerno količino raztopine veziva in ozko porazdelitvijo velikosti. V nasprotnem primeru so nekatera jedra bolj nasičena z raztopino veziva in rastejo hitreje. Hitrost nastajanja jeder je močno odvisna od hitrosti razprševanja in razporeditve tekočine za granuliranje ter od fizikalnih lastnosti same formulacije praškaste zmesi (10,11).

1.4.2 Združevanje in rast granul

Nastajanje jeder, opisano v prejšnjem poglavju, se navezuje na proces združevanja osnovnih delcev, ki je naslednji proces pri nastanku granul. Združevanje pomeni trčenje dveh granul in formiranje nove, večje granule. Za prilepljanje finega materiala na površino večje, že obstoječe granule, pa uporabljamo izraz plaščenje. Razlike med fazami nastajanja in rasti granul prikazuje slika 4 (10,11). Hkrati z združevanjem poteka rast granul in se začne ob prvem stiku tekočine za granuliranje s premikajočo se zmesjo praškov. V trenutku, ko kapljica tekočine pade na površino zmesi, se formirajo ohlapna, primarna jedra, za katera je značilna velika poroznost in nizka natezna trdnost. Zaradi sile sekala primarna jedra razpadejo na fragmente in nastane veliko sekundarnih jeder (12). Ali se bo trk dveh granul odrazil kot združitev ali ne, je odvisno od mehanskih lastnosti granul in od količine tekočine za granuliranje na površini granul. Bolj plastične granule se namreč raje združujejo med seboj. Na združitve vpliva tudi energija trka, ki je odvisna od gibalne količine delcev in je funkcija hitrosti ter mase delcev (10,11). Združevanje in rast potekata,

dokler ni dosežena maksimalna velikost granul, oz. dokler ni doseženo dinamično ravnotežje med rastjo in združevanjem na eni ter obrabo in drobljenjem na drugi strani.



Slika 4: Prikaz različnih načinov rasti in združevanja granul (11).

V nadaljevanju je podrobneje obrazložen mehanizem povezovanja delcev. Naštete in opisane so sile, ki so ključne pri nastajanju granul (3).

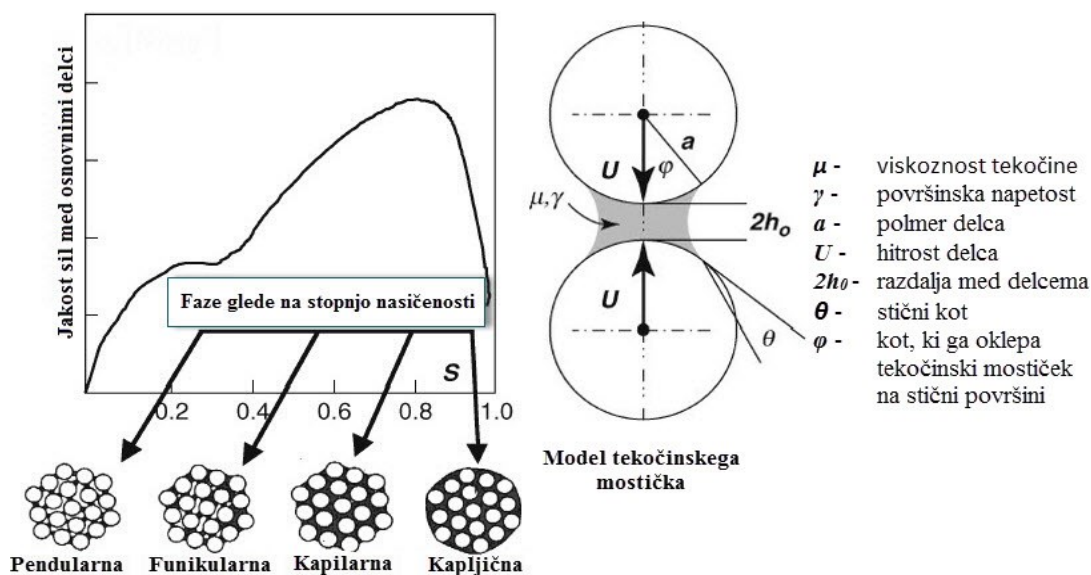
Medfazne površinske sile v mobilnih tekočih filmih so sile, ki se pojavijo pri dodajanju tekočine za granuliranje. Tekočina se razporeja po površini delcev in med delci ter tvori tekočinske mostičke, ki so le začasni, saj vlaga med procesom sušenja izhlapi. Kljub temu so predpogoj za nastanek trdnih povezav, ki nastanejo z rekristalizacijo iz veziv ali drugih pomožnih snovi, delno raztopljenih v tekočini za granuliranje. Med granulacijo se stanje tekočinske nasičenosti granul spreminja (3,10). Relativna nasičenost por granul, S , je razmerje med volumnom por, zapolnjenih s tekočino (V_t), in celotnim volumnom por (V_p). Izračuna se po enačbi 1 kjer sta m_t masa in ρ_t gostota tekočine za granuliranje, m_s masa in ρ_s gostota suhe zmesi praškov ter ε intragranularna poroznost (4).

$$\text{Enačba 1:} \quad S = \frac{V_t}{V_p} = \frac{m_t (1 - \varepsilon) \rho_s}{m_s \varepsilon \rho_t}$$

Glede na relativno nasičenost zrnca ločimo naslednje faze, ki jih prikazuje slika 5 (3,10):

- Pendularna faza ($S < 25\%$) – je začetna faza dodajanja tekočine, ko je le-te še malo. Praškaste delce držijo skupaj tekočinski mostički v obliki bikonkavne leče. Prazni prostori med delci so le delno zapolnjeni s tekočino, vmes je precej zraka.
- Funikularna faza ($25\% < S < 80\%$) – je vmesno stanje, ko se količina tekočine za granuliranje povečuje, a vsi prostorčki med delci še niso povsem zapolnjeni s tekočino. Zračnih prostorov med delci je manj, povezovalne sile pa so močnejše.
- Kapilarna faza ($80\% < S < 100\%$) – je stanje, ko tekočina za granuliranje izpodrine ves zrak med praškastimi delci. Povezave so približno trikrat močnejše od začetnega, pendularnega stanja.

- Kapljično stanje ($S > 100\%$) – je nezaželeno stanje, ko tekočina za granuliranje popolnoma obda praškaste delce. Kapljično stanje vodi v nenadzorovano aglomeracijo in v skrajnem primeru do nastanka viskozne suspenzije (3,10).



Slika 5: Jakost sil med osnovnimi delci znotraj granul v odvisnosti od relativne nasičenosti zrnca (levo) in prikaz modela tekočinskega mostička med dvema okroglima delcema (desno) (10).

Jakost povezave med dvema delcema, povezanima s tekočinskim mostičkom, opisuje enačba 2. Jakost mostička je brez fizikalnih enot, saj je definirana kot razmerje med rezultanto sil (F) in površinsko napetostjo (γ), polmerom delca (a) ter konstanto π . Enačba 2 je sestavljena iz prispevka kapilarnih in viskoznih sil, sile trenja pa ne upošteva. Jakost kapilarnih sil je odvisna od medfaznega stičnega kota zrak-voda (θ_0) in dolžine loka, ki ga oklepa kot tekočinskega mostička na stični površini delca (φ). Jakost viskoznih sil je funkcija viskoznosti tekočine (μ), hitrosti delcev (U), površinske napetosti (γ) in medsebojne razdalje med delcema ($x = 2h_0/a$). Če delca mirujeta ($U = 0$), je jakost tekočinskega mostička sestavljena samo iz prispevka kapilarnih sil, saj velja: $F_{vis} = 0$. Če pa se delca približujeta ali oddaljujeta z določeno hitrostjo, se pojavi prispevek viskoznih sil, ki je odvisen od medsebojne razdalje in hitrosti (10).

Enačba 2:
$$\frac{F}{\pi\gamma a} = F_{kap} + F_{vis} = (2 - 2\theta_0) \sin^2 \varphi + \frac{3Ca}{x} = (2 - 2\theta_0) \sin^2 \varphi + \frac{3\mu U}{\gamma x}$$

Trdni mostički so najmočnejše vezi med delci znotraj granul. Skrbijo za medsebojno povezovanje delcev po koncu procesa. Tekočina za granuliranje, v kateri je raztopljeno vezivo in delci ostalih pomožnih snovi, poskrbi za nastanek tekočinskih mostičkov. V fazi

sušenja pride do tvorbe trdnih mostičkov, saj se vezivo strjuje in pomožne snovi, ki so vsaj delno raztopljene v tekočini, rekristalizirajo (3).

Privlačne sile med trdnimi delci so najpomembnejše in najpogostejše vezi med delci. Vzpostavijo se med površinami bližnjih delcev, ki so na zelo majhni medsebojni razdalji. Delimo jih na vodikove, elektrostatske in Van der Waalsove. Vodikove vezi spadajo med kemijske vezi in so pomembne pri povezovanju delcev pomožnih snovi. Elektrostatske sile so pomembne pri stiku prašnih delcev in začetni tvorbi aglomeratov, na končno trdnost granul pa pomembno ne vplivajo. Van der Waalsove sile so v končnem stanju, ko so delci znotraj granule zelo blizu skupaj, približno štirikrat močnejše od elektrostatskih in pomembno vplivajo na končno trdnost. Jakost sil se poveča, ko se razdalja med mejnimi površinami zmanjša. Pri suhemu granuliranju se to dogaja pod vplivom tlaka, pri vlažnem granuliranju pa pri procesu sušenja, kjer tekočinski mostiček z zmanjševanjem volumna in s silo vleka približa delce na kratke razdalje (3).

Mehansko zagodenje je zadnja vrsta medsebojnih povezav, do katerih pride zaradi nepravilne oblike in velikosti delcev. Zaradi pritiskov in strižnih sil prihaja do zlomov in deformacij granul. Delci in zrnca se med seboj stikajo, njihova nepravilna oblika pa jim omejuje prosto gibanje in jih zadržuje skupaj (4).

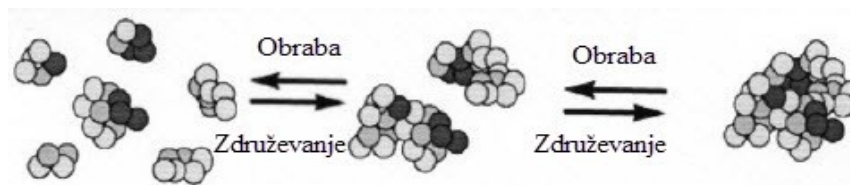
1.4.3 Povečanje gostote jeder

Povečanje gostote jeder je proces utrjevanja, zgoščevanja in zmanjševanja volumna jeder. Gre za povečanje relativnega nasičenja zrnca s tekočino na račun zmanjševanja volumna por, medtem ko ostane količina tekočine v volumnu granule konstantna. Poteka hkrati z združevanjem in rastjo granul. Zaradi trkov med granulami ter med granulami in površino opreme (mešalna posoda, mešalo) se zrnca postopoma zgoščujejo. Trki zmanjšujejo njihovo velikost in poroznost. Ujet zrak se iztisne iz por med delci. Tekočina za granuliranje se iz sredice granul iztiska proti površini. Zaradi dodatne tekočine, dostopne na površini že ustvarjenih granul, se nadaljuje proces združevanja in rasti granul (3,10,11).

1.4.4 Obraba in drobljenje granul

Pri zadnji stopnji v procesu granulacije ponovno govorimo o dveh pojavih, o obrabi vlažnih granul v mešalni posodi in o drobljenju oz. lomljenju mokrih zrnec ter suhih granul v sušilni komori ali pri nadaljnjem rokovanju. Obraba vlažnih granul poteka v ravnotežju z rastjo in združevanjem granul, kot je prikazano na sliki 6, ter vpliva na končno velikost in na porazdelitev velikosti delcev. Še posebej je pojav opazen v hitro vrtečih granulatorjih.

Pri sušenju pa prihaja do drobljenja suhih granul. Posledica je povečevanje količine drobnih prašnih delcev, čemur se želimo čim bolj izogniti (3,10,11).

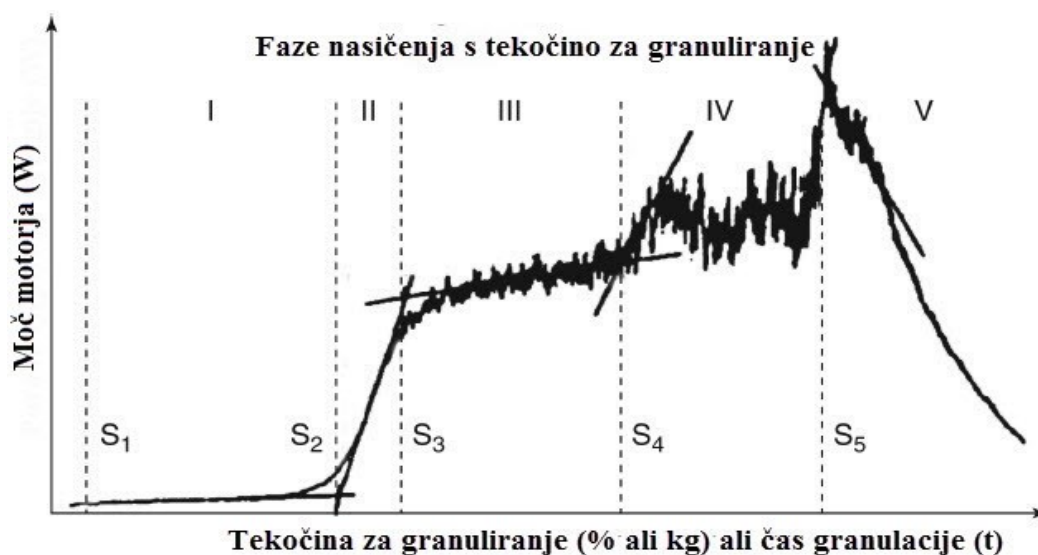


Slika 6: Ravnotežni proces med združevanjem in obrabo granul (11).

1.5 Določanje končne točke granulacije

Končna točka je trenutek, ko prenehamo s procesom granulacije. Proces želimo zaključiti tako, da bo imel granulat želene fizikalne lastnosti, pomembne za stiskanje: porazdelitev velikosti delcev, pretočne lastnosti in poroznost. S točno določeno končno točko želimo ustvariti robusten proces, ki daje dobro ponovljive rezultate pri naslednjih serijah (6,13).

Določanje končne točke granulacije delimo v dve kategoriji, med indirektno in direktno. Pri **indirektnem določanju** običajno spremljamo parametre motorja, ki poganja mešalo. Ti so povezani s konsistenco zmesi, z nasičenostjo zrnca in tvorbo tekočinskih mostičkov, z zgoščevanjem navlažene mase in z rastjo granul. Merimo lahko električne (npr. električni tok in moč motorja) ali fizikalne parametre (npr. navor). Slika 7 prikazuje spreminjanje moči motorja v odvisnosti od dodane tekočine za granuliranje.



Slika 7: Moč motorja v odvisnosti od dodane tekočine za granuliranje (6).

V fazi I je moč motorja nizka, saj se tekočinski mostički še ne tvorijo. V fazi II (pendularna faza) sledi hitro povečanje moči zaradi tvorbe tekočinskih mostičkov. V fazi III (funikularna faza) se polnijo prostorčki med delci, nastajajo bolj grobe granule, v fazi

IV (kapilarna faza) pa moč doseže plato in je relativno konstantna. Pride do nasičenja tekočine za granuliranje. Faza V (kapljično stanje) predstavlja prenasičenje; granule so popolnoma obdane s tekočino, nastane suspenzija in viden je padec moči motorja (6,14).

Direktno določanje končne točke granulacije poteka s pomočjo orodij, s katerimi »in situ« spremljamo fizikalno-kemijske lastnosti zmesi med samim procesom. Med novejša orodja spada pristop procesno analiznih tehnologij – PAT. PAT je postopek, s katerim se spremlja, oblikuje in nadzira farmacevtska proizvodnja na podlagi meritev kritičnih dejavnikov, ki vplivajo na potek izdelave in so odločilni za kakovost izdelka (1). Najpogosteje uporabljena PAT orodja za določanje končne točke granuliranja so (6):

- NIR spektroskopija – je dopolnilna metoda, s katero spremljamo vlago na površini delcev in v komori, kar vpliva na aglomeracijo delcev. Izmerjena vlaga lahko korelira z velikostjo delcev in nasipno gostoto. Slabost NIR spektroskopije je, da meri vlago samo na površini, ne pa tudi v notranjosti praškaste zmesi (6,15,18).
- Merjenje velikosti delcev z metodo odboja fokusirane svetlobe (*angl.*: »*focused beam reflectance measurement*« – FBRM[®]) – je metoda, kjer merimo velikost in število delcev (16,19).
- Slikovno merjenje delcev (*angl.*: »*particle vision and measurement*« – PVM[®]) – je metoda, kjer lahko z optiko zajamemo naraven videz delcev, oz. njihov dejanski izgled med procesom ter jih s slikovno analizo tudi ovrednotimo (17,19).
- Akustična resonančna spektrometrija – je metoda analize zvočnega valovanja, s katero lahko določamo zbitost vzorca, homogenost vzorca, stopnjo hidratacije in končno točko sušenja (6,15).

1.6 Vpliv procesnih parametrov na lastnosti granulata

Na lastnosti izdelanega granulata imata vpliv tako sestava vstopne zmesi praškov kot tudi nastavitve procesnih parametrov. Čeprav pri granuliranju ohranjamo formulacijo zmesi enako, lahko samo s spreminjanjem procesnih parametrov dobimo zelo različen končni produkt, katerega lastnosti vplivajo na kakovost končne farmacevtske oblike. V nadaljevanju so predstavljeni parametri, ki najbolj vplivajo na lastnosti izdelanih zrn pri vlažnem granuliranju v hitro vrtečih granulatorjih (6).

1.6.1.1 Način in hitrost dodajanja tekočine za granuliranje

Tekočino za granuliranje lahko dodajamo na več načinov, s polivanjem ali preko šobe za razprševanje. Pri razprševanju dobimo granule z ožjo porazdelitvijo velikosti kot v primeru

polivanja (6). Porazdelitev velikosti končnih granul je v prvi vrsti odvisna od močenja in nastajanja primarnih jeder. Za lažjo razlago moramo najprej definirati brezdimenzijsko število razprševanja – Ψ_a (angl.: »dimensionless spray flux«). Izračunamo ga po enačbi 3, kjer θ_V predstavlja gostoto volumskega pretoka tekočine za granuliranje, A gostoto površinskega toka zmesi praškov skozi cono razprševanja in d_d velikost kapljic tekočine za granuliranje. V primeru, da ima Ψ_a vrednost manj kot 0,2, se nahajamo v nadzorovanem kapljičnem režimu nastajanja primarnih jeder (angl.: »drop controlled nucleation regime«), kar pomeni, da iz ene kapljice tekočine za granuliranje, ki pade na površino praškaste zmesi, nastane natanko eno primarno jedro. Če ima Ψ_a višjo vrednost od 0,2, se nahajamo izven kapljičnega režima, večja je verjetnost prekrivanja in združevanja kapljic, posledično prihaja do slabšega razporejanja tekočine za granuliranje, širše porazdelitve velikosti in povečanega deleža večjih aglomeratov (20).

Enačba 3:
$$\Psi_a = \frac{3\theta_V}{2Ad_d}$$

Bajdik s sodelavci je ugotovil, da ima hitrost dodajanja tekočine za granuliranje med različnimi procesnimi parametri najpomembnejši vpliv na končno velikost granul. Hitreje kot je dodajal tekočino, krajši je bil čas procesa, manjši je bil celokupni vnos mehanskega dela in posledično je dobil manjšo povprečno velikost granul (20). Badawy s sodelavci je v nasprotju z zgornjo teorijo pokazal, da hitrost dodajanja tekočine ne vpliva na velikost oz. da se pri določenih formulacijah pri počasnejšem dodajanju tekočine za granuliranje granule zmanjšajo. Pojav je razlagal s tem, da je zaradi počasnejšega dodajanja tekočine manj možnosti, da bi prišlo do lokalnega premočenja zmesi. Posledično nastaja manj grudic, granule so manjše, njihova porazdelitev velikosti pa je ožja (22).

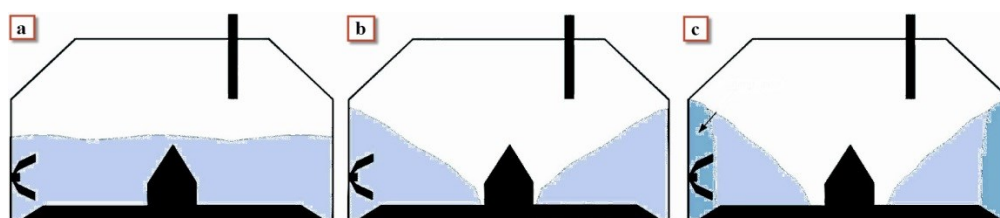
1.6.1.2 Napolnjenost mešalne posode

Raziskave so pokazale, da pri večji napolnjenosti procesne komore dobimo večji delež praškastega preostanka. Prevelika napolnjenost mešalne posode (> 70 V/V %) lahko vpliva na slabše mešanje in na neenakomerno porazdelitev veziva v zmesi praškov. Posledično prihaja do lokalnega nastajanja večjih grudic. Pri manjši napolnjenosti (< 50 V/V %) lahko dobimo slabše zgranuliran produkt, saj mešalo ne ustvarja enakomernega, krožnega gibanja zmesi praškov (6). Terashita s sodelavci je pokazal, da dobimo najvišji uporabni izkoristek procesa v primeru, ko je procesna komora napolnjena med 50 in 60 V/V %. Pri

tej napolnjenosti posode imajo delci ravno dovolj prostora, da se gibljejo enakomerno in dosežejo največjo hitrost gibanja ter s tem kinetično energijo (23).

1.6.1.3 Vpliv oblike in hitrosti mešala ter sekala

Oblika mešala in njegova hitrost močno vplivata na gibanje mase praškov. Režimi gibanja pri različnih hitrostih mešala so prikazani na sliki 8. Pri nizkih hitrostih se zmes praškov giblje nemirno, grbinasto (*angl.: »bumpy«*) (a). Pri srednjih (b) in visokih (c) hitrostih je opazen vijačni režim gibanja (*angl.: »roping«*), s tem da se pri višjih hitrostih mešala zaradi večje centrifugalne sile več materiala prijemlje na stene posode. Pri nižji hitrosti mešala se vezivo neenakomerno razporeja med prašne delce, večji je delež slabo aglomerirane frakcije in širša je porazdelitev velikosti. Pri višjih hitrostih mešala je drobnih delcev manj, porazdelitev velikosti delcev pa je ožja. Sekalo razbija večje grudice, ki nastajajo med procesom, in pomaga mešalu enakomerno razporejati vezivo (6,24,25).



Slika 8: Vpliv hitrosti mešala na gibanje zmesi praškov in na lepljenje delcev na steno posode (25).

Wang s sodelavci je ugotovil, da povečanje hitrosti sekala med procesom granulacije le malo vpliva na velikost granul, a ima večji vpliv med fazo gnetenja. V primeru, ko je bilo sekalo med gnetenjem izklopljeno, so dobili večje, okrogle granule z bolj gladko površino, manj drobnega preostanka in ožjo porazdelitev velikosti delcev (26). Guo s sodelavci je pokazal, da ima večja hitrost mešala med procesom granulacije za posledico večje končne granule in da hitrost mešala bolj vpliva na velikost granul kot količina dodane tekočine za granuliranje (12). Badawy s sodelavci je raziskoval vpliv hitrosti mešala v povezavi s količino dodane tekočine in pokazal, da pri večji hitrosti mešala dobimo gostejše in manj porozne granule. Ugotovil je, da je vpliv mešala na velikost granul odvisen od dveh stvari. Prva so mehanske lastnosti granul. Plastične granule – granule, ki se raje viskoplastično deformirajo kot razpadejo – se ob zadostnem dodatku tekočine za granuliranje rade združujejo. Pri večjih hitrostih mešala prihaja do hitre rasti in večjih končnih zrn. V nasprotju s plastičnimi se krhke granule zaradi večje hitrosti mešala in večjih strižnih sil med procesom bolj obrabljajo in so posledično manjše. Druga stvar pa je razporeditev tekočine za granuliranje. Pri nižjih hitrostih mešala prihaja do slabše porazdelitve tekočine,

zaradi lokalnega premočenja se tvorijo večje grudice. Pri višjih hitrostih mešala dobimo boljšo porazdelitev tekočine za granuliranje, manj grudic in v povprečju manjše granule. Kljub temu se pretočnost izboljša, saj se poroznost granul zmanjša (22).

Medsebojni vpliv hitrosti mešala in sekala je raziskoval tudi Briens s sodelavci. Ugotovil je, da pri nizkih hitrostih mešala vklopljeno sekalo ne vpliva na velikost granul. Pri srednjih hitrostih mešala in vklopljenem sekalu se je velikost granul malo zmanjšala, pri še večjih hitrostih pa pomembno zmanjšala, saj pri večjih hitrostih mešala vklopljeno sekalo spremeni režim gibanja zmesi praškov. Kadar sekalo ni vklopljeno, nastanejo večje granule. Ko je sekalo prižgano, sprememba njegove hitrost (povečanje ali zmanjšanje) na vrednost Hausnerjevega razmerja (HR) in Carrovega indeksa (CI) ter na velikost granul ne vpliva, vpliva pa na obliko izdelanih zrn. Pri nizkih hitrostih sekala dobimo okrogle granule, pri višjih pa granule bolj nepravilnih oblik (25).

1.6.1.4 Čas gnetenja

Čas gnetenja je čas mešanja zmesi, ki poteka v granulatorju po tem, ko formulaciji dodamo vso tekočino za granuliranje. Na velikost končnih granul ima velik vpliv, saj med gnetenjem hkrati potekajo procesi združevanja, rasti in zgoščevanja granul ter obrabljanja granul, dokler se ne ustvari ravnotežno stanje in ne dosežemo konstantne velikosti delcev. Daljši čas gnetenja ima za posledico večjo gostoto granul in manjšo poroznost. Dlje časa, ko poteka gnetenje, večje je celokupno število trkov med delci, potrebnih za rast granul, in večje končne granule dobimo (6,20,26,27,28).

1.7 Vpliv spreminjanja formulacije na končne lastnosti granulata

Poleg procesnih parametrov na lastnosti končnega produkta močno vpliva sama formulacija zmesi. Med pomožnimi snovmi imata na lastnosti granulata največji vpliv vezivo in tekočina za granuliranje, zato bomo ti dve spremenljivki podrobneje opisali (6).

1.7.1.1 Učinkovitost veziva

Različne fizikalno-kemijske lastnosti učinkovine, veziva in drugih pomožnih snovi lahko močno vplivajo na učinkovitost veziva v formulaciji. Velikost osnovnih delcev učinkovine ali pomožnih snovi vpliva na trdnost granul, njihovo poroznost in hitrost povečevanja gostote jeder med procesom granulacije. Manjši kot so delci, večjo kontaktno površino imajo in posledično lahko tvorijo trdnejše granule (6). Li s sodelavci je ugotovil, da s povečanjem masnega deleža polimernih veziv zmanjšamo delež drobnih praškov in dobimo ožjo porazdelitev velikosti delcev (29).

1.7.1.2 *Koncentracija veziva in količina dodane tekočine za granuliranje*

Pri večini raziskav je imela manjša količina dodane tekočine za granuliranje za posledico manjše granule in večji delež neaglomerirane frakcije po koncu procesa, saj ni prišlo do zadostne rasti granul (6). Več tekočine dodamo, večje in kompaktnejše granule z manjšo poroznostjo dobimo (12). Badawy in Pandey s sodelavci sta pokazala, da ima količina tekočine za granuliranje največji vpliv na končno velikost zrnca. Večanje deleža tekočine za granuliranje povečuje nasičenost površine granul s tekočino, kar omogoča intenzivnejše združevanje granul med trki. Končni granulati imajo večjo gostoto, manj drobnega preostanka praškov in boljše pretočne lastnosti (22,28).

1.8 Vpeljava koncepta kakovosti vgrajene v razvoj

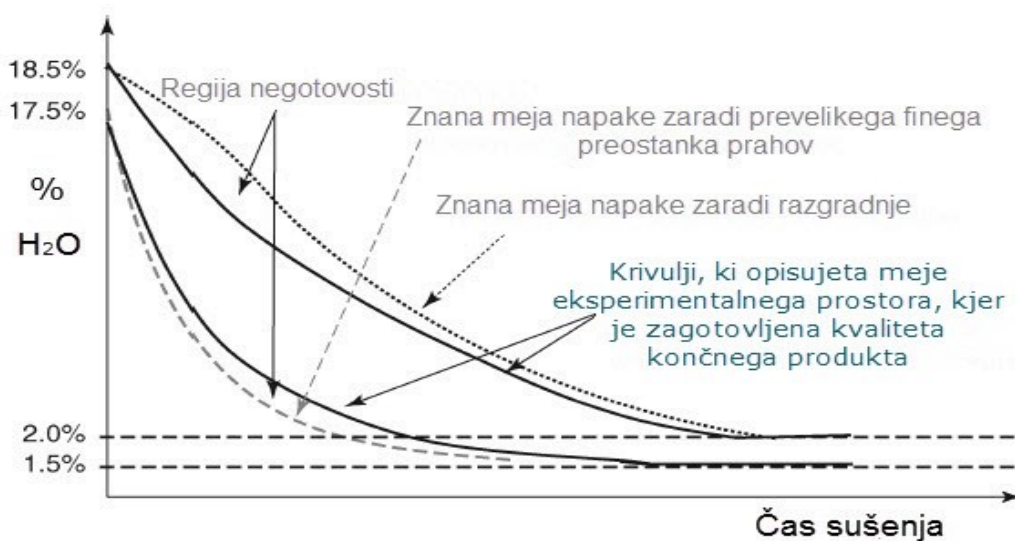
Razvoj z vgrajeno kakovostjo (*angl.: »quality by design«* – QbD) spada med novejšje pristope na področju farmacevtskega razvoja in industrije ter pomeni sistematični in na znanosti temelječ razvoj izdelka, ki se začne z vnaprej postavljenimi cilji in poudarja poznavanje lastnosti izdelka ter procesov za njegov razvoj in nadzor kakovosti (1). Namen vpeljave QbD v farmacevtski razvoj je oblikovati kakovosten izdelek in nadzorovati njegov proizvodni proces, ki dosledno in konstantno zagotavlja izdelavo ustreznega produkta. Pomembno je spoznanje, da kakovost v izdelkih ne more biti dobljena s testiranjem; kakovost mora biti v izdelek vgrajena (15,30,31).

Fizikalno, kemijsko ali mikrobiološko značilnost, ki jo lahko pripišemo materialu, ki vstopa v določen proces ali je produkt procesa, definiramo kot **lastnost oz. atribut**. Izraz **procesni parametri** pa pod seboj združuje tip uporabljene opreme in njene nastavitve (pri granuliranju so to hitrost mešala, sekala, itd.), velikost serije (število izdelanih enot) in pogoje izdelave serije (temperatura, tlak, zračna vlaga, itd.). **Kritične lastnosti kakovosti (CQA)** so fizikalne, kemijske ali mikrobiološke lastnosti, ki jih neposredno ali posredno nadzorujemo za zagotavljanje kakovosti končnega izdelka, **kritični parametri procesa (CPP)** pa so vstopne procesne spremenljivke z direktnim in pomembnim vplivom na CQA, kadar jih spreminjamo znotraj določenega območja obratovanja. Med razvojem zdravila iščemo in analiziramo CPP, ki bi lahko imeli potencialni vpliv na CQA, in postavimo meje kritičnih parametrov procesa, znotraj katerih je zagotovljena proizvodnja izdelkov ustrezne kakovosti. Primer je prikazan v preglednici I (30).

Preglednica I: Primeri kritičnih parametrov procesa in kritičnih lastnosti kakovosti.

proces	kritični parametri procesa	kritične lastnosti kakovosti
vlažno granuliranje v hitro vrtečem granulatorju	-čas mešanja pred dodatkom veziva -oblika, položaj in hitrost mešala -oblika in hitrost sekala -hitrost, količina in čas dodajanja tekočine za granuliranje -čas gnetenja po končani granulaciji	-enakomernost vsebnosti -pretočni čas -vsebnost vlage -porazdelitev velikosti in velikost granul -trdnost granul

Načrtovanje eksperimentov (angl.: »*design of experiments*« – DoE) je vnaprej določen in strukturiran način za določanje medsebojnih odnosov med **dejavniki, ki vplivajo na proces**, in **lastnostmi končnega izdelka** tega procesa. Med dejavnike, ki vplivajo na proces, spadajo lastnosti vhodnih surovin (npr. velikost delcev) in procesnih parametrov (npr. čas procesa). Glede na CQA končnega izdelka določimo eksperimentalni prostor s pomočjo CPP (30). **Eksperimentalni prostor** (angl.: »*design space*«) je definiran kot kombinacija vstopnih spremenljivk in procesnih parametrov, ki zagotavljajo kakovost končnega farmacevtskega izdelka. Delo znotraj mej eksperimentalnega prostora zagotavlja produkt ustrezne kakovosti in se ne šteje kot sprememba. Premik izven mej eksperimentalnega prostora se smatra kot sprememba in bi normalno sprožil regulatorni postopek spremembe odobritve procesa. Slika 9 prikazuje primer eksperimentalnega prostora za fazo sušenja. CPP je čas sušenja, od njega pa je odvisna vsebnost vlage v končnem produktu, ki predstavlja CQA. Dokler se gibljemo kjerkoli med obema polnima črtama, dobimo preverjeno in dokazano CQA znotraj zelenih specifikacijskih mej (15,30).



Slika 9: Primer postavljenega eksperimentalnega prostora za proces sušenja (15).

2 Namen dela

Namen diplomske naloge je oceniti eksperimentalni prostor laboratorijskega hitro vrtečega granulatorja (Formatix 4M8-Trix, 4L posoda). Uporabili bomo placebo zmes praškov s konstantno sestavo, ki bo vseboval 65 % laktoze (polnilo), 30 % mikrokristalne celuloze (polnilo) in 5 % polivinilpirolidona (vezivo). Merili in analizirali bomo naslednje pomembne lastnosti končnega izdelka: porazdelitev velikosti izdelanih granul, nasipno in zbito gostoto, HR in CI, pretočni čas ter zaostanek vlage po sušenju. Dobiti želimo granulat z ozko porazdelitvijo velikosti delcev in dobro pretočnostjo (kratek pretočni čas in nizki vrednosti HR in CI). Z merjenjem celokupnega in uporabnega izkoristka (zrnca med 180 in 1000 μm) bomo preverili učinkovitost granuliranja.

V prvem sklopu bomo preverili ponovljivost procesa in kakovost izdelka, ki ga dobimo pri procesu vlažne granulacije v hitro vrtečem granulatorju.

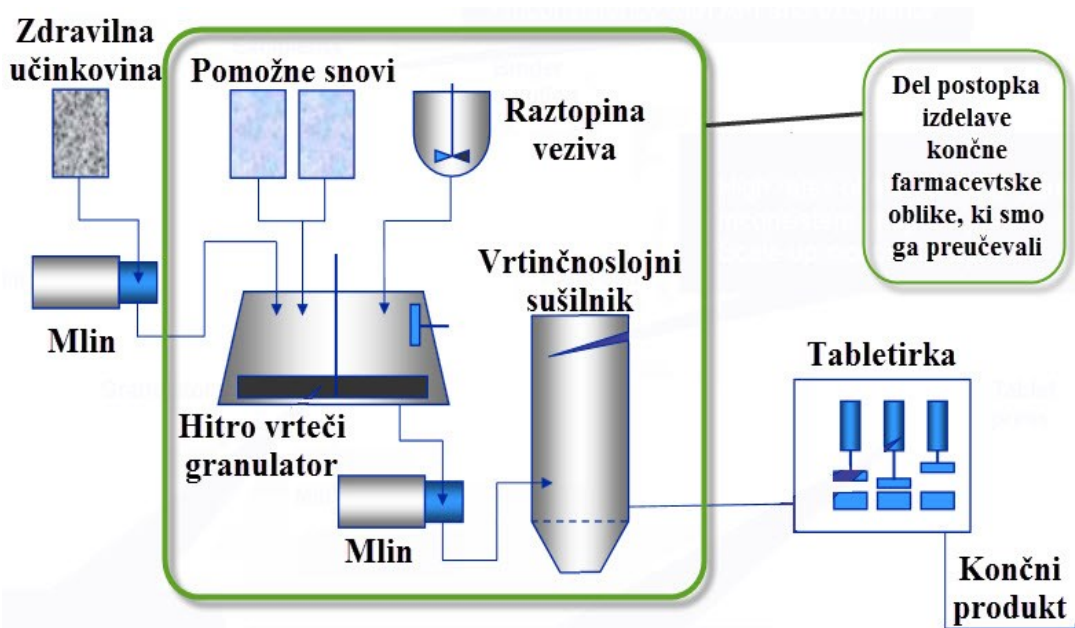
V drugem sklopu bomo preverili vpliv spreminjanja procesnih parametrov (maso zmesi, hitrost dodajanja tekočine za granuliranje, hitrost mešala, hitrost sekala in pretok zraka skozi šobo za razprševanje) na že prej omenjene lastnosti končnega granulata in določili kritične parametre procesa. Pri konstantni sestavi zmesi za granuliranje bomo spreminjali le en parameter naenkrat, medtem ko bodo ostali parametri ohranili konstantno vrednost predhodno določene centralne točke.

V tretjem sklopu bomo ovrednotili vpliv spreminjanja formulacije tako, da bomo zmesi praškov dodajali različne količine tekočine za granuliranje, medtem ko bodo procesni parametri ostali nespremenjeni. Po analizi rezultatov bomo poiskali najustreznejše nastavitve procesnih parametrov in najboljše razmerje med vodo in količino praškov za naš proces vlažne granulacije.

V zadnjem, četrtem sklopu, bomo na podlagi najbolj optimalne nastavitve procesnih parametrov in formulacije, pridobljenih v predhodnih sklopih, postavili eksperimentalni načrt, s pomočjo katerega bomo ocenili eksperimentalni prostor hitro vrtečega granulatorja. Spreminjali bomo pet procesnih parametrov (hitrost mešala, hitrost sekala, hitrost pretoka zraka skozi šobo za razprševanje, maso zmesi za granuliranje in čas gnetenja) in opazovali njihov vpliv na že omenjene lastnosti končnega granulata. S tem bomo ocenili eksperimentalni prostor laboratorijskega hitro vrtečega granulatorja in definirali procesne parametre, ki imajo največji vpliv na končne lastnosti granulata.

3 Materiali in metode

Granuliranje je največkrat vmesna stopnja pri izdelavi končne farmacevtske oblike. Slika 10 v zelenem okvirju prikazuje vmesni obseg procesa granuliranja pri izdelavi tablet. V prvem sklopu bomo predstavili vse materiale, s katerimi smo delali in so sestavljali našo zmes za granuliranje. V nadaljevanju bomo opisali metode dela in naprave, s katerimi smo rokovali pri našem procesu in analizi vzorcev.



Slika 10: Shematski prikaz procesa granuliranja kot vmesne faze pri izdelavi tablet.

3.1 Materiali

Za pripravo placebo zmesi smo uporabili tri pomožne snovi: laktozo NF 200 MESH, mikrokristalno celulozo Avicel[®] PH 101 in polivinilpirolidon K25, kot tekočino za granuliranje pa smo uporabili prečiščeno vodo. Sestava praškaste zmesi je bila pri vseh poskusih enaka. Vlogo posameznih snovi, sestavo celotne zmesi in povzetek lastnosti pomožnih snovi prikazuje preglednica II.

Preglednica II: Pomožne snovi in nekatere specifikacijske zahteve njihovih fizikalnih lastnosti.

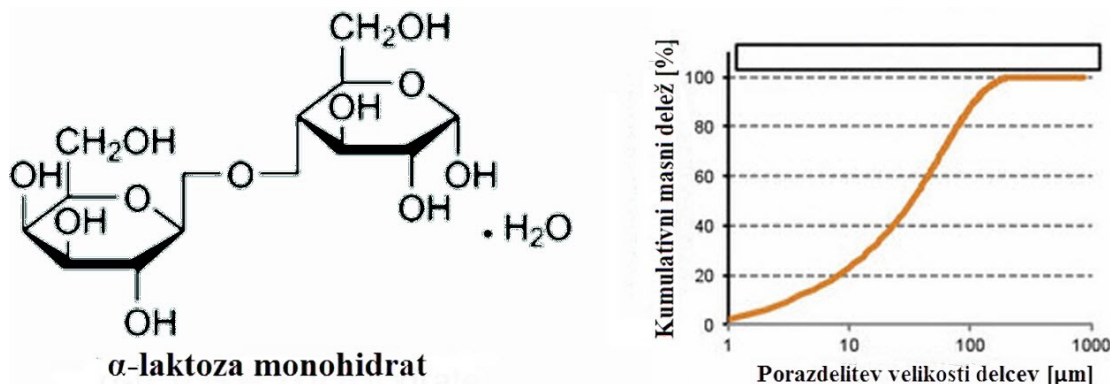
pomožna snov	vloga	delež v zmesi	ρ_{nasipna}	vsebnost vlage	velikost delcev	delež frakcije
laktoza NF 200 MESH	polnilo	65 %	/	$\leq 0,5 \%$	< 45 μm	50 – 65 %
					< 100 μm	$\geq 90 \%$
					< 150 μm	$\geq 96 \%$
					< 250 μm	$\geq 99 \%$
Avicel [®] PH 101	polnilo	30 %	0,26 – 0,31 g/ml	3,0 – 5,0 %	$d_{50} = 50 \mu\text{m}$	/
PVP K25	vezivo	5 %	0,40 – 0,50 g/ml	$\leq 5,0 \%$	< 74 μm	$\leq 20 \%$
					> 297 μm	$\leq 5 \%$

3.1.1 Polnila

Vloga polnila v farmacevtski obliki je povečanje mase farmacevtske oblike zaradi nizkega odmerka učinkovine in/ali izboljšanje pretočnih lastnosti in/ali stisljivosti. Biti mora inertno. Pri našem eksperimentalnem delu učinkovine nismo uporabili. Polnili v placebo zmesi sta bili laktoza NF 200 MESH in mikrokristalna celuloza Avicel[®] PH 101, pri čemer mikrokristalna celuloza deluje tudi kot suho vezivo in razgrajevalo.

Laktoza NF 200 MESH

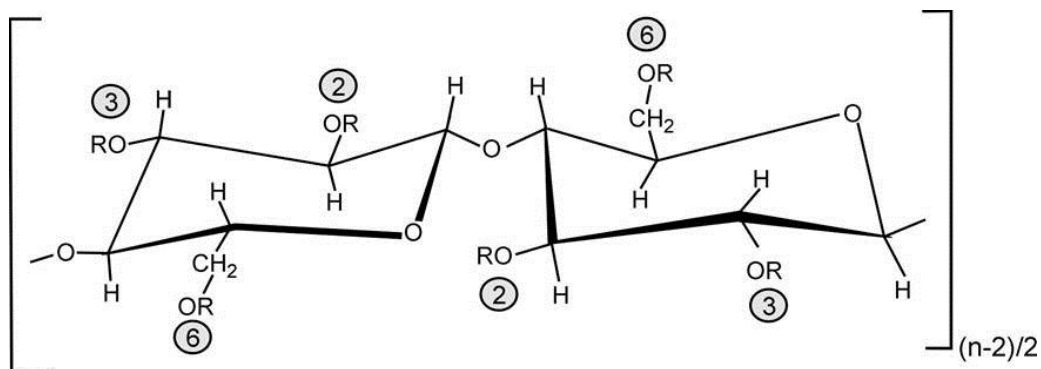
Glavno polnilo v naši zmesi s 65 % masnim deležem je bila laktoza NF 200 MESH, FrieslandCampina DMV BV, Nizozemska. To je laktoza, namenjena nadaljnji obdelavi v procesu granuliranja. Je v obliki monohidrata z empirično formulo $C_{12}H_{24}O_{12}$, prikazano na sliki 11, ter molekulska masa $M_r = 360,31$ g/mol. Laktoza je zaradi cenovne dostopnosti, nizke higroskopnosti, dobre fizikalne in kemijske stabilnosti ter vodotopnosti najpogosteje uporabljeno polnilo v farmacevtski industriji. Obstaja v več polimorfnih oblikah (α -laktoza monohidrat, brezvodna α -laktoza in brezvodna β -laktoza), ki imajo različne fizikalne lastnosti. Uporabljena kristalinična α -laktoza monohidrat ima slabe vezivne sposobnosti, ki jih lahko z granuliranjem izboljšamo (32,33).



Slika 11: Strukturna formula α -laktoze monohidrata in porazdelitev velikosti delcev laktoze NF 200 MESH.

Mikrokristalna celuloza Avicel[®] PH 101

Drugo uporabljeno polnilo je bila mikrokristalna celuloza Avicel[®] PH 101, FMC Biopolymer, ZDA (MCC), z empirično formulo $(C_6H_{10}O_5)_n$, prikazano na sliki 12, in molekulska masa $M_r (162,06)_n$. Tudi MCC je v farmacevtski industriji razširjeno polnilo in hkrati deloma izkazuje lastnosti veziva in razgrajevala. Avicel[®] obstaja v več oblikah za specifično uporabo, različni tipi pa se med seboj razlikujejo po velikosti in obliki delcev ter po vsebnosti vlage. Avicel[®] PH 101 je namenjen granulaciji in ima srednjo velikost delcev 50 μ m, vsebnost vlage med 3,0 in 5,0 % ter nasipno gostoto med 0,26 in 0,31 g/ml (34).



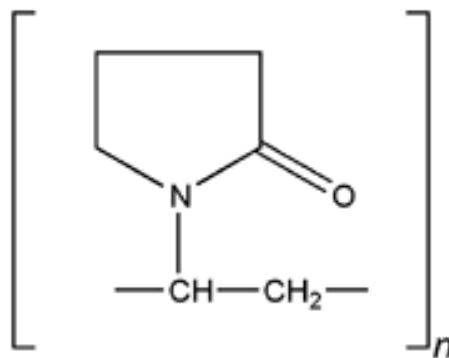
Slika 12: Strukturna formula mikrokristalne celuloze.

3.1.2 Veziva

Vezivo povezuje delce med procesom vlažne granulacije in po sušenju poveča trdnost granul. Lahko se uporablja v obliki disperzije, raztopine ali v trdni obliki. Veziva, ki so v obliki disperzije ali raztopine, so kohezivni hidrofilni polimeri. Za suha veziva je zaželeno, da imajo majhne delce z veliko specifično površino in visoko plastičnostjo. Eno najpogosteje uporabljenih veziv je polivinilpirolidon.

Polivinilpirolidon K25

Polivinilpirolidon K25 (PVP) z empirično formulo $(C_6H_9NO)_n$ je inertni, sintezni homopolimer, sestavljen iz monomernih enot 1-etenil-2-pirolidinona, kot je prikazano na sliki 13. Molekulska masa ene polimerne enote znaša 111,1 g/mol. Celotna molekulska masa je odvisna od stopnje polimerizacije in se giblje med 2.500 in 3.000.000 g/mol. Povprečna molekulska masa določene vrste PVP se izraža z vrednostjo K in bistveno vpliva na njegovo viskoznost v vodi ter je vedno del komercialnega imena veziva. Za PVP K 25 znaša povprečna molekulska masa med 28 000 in 34 000 g/mol. PVP lahko razpršujemo v obliki raztopine ali pa ga dodamo v suhi, trdni obliki med praškasto zmes. Pri drugem načinu nastaja raztopina veziva »in situ« po dodajanju tekočine za granuliranje. Je higroskopen in veže vlago že pri nizki relativni vlažnosti (4,35,36).



Slika 13: Strukturna formula polivinilpirolidona.

3.1.3 Prečiščena voda – tekočina za granuliranje

Voda ima pri vlažnem granuliranju vlogo tekočine za granuliranje. V njej se raztaplja vezivo in na ta način prihaja do tvorbe tekočinskih mostičkov med delci. Dodajamo jo lahko na različne načine – s polivanjem skozi odprtino ali z razprševanjem skozi šobo (6).

3.1.4 Vsebnost vlage v vhodnih materialih

Čeprav je voda nujno potrebna za potek vlažne granulacije, pa ima lahko tudi neželene učinke. Pred začetkom in po koncu eksperimentalnega dela smo določili vsebnost vlage pomožnim snovem, saj lahko vlaga vpliva na lastnosti končnega granulata (37). Vsebnost vlage smo merili s termogravimetrično metodo. Program smo nastavili na takojšen dvig temperature na 80 °C in sušili 15 minut. Rezultati meritev so predstavljeni v preglednici III. Ugotovili smo, da so pred začetkom naše raziskave vse pomožne snovi ustrezale specifikacijskim zahtevam. Po šestih mesecih se nobena izmed surovin ni pomembno navlažila. Najvišji dvig vlage smo zaznali pri PVP-ju, ki je za 0,38 % presegel specifikacijsko mejno vrednost, vendar ocenjujemo, da povečana vlaga na poskuse granulacije ni bistveno vplivala. Izpostavljenost zunanji zračni vlagi na laktozo in MCC ni vplivala, saj se pomožni snovi nista dodatno navlažili.

Preglednica III: Vsebnost vlage v pomožnih snoveh pred začetkom in po končanih raziskavah.

pomožna snov	pred začetkom poskusov	po koncu poskusov (po šestih mesecih)	specifikacijske zahteve
laktoza NF 200 MESH	0,21 %	0,20 %	≤ 0,5 %
Avicel® PH 101	3,63 %	3,76 %	3,0 – 5,0 %
PVP K25	4,08 %	5,38 %	≤ 5,0 %

3.2 Metode

V preglednici IV so predstavljene metode, ki smo jih izvajali, in oprema, s katero smo rokovali. V nadaljevanju so posamezne metode še natančneje opisane.

Preglednica IV: Pregled metod dela in oprema, s katero smo rokovali.

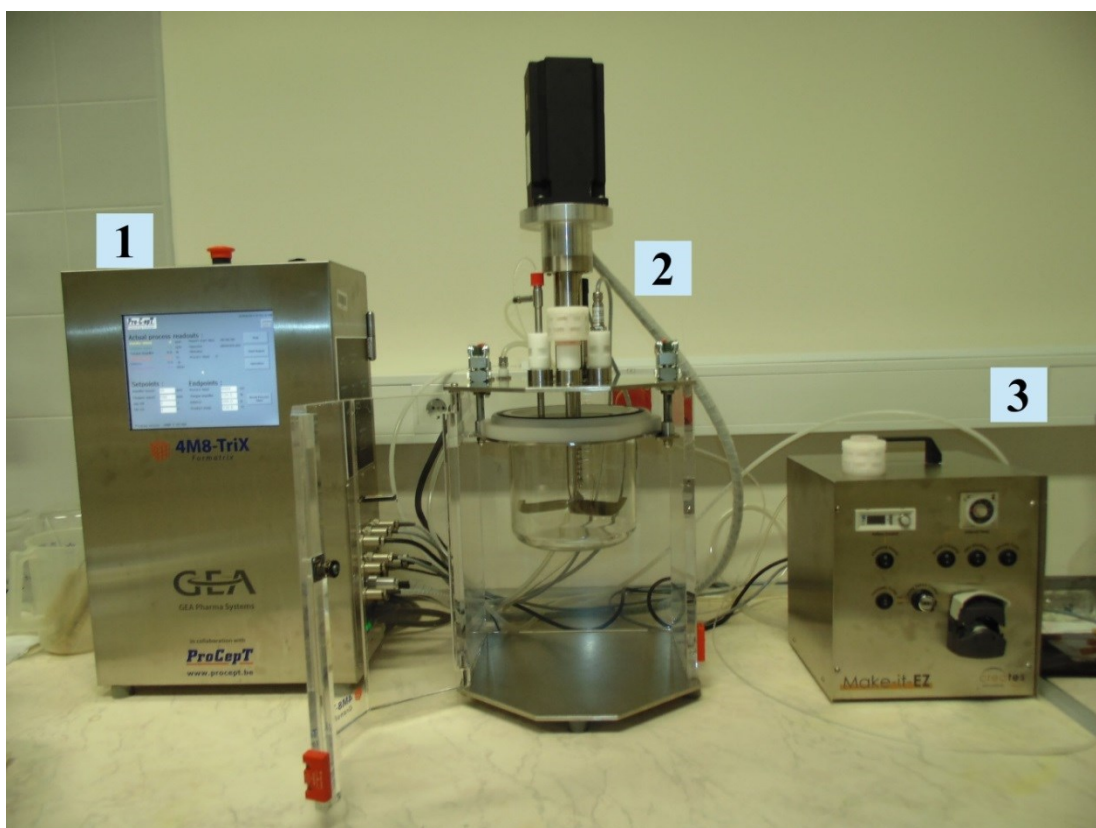
metode	oprema
tehtanje	precizna tehtnica Sartorius CPA 4202S
granuliranje	hitro vrteči granulator Formatrix 4M8-Trix
sušenje	vrtničnoslojni sušilnik Glatt GPCG 1
merjenje vsebnosti vlage	vlagomer BÜCHI Moisture Analyzer B-302
sejalna analiza	vibracijski sejalnik Retsch AS 200
določanje nasipne in zbite gostote	merilni valj in Vankel Tap Density Tester 50-1100
določanje pretočnih lastnosti	lijak za merjenje pretočnega časa in štoparica

3.2.1 Tehtanje in mešanje

Praškaste komponente za pripravo zmesi smo tehtali na precizni tehtnici Sartorius CPA 4202S. Tehtnica ima kapaciteto 4200 g in deklarirano natančnost $\pm 0,01$ g. Zmes praškov smo prenesli v vrečko iz polivinilklorida, kjer smo jo ročno 2 minuti mešali s krožnimi gibi. Po končanem mešanju smo zmes iz vrečke v celoti prenesli v štirilitrsko mešano posodo hitro vrtečega granulatorja.

3.2.2 Granuliranje

Proces granulacije smo izvajali v laboratorijskem hitro vrtečem granulatorju Formatrix 4M8-Trix, prikazanem na sliki 14. Granulator je namenjen vlažnem granuliranju ali granuliranju s talinami. Odvisno od velikosti mešalne posode lahko granuliramo vzorce velikostnega razreda od 100 do 700 g. Pri našem poskusu smo uporabljali veliko, štirilitrsko posodo. Pri večini poskusov je vzorec tehtal 500 g. Mešalna posoda granulatorja je bila napolnjena približno do tretjine. Granulator je preko črpalke in cevne povezave povezan s čašo, v katero smo natočili tekočino za granuliranje – vodo. Čaša je bila postavljena na tehtnico, prikazano na sliki 15, ki je preko razlike mase odčitavala količino dodane vode.

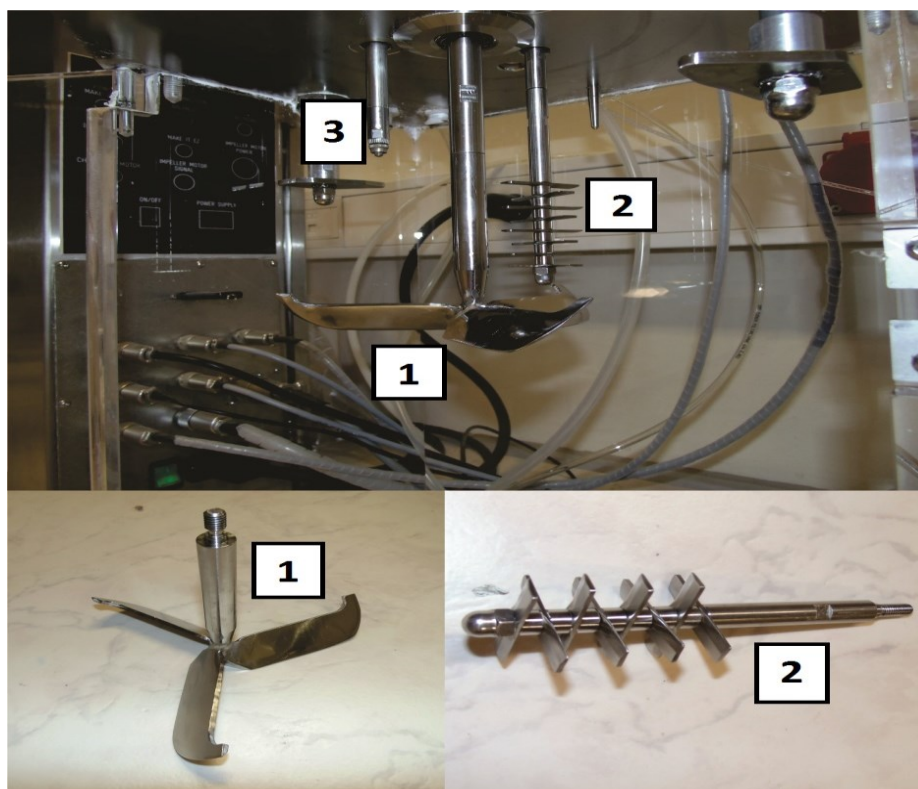


Slika 14: Hitro vrteči granulator Formatrix 4M8-Trix s komponentami 1) centralni krmilni sistem, 2) procesna komora in 3) črpalka za dovajanje zraka in tekočine za granuliranje.

Tekočino za granuliranje smo v mešalno posodo dozirali preko šobe za razprševanje. S črpalko smo nadzorovali hitrost dodajanja tekočine za granuliranje in pretok zraka skozi šobo. Obe komponenti – mešalna posoda in črpalka – sta povezani na centralni krmilni in kontrolni sistem, preko katerega smo spreminjali procesne parametre in shranjevali medprocesne podatke na USB napravo. Na sliki 16 so prikazani mešalo, sekalo in šoba za razprševanje ter njihova medsebojna postavitve znotraj granulatorja.



Slika 15: Črpalka za dotok zraka in vode ter tehtnica, s katero smo merili maso dodane vode.



Slika 16: 1) mešalo, 2) sekalo in 3) šoba za razprševanje tekočine za granuliranje.

3.2.3 Sušenje

Po končanem granuliranju smo granulat posušili v laboratorijskem vrtninoslojnm sušilniku Glatt GPCG 1. S spodnje strani prihaja v sušilno komoro suh in segret zrak, ki zaradi oblike posode kroži in ustvarja zvrtničene plasti. Skozi zgornji del navlažen zrak zapušča komoro. Čez odprtino so nameščeni vrečasti filtri, ki se avtomatsko stresajo in tako preprečujejo izgubo materiala. Granulat smo sušili pri temperaturi vstopnega zraka 70 °C, dokler ni temperatura produkta dosegla 49 °C. Končno točko sušenja smo naknadno potrdili, če je bila vsebnost vlage v granulatu pod 2,0 %.

3.2.4 Merjenje vsebnosti vlage

Vsebnost vlage v končnem granulatu smo določali s termogravimetrično analitsko metodo. Uporabili smo vlagomer BÜCHI Moisture Analyzer B-302, prikazan na sliki 17. Termogravimetrična tehtnica ima kapaciteto 124 g z deklarirano natančnostjo $\pm 0,001$ g. Pri naših meritvah je posamezen vzorec tehtal med 4 in 5 g. Program sušenja smo nastavili na takojšen dvig temperature do 80 °C in sušili 15 minut.



Slika 17: Vlagomer BÜCHI Moisture Analyzer B-302.

Suh granulat smo stehtali na precizni tehtnici Sartorius CPA 4202S in iz razlike začetne mase praškov ter končne mase suhega granulata po enačbi 4 izračunali celokupni izkoristek procesa v odstotkih. Pri izračunu izkoristka nismo upoštevali vsebnosti vlage vstopnih surovin in zaostanka vlage pri sušenju, saj smo izračunali, da je vpliv vlage na

končni uporabni izkoristek manjši kot 1 %. Vlago smo tako merili le kot parameter za določanje končne točke sušenja in ne kot kakovostni parameter izdelanega granulata.

$$\text{Enačba 4: } \eta(\text{celokupni}) = 100 * \frac{m(\text{posušen granulata})}{m(\text{vstopne surovine})}$$

3.2.5 Sejanje

Za ovrednotenje našega granulata smo izvedli farmakopejsko metodo 2.9.38. – ocena porazdelitve velikosti delcev s sejalno analizo, s katero določamo velikost in porazdelitev velikosti delcev. Mehansko sejanje za določanje porazdelitve velikosti delcev uporabimo, ko je vsaj 80 % delcev večjih od 75 μm . Metoda nam pove dvodimenzionalno oceno velikosti, saj je prehajanje delcev skozi sito odvisno od širine in debeline delcev in ne od njihove dolžine. Suhi granulata smo presejali z vibracijskim sejalnikom Retsch AS 200. Uporabili smo 8 standardiziranih sit, velikost njihovih odprtin pa se je povečevala s faktorjem $\sqrt{2}$: 125, 180, 250, 355, 500, 710, 1000 in 1400 μm . Sejalno analizo smo izvajali s 100 g reprezentativnega vzorca in skupek sit podvrgli standardiziranemu mehanskemu stresanju za 10 minut. Delež produkta velikostnega razreda med 180 μm in 1000 μm smo definirali kot uporabno frakcijo (59).

Po grafični predstavitvi rezultatov in določitvi kumulativne porazdelitve velikosti delcev smo velikosti delcev ovrednotili še na način, ki je podoben določanju drobnosti praškov po farmakopejski metodi 2.9.35.:

- d_{84} = velikost delcev, ki ustreza 84 % kumulativne distribucije,
- d_{50} = mediana, za katero velja, da je 50 % delcev večjih in 50 % delcev manjših od navedene vrednosti,
- d_{16} = velikost delcev, ki ustreza 16 % kumulativne porazdelitve.

Vrednosti d_{16} , d_{50} in d_{84} smo podali v μm . Meji d_{16} in d_{84} sta postavljeni glede na normalno porazdelitev in nam dajeta informacijo o širini porazdelitvene funkcije velikosti delcev. Predstavljata interval $\pm 1\sigma$ od srednje vrednosti, kjer je σ standardni odklon. Znotraj tega intervala velikosti se nahaja 68,2 % vseh delcev (39). S pomočjo d_{16} in d_{84} in d_{50} smo določili koeficient variacije (CV). Koeficient variacije je statistični kazalec, ki nam prikazuje razpršenost statističnih enot okoli srednje vrednosti – v našem primeru mediane. Poenostavljeno povedano predstavlja CV širino distribucije, nizek CV je značilen za ozke distribucije in obratno. Izračunamo ga kot razmerje med standardnim odklonom (σ) in srednjo vrednostjo (μ) po enačbi 5 in ga izražamo v odstotkih (40).

$$\text{Enačba 5: } CV = 100 * \frac{\sigma}{\mu} = 100 * \frac{(d_{84} - d_{16})}{2 * d_{50}}$$

Preostanek vzorca, ki ga nismo porabili za sejnalno analizo, smo presejali ročno skozi siti 180 μm in 1000 μm . Uporabni frakciji, ki smo ju dobili pri sejnalni analizi in ročnem sejanju, smo združili in uporabili pri testih merjenja pretočnih lastnosti. Iz mase uporabne frakcije in začetne mase praškov smo izračunali uporabni izkoristek procesa v odstotkih. Enačba 6 prav tako kot enačba 4 ne upošteva vsebnosti vlage surovin in končnega granulata, saj vsebnost vlage na uporabni izkoristek ni pomembno vplivala.

$$\text{Enačba 6: } \eta(\text{uporabni}) = 100 * \eta(\text{celokupni}) * \frac{m(\text{uporabna frakcija})}{m(\text{vstopne surovine})}$$

3.2.6 Merjenje pretočnega časa

Uporabni frakciji smo izmerili pretočni čas, da bi z njimi ocenili primernost izdelanih zrnec za tabletiranje. Merjenje pretočnosti smo izvajali po farmakopejski metodi 2.9.16 (*angl.*: »flowability«). Lijak za merjenje pretočnega časa je bil postavljen navpično in ni bil podvržen tresljajem. Natehtali smo 50,00 g reprezentativnega vzorca. S štoparico smo izmerili čas, potreben, da je celoten vzorec stekel skozi lijak. Opravili smo pet ponovitev in pretočnost izrazili kot povprečen čas v sekundah, potreben, da skozi lij steče 100 g vzorca (41).

3.2.7 Merjenje nasipne in zbite gostote

Uporabni frakciji smo izmerili tudi nasipno in zbito gostoto. Nasipna gostota je razmerje med maso vzorca praškov in nasipnim volumnom, ki vključuje vse vrste intra- in interpartikularnih por med delci. Odvisna je od gostote praškov in prostorske porazdelitve delcev. Izražamo jo v g/cm^3 . Ker že najmanjša vibracija spremeni prerazporeditev delcev in s tem nasipno gostoto, je potrebno pri rezultatih navesti, na kakšen način je bila merjena. Nasipno gostoto smo merili v plastičnem 100 ± 1 ml merilnem valju, višine 24 cm in premera 3,0 cm. Natehtali smo 50,00 g vzorca in ga skozi lijak previdno vsuli v poševno postavljen merilni valj. Brez stresanja smo valj počasi postavili v navpični položaj, da se je vrhnja plast vzorca poravnala in smo lahko odčitati nasipni volumen. Nasipni volumen smo odčitavali na 0,5 ml natančno. Pri vsakem vzorcu smo opravili tri ponovitve in izračunali povprečen nasipni volumen ter povprečno nasipno gostoto granulata (42).

Zbito gostoto dobimo z vertikalnim mehanskim stresanjem merilnega valja z vzorcem, saj med tem pride do prerazporeditve delcev. Po merjenju nasipne gostote smo merilni valj

mehansko stresali s frekvenco 250 dvigov in spustov na minuto. Stresali smo 5 minut, torej 1250 dvigov in spustov. Za stresanje smo uporabili napravo za merjenje zbite gostote Vankel Tap Density Tester 50-1100. Po končanem stresanju smo previdno izravnali vrhno plast granulata v merilnem valju in na 0,5 ml natančno odčitali zbiti volumen. Opravili smo tri ponovitve. Izračunali smo povprečni zbiti volumen in povprečno zbito gostoto granulata (42).

Primerjavo zbitega in nasipnega volumna smo uporabili za oceno pretočnih lastnosti. Po enačbi 7 smo izračunali Carrov indeks (CI) in po enačbi 8 Hausnerjevo razmerje (HR) (42).

$$\text{Enačba 7: } CI = 100 * \frac{\rho_{zbita} - \rho_{nasipna}}{\rho_{zbita}}$$

$$\text{Enačba 8: } HR = \left(\frac{\rho_{zbita}}{\rho_{nasipna}} \right)$$

Pri dobro pretočnih praških bosta nasipna in zbita gostota blizu skupaj. Pri slabše pretočnih zmesih je po navadi več interakcij med delci in opazna bo večja razlika med nasipno in zbito gostoto, saj bo zaradi povečane (ad)kohezije nasipni volumen višji (42). Glede na vrednosti CI in HR zmesi po farmakopejski klasifikaciji razdelimo na posamezne razrede od odlično do zelo, zelo slabo pretočnih, kot je navedeno v preglednici V (43).

Preglednica V: Ocena pretočnih lastnosti praškov glede na vrednosti Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja, kot jih navaja Ph. Eur (43).

Carrov indeks (CI) [%]	pretočne lastnosti	Hausnerjevo razmerje (HR)
1–10	odlične	1,00–1,11
11–15	dobre	1,12–1,18
16–20	zmerne	1,19–1,25
21–25	sprejemljive	1,26–1,34
26–31	slabe	1,35–1,45
32–37	zelo slabe	1,46–1,59
> 38	zelo, zelo slabe	> 1,60

4 Rezultati

4.1 SKLOP 1: Ponovljivost procesa in definiranje prve centralne točke

V prvem sklopu smo z nekaj začetnimi poskusi želeli preveriti, če je proces ponovljiv oz. če pod istimi procesnimi pogoji dobimo granulato s podobnimi lastnostmi. Zmes praškov z enako sestavo smo granulirali pri nastavitvi parametrov po priporočilih proizvajalca procesne opreme, navedenih v preglednici VI.

Preglednica VI: Nastavitev procesnih parametrov za serijo prvih treh poskusov.

parameter	vrednost
masa zmesi praškov	500 g
masa tekočine za granuliranje	110 g
hitrost mešala	950 obr/min
hitrost sekala	2500 obr/min
hitrost dodajanja tekočine za granuliranje	11 ml/min
pretok zraka skozi šobo za razprševanje	5,8 l/min

Opravili smo tri ponovitve in jih med seboj primerjali. Rezultati so predstavljeni v preglednici VII. Povprečne rezultate serije treh poskusov smo definirali kot prvo centralno točko in jih uporabili za primerjavo pri nadaljnjih raziskavah.

Preglednica VII: Rezultati prvih treh poskusov.

vzorec	$\eta_{\text{celokupni}}$ [%]	η_{uporabni} [%]	d_{50} [μm]	CV [%]	HR	CI [%]	$t_{\text{pretočni}}$ [s/100g]
1	96,2	18,9	101	104,2	1,27	21,1	3,8
2	96,6	27,2	130	75,4	1,32	24,3	4,0
3	97,1	25,0	122	80,1	1,30	23,0	4,1
<i>povprečje</i>	96,6	23,7	118	86,6	1,30	22,8	4,0
<i>RSD [%]</i>	0,5	18,3	12,8	17,9	1,9	7,1	3,3

Celokupni izkoristek procesa je bil visok in je pri vseh poskusih znašal nad 96 %. Meritve so pokazale, da je prvi poskus od ostalih odstopal po uporabnem izkoristku in nekoliko po mediani velikosti ter širini porazdelitve velikosti delcev. Rezultati ostalih meritev (HR, CI in pretočnega časa) so bili med seboj dobro primerljivi, kar so pokazale tudi nizke RSD vrednosti. Zaključimo lahko, da je proces granulacije pri istih pogojih relativno dobro ponovljiv. Granulat smo po farmakopejski klasifikaciji glede na vrednosti HR in CI razvrstili med zmesi s sprejemljivo pretočnostjo.

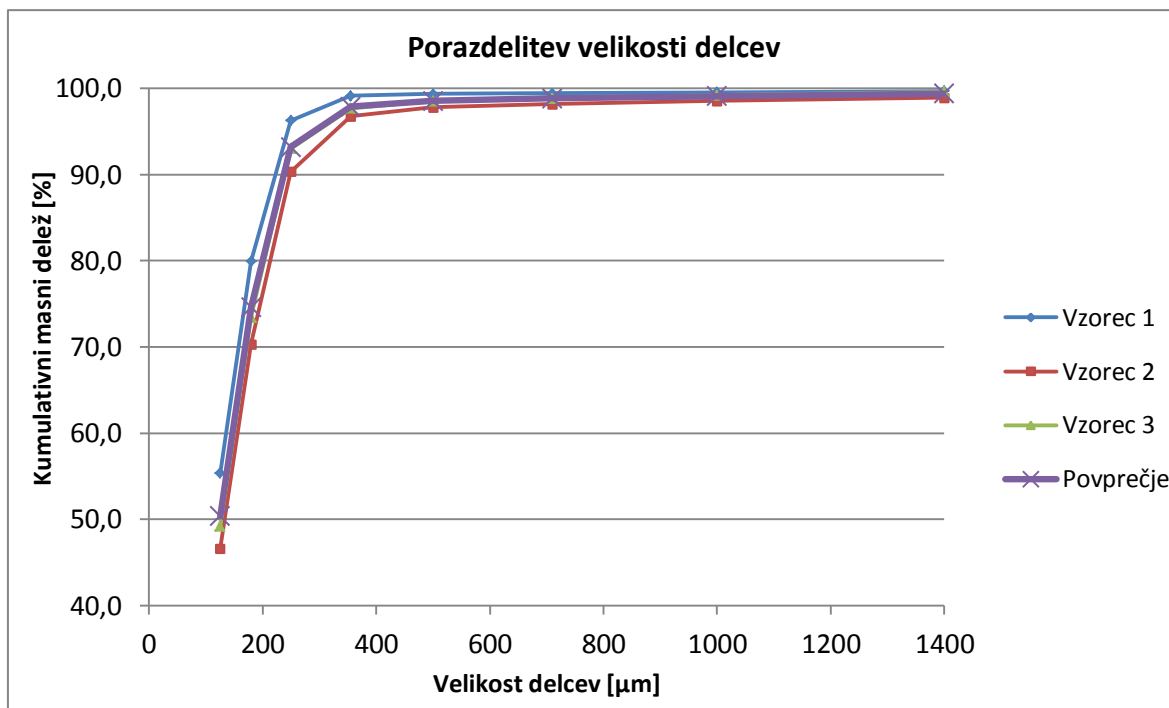


Diagram 1: Porazdelitev velikosti delcev prvih treh poskusov.

Sejalna analiza je pokazala, da dobimo pri vseh poskusih zelo podobno porazdelitev velikosti delcev, kar je razvidno tudi iz diagrama 1. Pomembno je, da je delež zelo majhnih delcev nesprejemljivo velik in prehaja skozi najmanjše sito ($< 125 \mu\text{m}$). Gre za slabo zgranulirane ali negranulirane delce, katerih je od 45 do 55 %. Posledično smo dobili nizek uporabni izkoristek. Z granuliranjem smo praktično razširili porazdelitev velikosti delcev glede na vstopne surovine.

Zato smo v drugem sklopu želeli izboljšati proces granulacije tako, da bi dobili čim manj drobnih delcev. Osredotočili smo se na povečanje velikosti granul, zožanje porazdelitve velikosti in s tem povečevanje uporabnega izkoristka. Izboljšanju pretočnih lastnosti smo posvetili manjšo pozornost.

4.2 SKLOP 2: Identifikacija kritičnih procesnih parametrov in določitev druge centralne točke granularanja

V drugem sklopu je sledila serija desetih poskusov, kjer smo spreminjali pet procesnih parametrov: maso zmesi (polnost posode), hitrost dodajanja vode kot tekočine za granularanje, hitrost mešala, hitrost sekala in pretok zraka skozi šobo za razprševanje. Za spremembo posamezne spremenljivke smo opravili dva poskusa, enega nad vrednostjo in drugega pod vrednostjo začetne centralne točke. Preglednica VIII prikazuje eksperimentalni načrt desetih poskusov in variacije vseh parametrov.

Preglednica VIII: Eksperimentalni načrt drugega sklopa za serijo desetih poskusov.

variiranje parametra	masa praškov [g]	masa vode [g]	hitrost dodajanja vode [ml/min]	hitrost mešala [obr/min]	hitrost sekala [obr/min]	pretok zraka [l/min]
centralna točka	500	110	11	950	2500	5,8
masa praškov	300	66	11	950	2500	5,8
	700	154	11	950	2500	5,8
hitrost dodajanja tekočine za granuliranje	500	110	14	950	2500	5,8
	500	110	8	950	2500	5,8
hitrost mešala	500	110	11	750	2500	5,8
	500	110	11	1150	2500	5,8
hitrost sekala	500	110	11	950	2000	5,8
	500	110	11	950	3000	5,8
pretok zraka skozi šobo za razprševanje	500	110	11	950	2500	7,3
	500	110	11	950	2500	4,3

Po opravljeni seriji poskusov smo rezultate zbrali in predstavili v preglednici IX. Primerjali smo uporabni izkoristek, mediano velikosti delcev in delež preostanka drobnih delcev, ki so prehajali skozi najmanjše sito ($< 125 \mu\text{m}$) pri različnih spremembah procesnih parametrov.

Preglednica IX: Rezultati serije desetih poskusov.

variiranje parametra	η_{uporabni} [%]	d_{50} [μm]	delci $< 125 \mu\text{m}$ [%]	
centralna točka	23,7	118	50,4	
masa praškov	300 g	26,9	146	39,0
masa praškov	700 g	38,4	160	34,3
hitrost dodajanja vode	8 g/ml	41,6	137	49,0
hitrost dodajanja vode	14 g/ml	36,5	151	41,2
hitrost mešala	750 obr/min	22,8	109	53,9
hitrost mešala	1150 obr/min	43,5	155	42,0
hitrost sekala	2000 obr/min	47,6	183	14,0
hitrost sekala	3000 obr/min	32,1	166	22,1
pretok zraka	4,3 l/min	52,3	186	23,2
pretok zraka	7,3 l/min	60,5	202	24,0

Delež uporabne frakcije se je pri skoraj vseh spremembah parametrov povečal. Zmanjšal se je le pri nižji hitrosti mešala, pri manjši masi zmesi praškov pa se ni pomembno

razlikoval od tistega, določenega pri centralni točki. Najbolj opazen je bil dvig uporabnega izkoristka pri nižji hitrosti dodajanja tekočine za granuliranje (41,6 %), višji hitrosti mešala (43,5 %), nižji hitrosti sekala (47,6 %) in povišanem pretoku zraka skozi šobo za razprševanje (60,5 %). Opazili smo majhno razliko med končnima uporabnima izkoristkoma pri spremembi hitrosti dovajanja tekočine za granuliranje; ta je absolutno gledano znašala 5,1 %.

Podobno sliko smo opazili pri analizi mediane velikosti delcev. Največji porast mediane velikosti delcev glede na centralno točko (118 μm) smo zaznali pri večji masi praškov (160 μm), višji hitrosti mešala (155 μm) ter pri spremembi hitrosti sekala in pretoka zraka, ne glede na to, ali smo parameter povišali ali znižali. Pri hitrosti sekala 2000 obr/min smo dobili mediano velikosti granul 183 μm , pri hitrosti sekala 3000 obr/min pa 166 μm . Pri spremembi pretoka zraka skozi šobo za razprševanje je bila rast najbolj opazna. Nižji pretok zraka je dal granule z mediano velikosti 186 μm , višji pretok zraka pa granule z mediano velikosti 202 μm . Obratno sorazmerno z mediano velikosti delcev se je gibal delež delcev manjših od 125 μm . Večji kot je bil d_{50} , manjši je bil delež neaglomerirane frakcije. Najbolj je nanj vplivala nižja hitrost sekala, kjer je bilo drobnih delcev le 14,0 %. Na podlagi zbranih in analiziranih rezultatov smo določili drugo centralno točko. Spremenili smo parametre, ki so najbolj vplivali na povečanje uporabnega izkoristka in na povečanje velikosti granul. Hitrost mešala smo povečali s 750 obr/min na 1150 obr/min, znižali hitrost sekala z 2500 obr/min na 2000 obr/min in povečali pretok zraka skozi šobo s 5,8 l/min na 7,3 l/min. Mase zmesi in hitrosti dodajanja tekočine za granuliranje nismo spreminjali, saj sta parametra posredno vplivala na čas procesa granulacije. Nastavitve vseh parametrov druge centralne točke prikazuje preglednica X.

Preglednica X: Nastavitve procesnih parametrov druge centralne točke.

parameter	vrednost
masa zmesi praškov	500 g
masa tekočine za granuliranje	110 g
hitrost mešala	1150 obr/min
hitrost sekala	2000 obr/min
hitrost dodajanja tekočine za granuliranje	11 ml/min
pretok zraka skozi šobo	7,3 l/min

Opravili smo potrditveni poskus nove, druge centralne točke. Primerjava s prvo centralno točko je prikazana v preglednici XI. Celokupni izkoristek se je glede na prvotni centralni poskus ohranil in je v obeh primerih znašal nad 95 %. Končni uporabni izkoristek je znašal 44,4 %, kar je bilo skoraj dvakrat več kot pri prvotni centralni točki, a manj kot pri nekaterih prejšnjih poskusih, kjer smo spreminjali samo po en parameter naenkrat. Bistveno je bilo, da se je mediana porazdelitve velikosti delcev povečala s prvotnih 118 μm na 186 μm . Dobili smo ožjo porazdelitev velikosti (zmanjšanje iz 86,6 % na 26,0 %) in veliko manj (zmanjšanje iz 50,4 % na 18,5 %) negranuliranih delcev, manjših od 125 μm . Pretočne lastnosti so ostale približno enake. Granulat smo po farmakopejski klasifikaciji glede na vrednosti HR in CI razvrstili med zmesi s sprejemljivo pretočnostjo. Pretočni čas se je kljub temu nezaželeno podaljšal s 4,0 na 5,5 s/100g zmesi.

Preglednica XI: Primerjava rezultatov med prvo in drugo centralno točko.

	$\eta_{\text{celokupni}}$ [%]	η_{uporabni} [%]	d_{50} [μm]	CV [%]	delci < 125 μm [%]	HR	CI [%]	$t_{\text{pretočni}}$ [s/100g]
prva centralna točka	96,6	23,7	118	86,6	50,4	1,30	22,8	4,0
druga centralna točka	95,2	44,4	186	36,0	18,5	1,28	21,7	5,5

Z drugim sklopom poskusov smo nakazali, da gremo s spreminjanjem procesnih parametrov v pravo smer, a smo glede na vse dobljene rezultate v tej fazi ocenili, da samo s spreminjanjem procesnih parametrov ne moremo zagotoviti najbolj optimalnega procesa granulacije. Zato smo se odločili, da bomo poskusili v tretjem sklopu z optimiziranjem formulacije poiskati ustrežnejšo sestavo zmesi za granuliranje, ki bo dala večji uporabni izkoristek in ustrežnejšo porazdelitev velikosti delcev.

4.3 SKLOP 3: Optimizacija formulacije s spremembo količine tekočine za granuliranje in določitev tretje centralne točke

Ker nastalih težav (nizek uporabni izkoristek in neustrezna porazdelitev delcev) nismo uspeli rešiti s spreminjanjem procesnih pogojev, smo se odločili za optimiziranje formulacije. Odločili smo se, da bomo pri naslednji seriji poskusov ohranili osnovno sestavo praškaste zmesi in poskusili z dodajanjem večje količine tekočine za granuliranje vplivati na lastnosti končnega produkta. Eksperimentalni načrt tretjega sklopa je predstavljen v preglednici XII. Glavni namen je bil enak kot prej – povečati mediano velikosti delcev in uporabni izkoristek. Opazovali smo, kako različne količine dodane vode vplivajo na izbrane lastnosti granulata.

Preglednica XII: Eksperimentalni načrt tretjega sklopa: optimizacija formulacije s spreminjanjem količine tekočine za granuliranje.

masa tekočine za granuliranje [g]	masa praškov [g]	delež vode v zmesi [%]	hitrost dodajanja tekočine za granuliranje [ml/min]	hitrost mešala [obr/min]	hitrost sekala [obr/min]	pretok zraka skozi šobo [l/min]
110	500	22,0	11	1150	2000	7,3
128	500	25,6	11	1150	2000	7,3
140	500	28,0	11	1150	2000	7,3
150	500	30,0	11	1150	2000	7,3

Rezultati serije štirih poskusov so prikazani v preglednici XIII. Pokazalo se je, da večji dodatek tekočine za granuliranje odločilno vpliva na proces granulacije in aglomeracije. Izdelane granule so se s povečanjem dodatka vode precej povečale, kar je razvidno iz mediane velikosti delcev. Posledično se je zaradi večjega dodatka vode pri istem pretoku skozi šobo podaljšal tudi čas procesa. Tako smo na dva neodvisna načina vplivali na relativno nasičenost granul in s tem na rast granul. Hkrati s povečanjem velikosti zrn se je zmanjšal delež drobnih delcev, manjših od 125 μm , kar je vodilo v bistveno izboljšani uporabni izkoristek. Pri dodatku 150 g vode je bila glede na ostale poskuse vidna precej širša porazdelitev velikosti delcev, kar se opazi na diagramu 2 in iz vrednosti *CV*. Širina porazdelitve se med ostalimi poskusi ni pomembno razlikovala. Znašala je med 31,0 pri 140 g dodane vode in 39,4 % pri 128 g dodane tekočine za granuliranje.

Preglednica XIII: Sklop 3 – rezultati serije štirih poskusov.

masa tekočine za granuliranje [g]	η_{uporabni} [%]	d_{50} [μm]	<i>CV</i> [%]	delci < 125 μm [%]
110	44,4	186	36,0	18,5
128	75,8	226	39,4	12,6
140	79,1	391	31,0	8,7
150	72,4	420	53,0	5,0

Opazovali smo še končni uporabni izkoristek, ki je bil pri vseh dodatkih tekočine za granuliranje med 72,4 in 79,1 % in je rasel glede na količino dodane tekočine za granuliranje. Pri največjem dodatku vode je bil viden trend upadanja uporabnega izkoristka. Predvidevamo, da je zaradi prevelikega dodatka vode prišlo do pregranuliranja in nastajanja kep. Posledično je narasel delež frakcije nad 1000 μm . Znašal je več kot 5 %, kar je potrdila sejalna analiza.

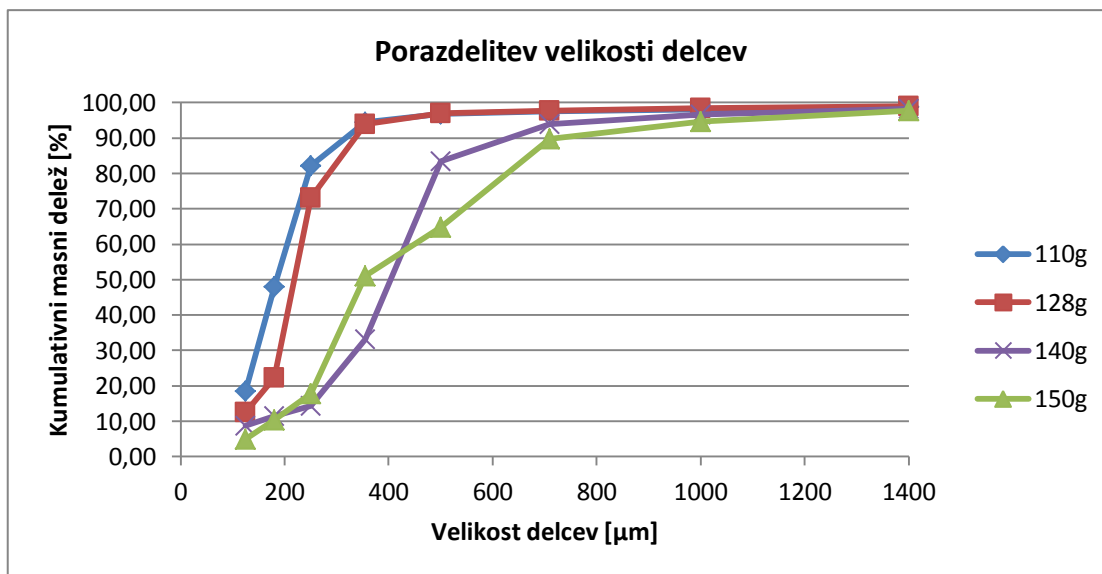


Diagram 2: Porazdelitev velikosti delcev pri različni količini dodane tekočine za granuliranje.

Za novo izdelane serije z večjo količino vode smo preverili tudi pretočne lastnosti in jih prikazali v preglednici XIV. Po farmakopejski klasifikaciji smo vse granulate z večjim dodatkom tekočine za granuliranje razvrstili med zmerno pretočne zmesi. Hausnerjevo razmerje in Carrov indeks sta pokazala najboljše pretočne lastnosti pri dodatku 140 g vode in sta znašala 1,21 oz. 17,4 %, kar je pomembno izboljšanje glede na drugo centralno točko, kjer smo granulat razvrstili med sprejemljivo pretočne zmesi in sta znašala HR in CI 1,28 ter 21,7 %. Pretočni čas je bil najboljši pri 128 g dodane vode, kjer je znašal 5,0 s/100g in se je glede na drugo centralno točko (5,5 s/100g) malo izboljšal.

Preglednica XIV: Pretočne lastnosti vzorcev z različno količino dodane tekočine za granuliranje.

masa tekočine za granuliranje [g]	HR	CI [%]	$t_{\text{pretočni}}$ [s/100g]
110	1,28	21,7	5,5
128	1,24	19,1	5,0
140	1,21	17,4	5,9
150	1,23	18,9	6,3

V tretjem sklopu smo glede na vse zbrane podatke in na podlagi ugotovitev določili optimizirano tretjo centralno točko. Optimalen dodatek tekočine za granuliranje je znašal 140 g pri 500 g zmesi praškov, kar ustreza 28 ut/ut %. Pri teh pogojih je znašal uporabni izkoristek 79,1 %, d_{50} 391 µm, HR 1,21, CI 17,4 % in pretočni čas 5,9 s/100g zmesi.

Tretjo centralno točko smo potrdili s serijo treh poskusov pod enakimi pogoji, da bi preverili ponovljivost procesa. Rezultati so prikazani v preglednici XV in kažejo na to, da

dobimo pri enakih procesnih pogojih zrnca z zelo podobnimi lastnostmi. Dobljeni rezultati analiz so bili med seboj primerljivi, kar so pokazale tudi zelo nizke RSD vrednosti. Pri izračunu povprečja treh poskusov smo dobili vrednosti celokupnega izkoristka 96,2 % in uporabnega izkoristka 75,4 %. Mediana velikosti delcev je znašala 399 μm . HR in CI sta znašala 1,23 in 18,5 %, kar je granulat uvrstilo med zmerno pretočne zmesi. Pretočni čas je znašal 6,3 s/100g zmesi. Diagram 3 nam pokaže, da je porazdelitev velikosti delcev med vsemi tremi vzorci podobna.

Preglednica XV: Rezultati določanja tretje centralne točke.

vzorec	$\eta_{\text{celokupni}}$ [%]	η_{uporabni} [%]	d_{50} [μm]	HR	CI [%]	$t_{\text{pretočni}}$ [s/100g]
1	96,0	79,1	391	1,21	17,4	5,9
2	95,8	74,3	412	1,23	18,9	6,5
3	96,8	72,9	393	1,24	19,2	6,6
<i>povprečje</i>	96,2	75,4	399	1,23	18,5	6,3
<i>RSD [%]</i>	0,5	4,3	2,9	1,2	5,1	6,1

Zaključimo lahko, da je pri teh konstantnih procesnih pogojih proces vlažne granulacije glede na najpomembnejše lastnosti granulata izredno ponovljiv. Sedaj, ko smo v okviru tretjega sklopa pri procesu dobili granulat z želenim uporabnim izkoristkom in pretočnimi lastnostmi, smo se v četrtem sklopu posvetili oceni eksperimentalnega prostora hitro vrtečega granulatorja.

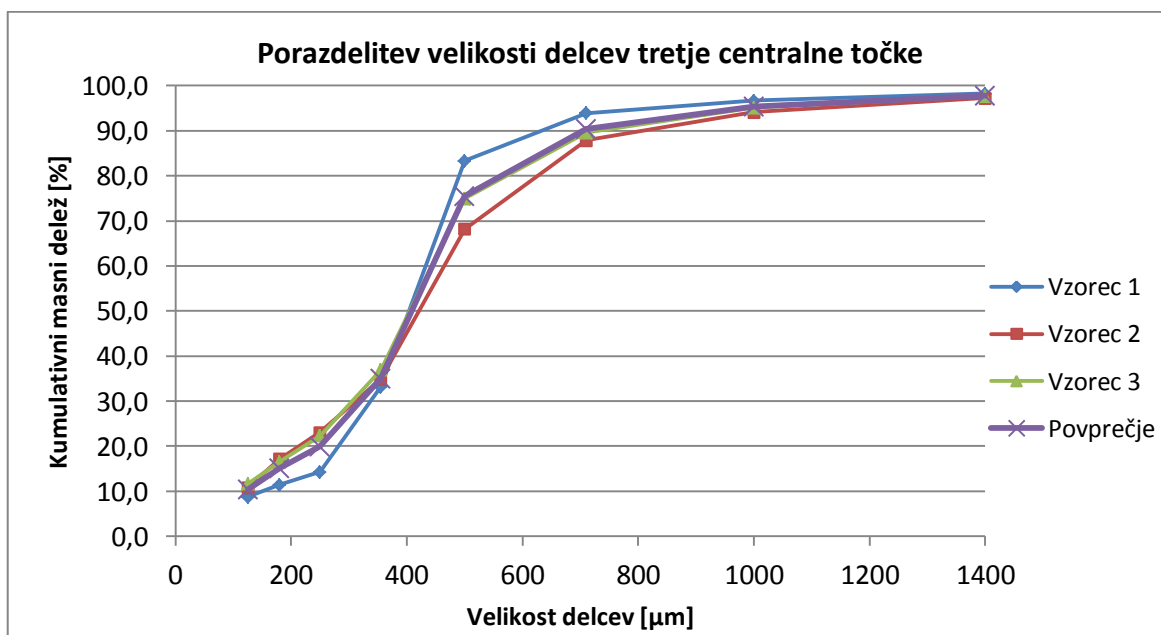


Diagram 3: Porazdelitev velikosti delcev pri tretji centralni točki.

4.4 SKLOP 4: Ocena eksperimentalnega prostora hitro vrtečega granulatorja

Pretekli poskusi so pokazali, da je vlažna granulacija v laboratorijskem hitro vrtečem granulatorju ponovljiv proces, ki nam daje produkt s sprejemljivimi pretočnimi lastnostmi in uporabnim izkoristkom. V nadaljevanju želimo oceniti eksperimentalni prostor procesa, pri čemer smo si za osnovo postavili predhodno, v tretjem sklopu določeno tretjo centralno točko. Eksperimentalni načrt je vseboval variacijo petih procesnih parametrov okoli te točke: hitrost mešala in sekala, pretok zraka skozi šobo za razprševanje, maso zmesi in čas gnetenja. Pri spreminjanju posameznega parametra smo opravili štiri poskuse, medtem ko smo ostale parametre ohranili na enaki vrednosti, kot smo jih določili pri centralni točki. Pri dveh izmed štirih poskusov smo spremenljivko nastavili pod vrednostjo, pri dveh pa nad vrednostjo centralne točke. Celoten eksperimentalni načrt prikazuje preglednica XVI.

Preglednica XVI: Eksperimentalni načrt četrtega sklopa: ocena eksperimentalnega prostora hitro vrtečega granulatorja.

variiranje parametra	hitrost mešala [obr/min]	hitrost sekala [obr/min]	pretok zraka skozi šobo [l/min]	masa praškov [g]	čas gnetenja [min]
centralna točka	1150	2000	7,3	500	0
hitrost mešala	800	2000	7,3	500	0
	950	2000	7,3	500	0
	1350	2000	7,3	500	0
	1500	2000	7,3	500	0
hitrost sekala	1150	1000	7,3	500	0
	1150	1500	7,3	500	0
	1150	2500	7,3	500	0
	1150	3000	7,3	500	0
pretok zraka skozi šobo za razprševanje	1150	2000	2,3	500	0
	1150	2000	4,3	500	0
	1150	2000	10,3	500	0
	1150	2000	12,3	500	0
masa zmesi praškov	1150	2000	7,3	200	0
	1150	2000	7,3	350	0
	1150	2000	7,3	650	0
	1150	2000	7,3	800	0
čas gnetenja	1150	2000	7,3	500	1
	1150	2000	7,3	500	2
	1150	2000	7,3	500	3
	1150	2000	7,3	500	4

4.4.1 Vpliv hitrosti mešala na lastnosti končnega granulata

Prvi parameter, ki smo ga spreminjali, je bil hitrost mešala. Rezultate serije štirih poskusov s spreminjanjem hitrosti okrog vrednosti centralne točke prikazuje preglednica XVII. Celokupni izkoristek procesa se je glede na spreminjanje hitrosti mešala zelo malo spreminjal in se je gibal med 94,1 % in 96,6 %. Tudi uporabni izkoristek se med serijo ni veliko spreminjal in je odstopal le pri najvišji hitrosti mešala. Pri tej hitrosti, torej 1500 obr/min, je znašal 65,8 %, kar je približno 10 % manj kot pri ostalih poskusih. Vzrok je v velikem deležu delcev, večjih od 1000 μm . Nastale so največje granule z mediano velikosti delcev 594 μm , neuporabne frakcije, manjše od 180 μm , pa je bilo vseeno kar 11,6 %.

Preglednica XVII: Rezultati serije poskusov, kjer smo glede na **centralno točko** spreminjali hitrost mešala.

hitrost mešala [obr/min]	$\eta_{\text{celokupni}}$ [%]	η_{uporabni} [%]	d_{50} [μm]	CV [%]	HR	CI [%]	$t_{\text{pretočni}}$ [s/100g]
800	96,6	74,9	221	40,2	1,26	20,6	7,2
950	95,2	72,9	228	41,1	1,24	19,5	6,6
1150	96,2	75,4	399	38,8	1,22	18,4	6,3
1350	95,7	74,3	396	37,5	1,24	19,7	7,2
1500	94,1	65,8	594	58,0	1,23	18,9	7,7

Analiza mediane velikosti delcev je pokazala, da s povečevanjem hitrosti mešala dobimo večje delce. Pri najnižji hitrosti je znašala srednja vrednost 221 μm in se je povečevala vse tja do 594 μm pri najvišji hitrosti mešala. Dobro linearno povezanost med hitrostjo mešala in mediano velikosti delcev prikazuje diagram 4. Porazdelitev velikosti delcev je bila povsod podobna (CV med 37,5 in 41,1 %) in ozka, razen pri 1500 obr/min, kjer je bila nekoliko širša (CV 58,0 %). Prikazana je na diagramu 5.

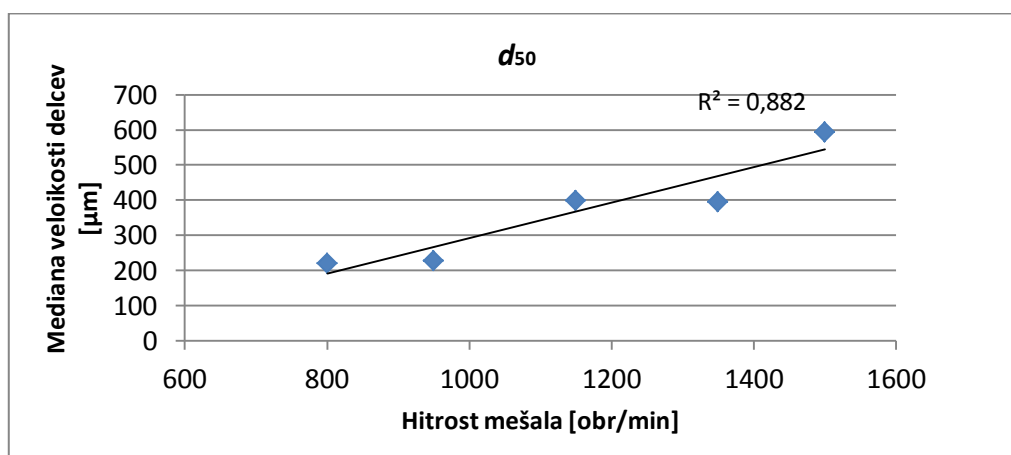


Diagram 4: Odvisnost mediane velikosti zrnca od hitrosti mešala.

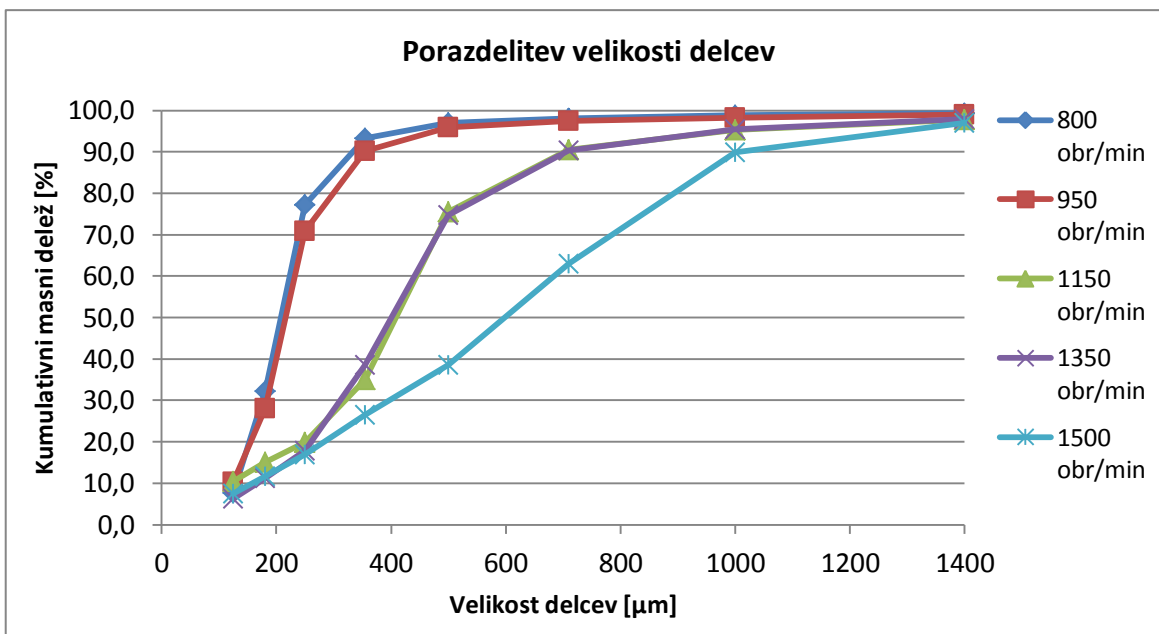


Diagram 5: Porazdelitev velikosti delcev pri različni hitrosti mešala.

Meritve pretočnih lastnosti kažejo, da se vrednosti HR, CI in pretočnega časa v odvisnosti od hitrosti mešala niso bistveno spreminjale. Vrednost HR se je gibala med 1,22 in 1,26, CI med 18,4 % in 20,6 % ter pretočni čas med 6,3 s/100g in 7,7 s/100g zmesi. Zaključimo lahko, da hitrost mešala bistveno ne vpliva na pretočne lastnosti. Glede na dobljene rezultate smo predvidevali, da pretočne lastnosti proučevanih granul niso toliko v povezavi z velikostjo delcev, temveč so bolj odvisne od oblike, morfologije in hrapavosti delcev, ki so očitno pri vseh granulatih podobne. Po farmakopejski klasifikaciji smo granulat, izdelan pri hitrosti 800 obr/min, razvrstili med zmesi s sprejemljivimi pretočnimi lastnostmi, vse ostale granulate pa med zmerno pretočne zmesi.

Primerjava rezultatov nam je pokazala, da ima hitrost mešala veliko večji vpliv na velikost in porazdelitev velikosti končnih granul kot pa na uporabni izkoristek in pretočne lastnosti.

4.4.2 Vpliv hitrosti sekala na lastnosti končnega granulata

Pri naslednjem setu eksperimentov smo variirali hitrost sekala in sicer v območju od 1000 do 3000 obr/min. Rezultati so prikazani v preglednici XVIII in kažejo na zelo majhne razlike v izkoristkih procesa. Celokupni izkoristki so bili visoki in znašali med 95,6 % in 97,0 %, uporabni pa so se gibali med 73,9 % in 77,5 %. Porazdelitev velikosti delcev je prikazana na diagramu 6 in je pokazala, da smo dobili podobno porazdelitev in srednjo vrednost velikosti delcev ne glede na spreminjanje hitrosti sekala.

Porazdelitev velikosti je bila povsod ozka in približno enaka. Najožjo smo dobili pri hitrosti mešala 2500 obr/min, kjer je *CV* znašal 33,6 %, najvišjo pa pri 1500 obr/min, kjer

je znašal 38,9 %. Pregled mediane velikosti granul nam je pokazal, da je bila le-ta glede na centralno točko manjša pri vseh variacijah hitrosti sekala. d_{50} se je gibal med 260 μm pri najnižji hitrosti sekala in 275 μm pri hitrosti sekala 2500 obr/min, medtem ko je pri centralni točki znašal precej več, 399 μm .

Preglednica XVIII: Rezultati serije poskusov, kjer smo glede na **centralno točko** spreminjali hitrost sekala.

hitrost sekala [obr/min]	$\eta_{\text{celokupni}}$ [%]	η_{uporabni} [%]	d_{50} [μm]	CV [%]	HR	CI [%]	$t_{\text{pretočni}}$ [s/100g]
1000	96,1	73,9	299	37,7	1,23	18,7	6,3
1500	97,0	76,9	260	38,9	1,23	18,4	5,1
2000	96,2	75,4	399	38,8	1,23	18,5	6,3
2500	95,6	77,5	275	33,6	1,23	18,7	5,4
3000	96,0	75,3	261	37,1	1,22	17,9	5,5

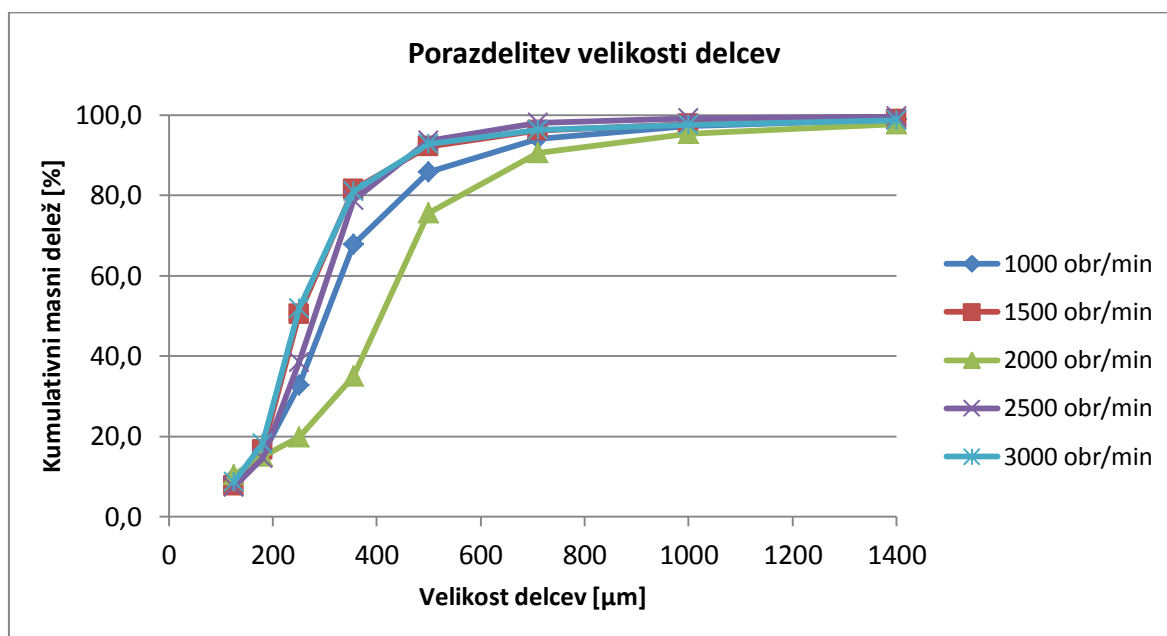


Diagram 6: Porazdelitev velikosti delcev pri različni hitrosti sekala.

Izračuni HR in CI so pokazali, da so bile vse zmesi podobno pretočne. Vrednosti HR se praktično niso spreminjale in so znašale med 1,22 in 1,23, vrednosti CI pa so se gibale med 17,9 in 18,7 %. Vse granulate smo po farmakopejski klasifikaciji uvrstili med zmerno pretočne. Kot lahko razberemo iz preglednice XVIII, se je pretočni čas pri vseh variacijah mešala glede na centralno točko rahlo skrajšal, še najbolj pri hitrosti sekala 1500 obr/min, kjer je znašal 5,1 s/100g zmesi.

4.4.3 Vpliv hitrosti pretoka zraka skozi šobo za razprševanje na lastnosti končnega granulata

Rezultati vpliva hitrosti pretoka zraka skozi šobo za razprševanje so prikazani v preglednici XIX. Poskusi so pokazali, da različna hitrost pretoka zraka ni pomembno vplivala na celokupni ali uporabni izkoristek. Prvi je znašal med 95,0 % in 97,9 %, drugi pa med 71,7 % in 76,4 % pri različnih variacijah pretoka zraka.

Preglednica XIX: Rezultati serije poskusov, kjer smo glede na **centralno točko** spreminjali pretok zraka skozi šobo za razprševanje.

pretok zraka skozi šobo [l/min]	$\eta_{\text{celokupni}}$ [%]	η_{uporabni} [%]	d_{50} [μm]	CV [%]	HR	CI [%]	$t_{\text{pretočni}}$ [s/100g]
2,3	96,7	76,4	354	44,4	1,26	20,3	7,0
4,3	95,0	72,9	368	42,7	1,25	19,7	6,7
7,3	96,2	75,4	399	38,8	1,23	18,5	6,3
10,3	96,2	71,7	354	41,4	1,24	19,0	6,5
12,3	97,9	73,7	254	39,4	1,29	22,2	5,9

Porazdelitev velikosti delcev in mediana velikosti granul sta pokazali, da dobimo pri pretokih 2,3 l/min, 4,3 l/min in 10,3 l/min granul s podobnimi lastnostmi, ki ima v primerjavi s centralno točko nekoliko širšo porazdelitev in nekoliko manjše granule, a razlika ni zelo velika. CV je bil v primerjavi s centralno točko nekaj odstotkov višji in se je gibal med 41,4 % in 44,4 %, d_{50} pa med 354 μm in 368 μm , medtem ko je pri centralni točki znašal 399 μm . Bistveno drugačne rezultate smo dobili pri največjem pretoku 12,3 l/min, ki je dal bistveno manjše delce glede na preostale poskuse tega seta (254 μm), medtem ko širina porazdelitve velikosti ni znatno odstopala in se je gibala nekje med centralno točko in ostalimi poskusi (CV je znašal 39,4 %). Porazdelitev velikosti delcev, kjer je lepo vidno odstopanje pri pretoku zraka 12,3 l/min, prikazuje diagram 7. Ker nas je rezultat presenetil, smo poskus pri pretoku 12,3 l/min še enkrat ponovili, a smo dobili praktično povsem enake rezultate.

Analiza pretočnih lastnosti, predstavljenih v preglednici XIX, je pokazala, da so se vrednosti HR in CI minimalno spreminjale z variiranjem pretoka zraka skozi šobo. Primerjave vrednosti so pokazale, da tem manjša je bila srednja vrednost velikosti granul, večjo vrednost sta imela HR in CI, kar ima smisel – večji delci imajo boljše pretočne lastnosti kot manjši. Vpliv je še posebej izrazit pri največjem pretoku zraka, kjer smo dobili najmanjšo mediano granul ($d_{50} = 254 \mu\text{m}$), HR in CI pa sta dosegla najvišje

vrednosti (1,29 in 22,2 %). Pretočni čas se je gibal med 5,9 in 7,0 s/100g zmesi. Malenkost daljši je bil pri nižjih pretokih zraka in nekoliko krajši pri višjih pretokih zraka, a razlike niso bile velike. Granulat, izdelan pri pretoku zraka 12,3 l/min, smo po farmakopejski klasifikaciji razvrstili med sprejemljivo pretočne, ostale štiri granulate pa med zmerno pretočne zmesi.

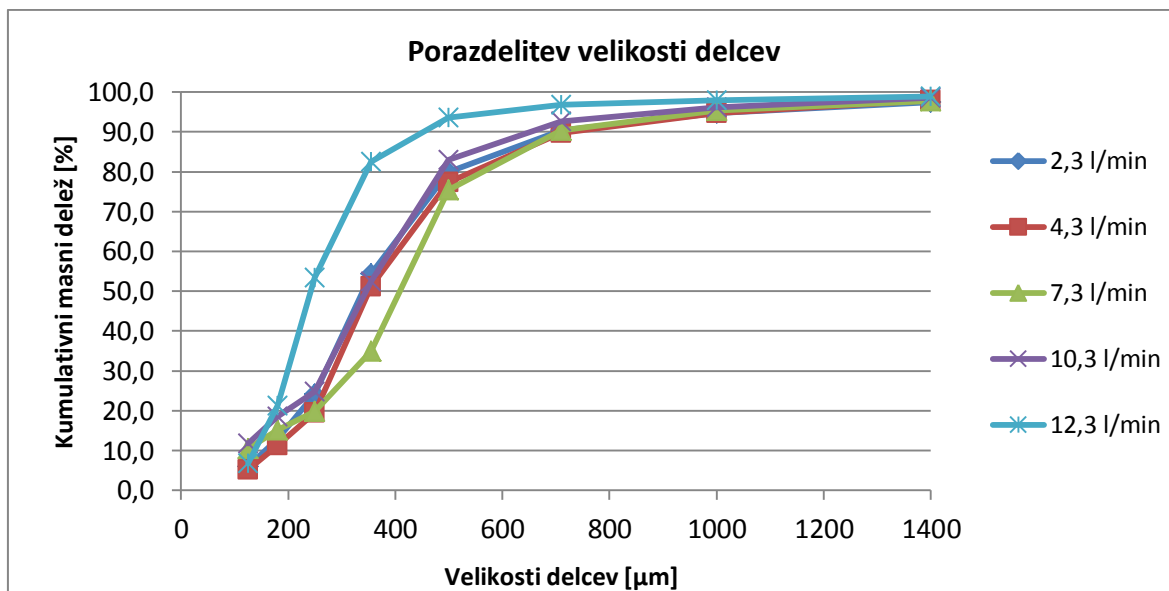


Diagram 7: Porazdelitev velikosti delcev pri različnem pretoku zraka skozi šobo za razprševanje.

4.4.4 Vpliv mase zmesi praškov na lastnosti končnega granulata

Rezultati vpliva mase zmesi praškov na lastnosti končnega granulata so predstavljeni v preglednici XX. V nasprotju z ostalimi poskusi do sedaj je bil viden vpliv različne mase in s tem napolnjenosti posode na celokupni izkoristek. Poleg napolnjenosti posode se je spreminjal tudi čas granularanja, ki je naraščal sorazmerno z maso praškov. Izkoristek je naraščal hkrati z maso zmesi in napolnjenostjo posode ter se gibal med 92,4 % pri najmanjši in 98,6 % pri največji napolnjenosti.

Preglednica XX: Rezultati serije poskusov, kjer smo glede na **centralno točko** spreminjali maso zmesi za granularanje.

masa zmesi [g]	$\eta_{\text{celokupni}}$ [%]	η_{uporabni} [%]	d_{50} [μm]	CV [%]	HR	CI [%]	$t_{\text{pretočni}}$ [s/100g]
200	92,4	55,5	254	38,6	1,26	20,8	5,8
350	93,1	66,2	219	29,0	1,26	20,4	4,0
500	96,20	75,4	399	38,8	1,23	18,5	6,3
650	97,3	52,8	747	74,2	1,24	19,3	7,1
800	98,6	53,8	771	63,6	1,22	18,3	7,3

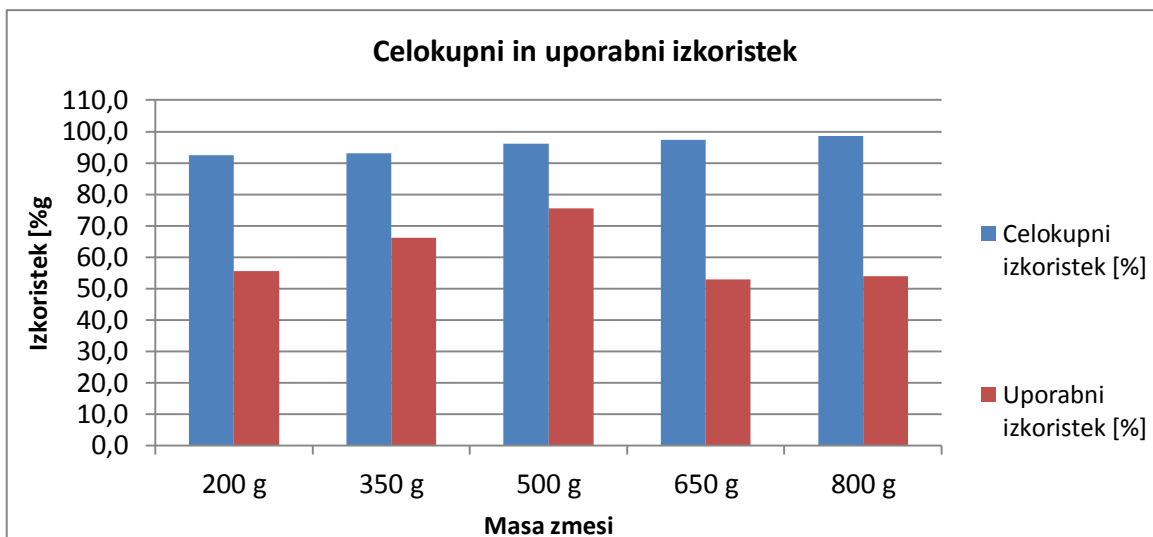


Diagram 8: Primerjava celokupnega in uporabnega izkoristka pri različni masi zmesi za granuliranje.

Uporabni izkoristek, prikazan na diagramu 8, je pri najmanjši napolnjenosti posode znašal 55,5 %. Pri masi zmesi 350 g je narasel na 66,2 % in v centralni točki dosegel najvišjo vrednost – 77,1 %. Pri večji napolnjenosti posode je ponovno začel padati. Znašal je 52,8 % pri 650 g zmesi in 53,8 % pri 800 g zmesi.

Mediana velikosti delcev je bila najmanjša pri 350 g, kjer je d_{50} znašal 219 μm . Tu je bila tudi porazdelitev najožja; CV je znašal 29,0 %. Pri masi zmesi 200 g je znašal d_{50} 254 μm , širina porazdelitve velikosti delcev ($CV = 38,6$) pa je bila podobna kot pri centralni točki. Pri najmanjši masi zmesi smo dobili precejšen delež granul, večjih od 1000 μm (11,7 %), kar nam je znižalo uporabni izkoristek. Zaradi manjše napolnjenosti posode je tekočina za granuliranje preko šobe za razprševanje v večji meri omočila steno posode, kar je povzročilo lepljenje materiala na steno in nastanek skorje ter večjih aglomeratov. Pri večji masi zmesi smo dobili zelo široko porazdelitev velikosti delcev. CV pri 650 g zmesi je znašal 74,2 %, pri 800 g zmesi pa 63,6 %, kar je pomembno več kot pri ostalih treh meritvah. Posledično sta krivulji porazdelitve velikosti, prikazani na diagramu 9, precej položnejši. Delež delcev, večjih od 1000 μm , je znašal v obeh primerih več kot 35 %, kar je znižalo uporabni izkoristek v primerjavi s centralno točko. Preostanka drobnih praškastih delcev je bilo malo – pri 650 g 7,2 %, pri 800 g pa 6,1 %. Linearno povezavo med maso zmesi in mediano velikosti delcev prikazuje diagram 10. Jasno je razvidno, da obstaja pozitivna povezava med maso zmesi in s tem daljšim časom granuliranja ter vrednostjo d_{50} .

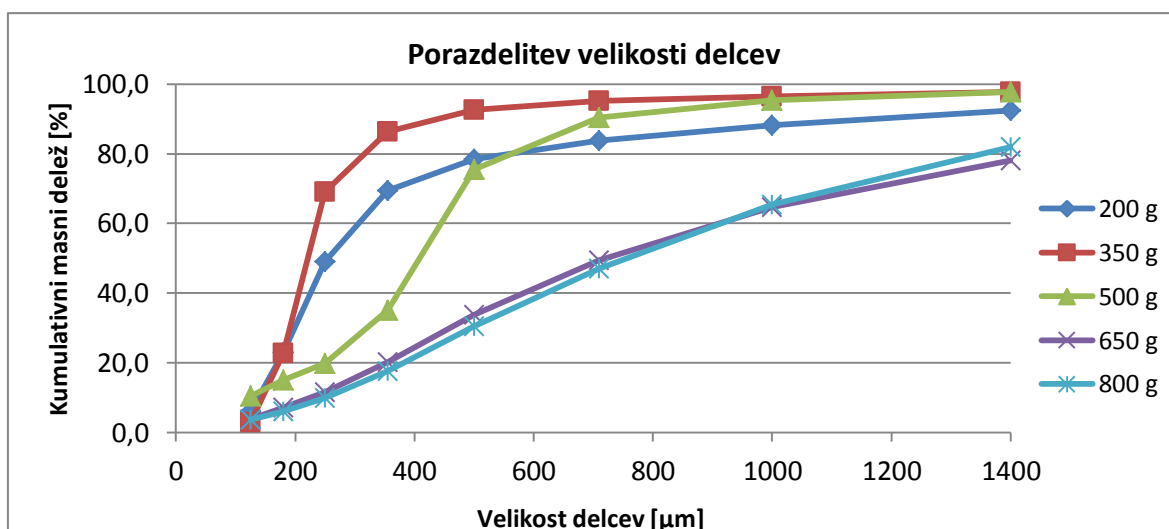


Diagram 9: Porazdelitev velikosti delcev pri različni masi zmesi za granuliranje.

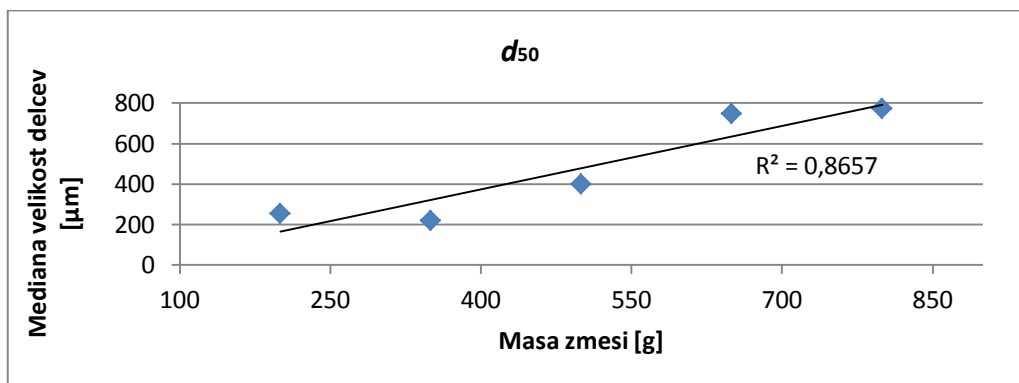


Diagram 10: Mediana velikosti granul pri različni masi zmesi za granuliranje.

Glede na vrednosti HR in CI je najslabše pretočne lastnosti izkazal granulat, narejen iz 200 g zmesi. Po farmakopejski klasifikaciji smo ga razvrstili med zmesi s sprejemljivo pretočnostjo. Ravno na mejo smo uvrstili granulat, izdelan iz 350 g zmesi. Vrednost HR (1,26) ga je uvrščala med sprejemljivo pretočne, vrednost CI (20,4 %) pa med zmesi z zmerno pretočnostjo. Ostale granulate smo razvrstili med zmerno pretočne. Glede na prejšnje poskuse, kjer sta višji vrednosti HR in CI po navadi sovpadali z daljšim pretočnim časom in obratno, pri tej seriji poskusov povezava ni bila očitna. Kljub temu, da sta bila HR in CI pri masi zmesi 200 g in 350 g višja od vrednosti pri 500 g zmesi, je bil pretočni čas krajši (5,8 in 4,0 s/100g zmesi) kot v centralni točki (6,3 s/100g zmesi). Pri naraščajoči masi sta imela HR in CI podobno vrednost kot v centralni točki, pretočni čas pa se je ponovno rahlo podaljšal. Znašal je 7,1 s/100g pri 650 g zmesi in 7,3 s/100g pri 800g zmesi. CI in pretočni čas v odvisnosti od mase zmesi sta grafično prikazana na diagramu 11.

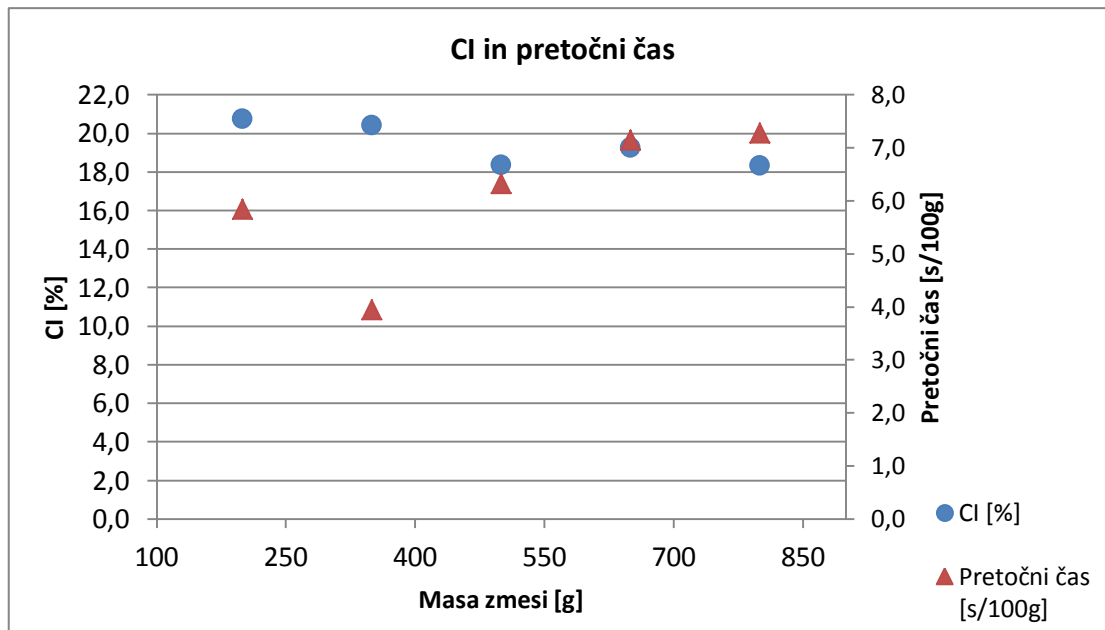


Diagram 11: Odvisnost Carrovega indeksa in pretočnega časa od mase zmesi.

4.4.5 Vpliv časa gnetenja na lastnosti končnega granulata

Pri zadnjem setu poskusov smo podaljševali čas gnetenja po končani granulaciji, rezultate pa smo prikazali v preglednici XXI. Analiza rezultatov je pokazala, da čas gnetenja ni pomembno vplival na celokupni izkoristek procesa. Ta se je zelo malo spreminjal in se je gibal med 95,9 % in 97,2 %. Uporabni izkoristek je s časom gnetenja nekaj časa naraščal, nato pa začel strmo upadati. Pri minuti gnetenja je znašal malo več (77,0 %), kot če zmesi nismo pregnetli (75,4 %). Pri dveh minutah je dosegel najvišjo vrednost 81,8 % in se nato zmanjševal in znašal 67,2 % pri 3 min ter 46,0 % pri 4 min gnetenja. Vzrok je bil v čedalje večjem deležu granul, večjih od 1000 μm , kar je lepo razvidno iz diagrama 12.

Preglednica XXI: Rezultati serije poskusov, kjer smo glede na **centralno točko** spreminjali čas gnetenja po končani granulaciji.

čas gnetenja [min]	$\eta_{\text{celokupni}}$ [%]	η_{uporabni} [%]	d_{50} [μm]	CV [%]	HR	CI [%]	$t_{\text{pretočni}}$ [s/100g]
0	96,2	75,4	399	38,8	1,23	18,5	6,3
1	95,9	77,0	313	35,2	1,24	19,3	5,8
2	96,9	81,8	373	40,9	1,22	18,3	6,8
3	97,2	67,2	589	56,2	1,23	18,5	7,6
4	95,9	46,0	900	61,5	1,23	18,5	8,1

Čas gnetenja je pomembno vplival tudi na velikost in porazdelitev velikosti delcev, kar je prikazano na diagramu 13. Pri minuti gnetenja je bila porazdelitev delcev najožja, CV je

znašal 35,2 %, mediana velikosti delcev pa je bila najmanjša in je znašala 313 μm . S podaljševanjem časa gnetenja sta začela *CV* in velikost delcev rasti. Koeficient variacije je (brez upoštevanja točke, kjer zmesi po koncu granulacije nismo gnetli) rasel linearno, mediana velikosti delcev pa se je obnašala kot naraščajoča potenčna funkcija, kar je prikazano na diagramu 14. S časom gnetenja se je hitro povečeval delež granul, večjih od 1000 μm . Po 3 min gnetenja je bilo teh delcev 21,1 %, po 4 min gnetenja pa kar 44,4 %, kar je bil neposreden vzrok za manjši uporabni izkoristek. S podaljševanjem časa gnetenja se je linearno zmanjševal delež delcev, manjših od 180 μm , kar je lepo razvidno na diagramu 12.

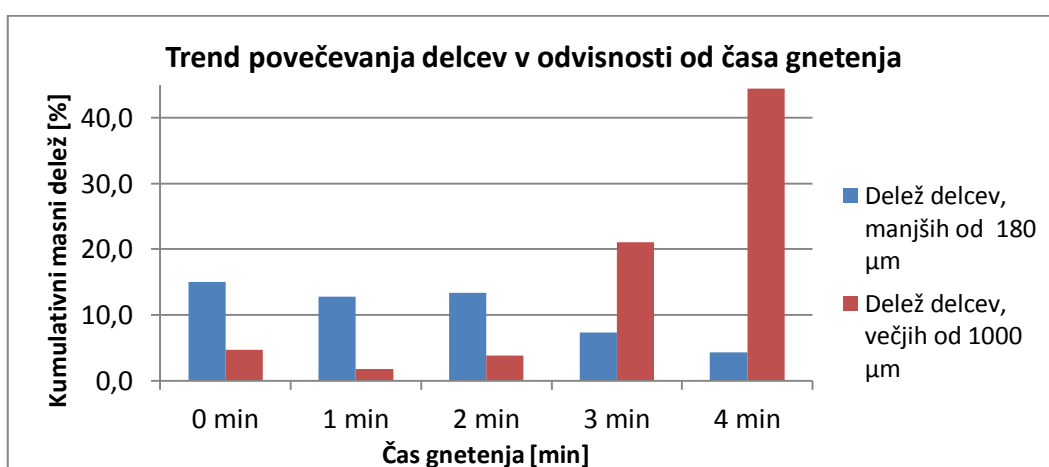


Diagram 12: Trend povečevanja delcev v odvisnosti od časa gnetenja.

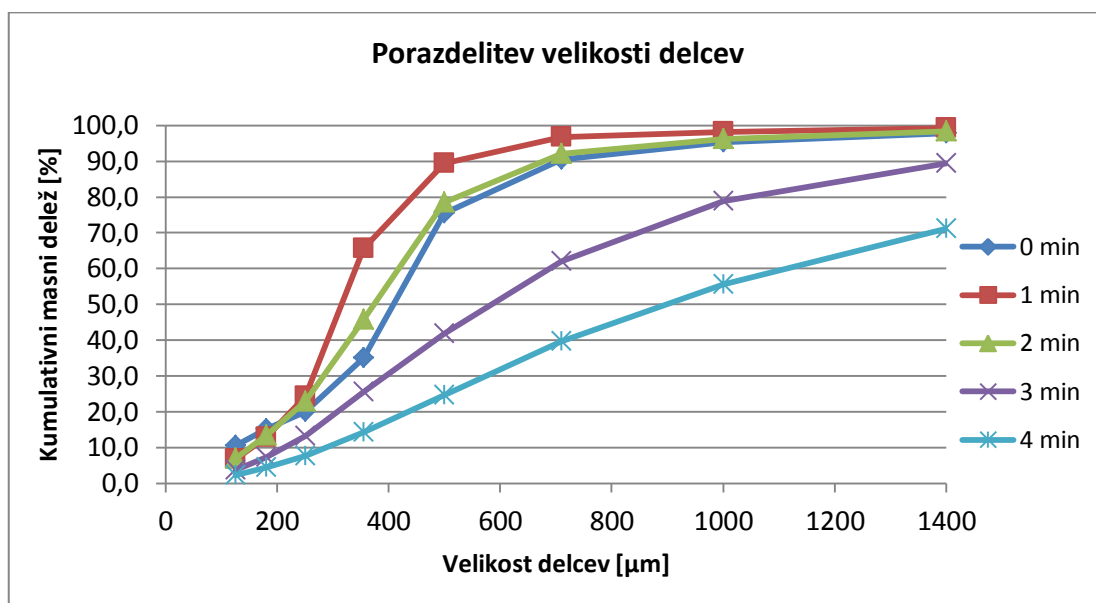


Diagram 13: Primerjava porazdelitve velikosti delcev pri različnih časih gnetenja.

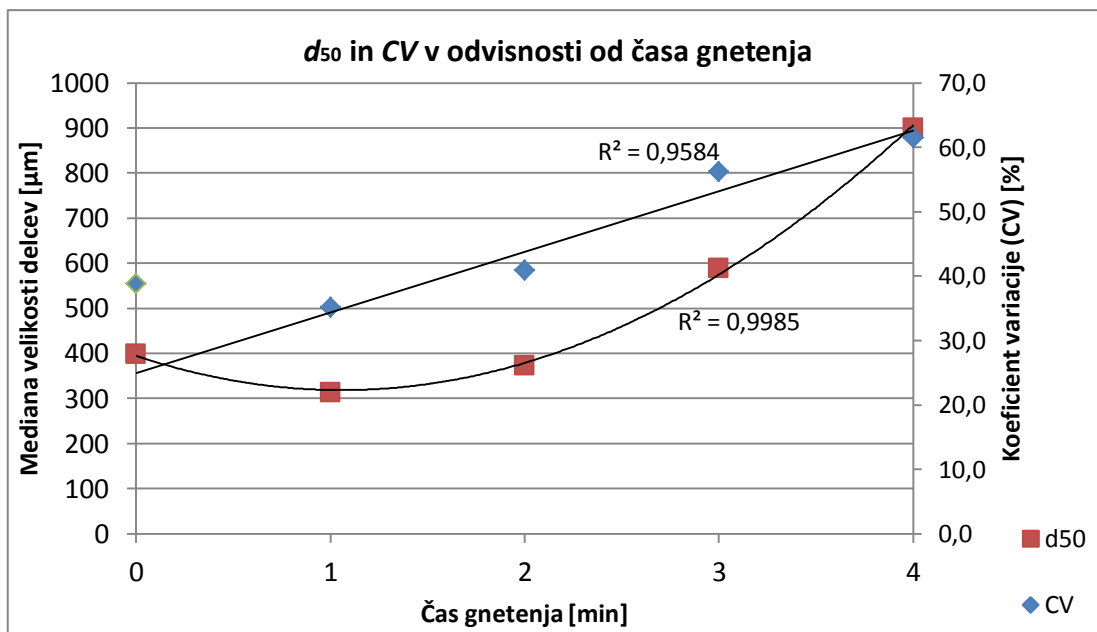


Diagram 14: Mediana velikosti delcev in koeficient variacije v odvisnosti od časa gnetenja.

Pretočne lastnosti so se, kot je razvidno iz preglednice XXI, glede na vrednosti HR in CI zelo malo spreminjale. HR se je gibal med 1,22 in 1,24, CI pa med 18,3 in 19,3 %. Pojav smo pripisali temu, da smo merili samo pretočne lastnosti uporabne frakcije in ne celotnega granulata, ki smo ga izdelali. Tako so bile pretočne lastnosti granulotov, gnetenih 3 in 4 minute, vseeno precej boljše, kot bi pričakovali glede na velikost in porazdelitev velikosti delcev. Predvidevali smo, da bi lahko poleg same velikosti delcev na pretočni čas vplivala tudi oblika, morfologija in hrapavost oz. gladkost zrn. Glede na vrednosti HR in CI smo vse granulate po farmakopejski klasifikaciji uvrstili med zmesi z zmerno pretočnostjo. Pretočni čas je z daljšim časom gnetenja rasel. Pri 1 min gnetenja je znašal 5,8 s/100g, kar je manj kot pri centralni točki (6,3 s/100g zmesi). Pri daljšem času gnetenja se je začel hitro podaljševati. Po 2 min gnetenja je znašal 6,8, po 3 min 7,6 in po 4 min gnetenja 8,1 s/100g zmesi.

5 Razprava

5.1 SKLOP 1: Ponovljivost procesa in definiranje prve centralne točke

Glede na to, da smo prve tri poskuse izvedli po navodilih proizvajalca s priporočeno formulacijo placebo zmesi, smo pričakovali precej boljše lastnosti končnega produkta. Analiza izdelka je pokazala rahla odstopanja pri uporabnem izkoristku in pri d_{50} med serijo treh poskusov, a se je proces kljub temu izkazal za ponovljivega, na kar so nakazovale nizke vrednosti relativnega standardnega odmika pri ostalih merjenih parametrih. Ker je bila to prva serija poskusov, nismo imeli nobene oprijemljive točke za primerjavo rezultatov. Celokupni izkoristek je bil pričakovano visok in je pri vseh treh poskusih znašal nad 95 %. Nastale izgube smo razlagali s prijemanjem materiala na stene mešalne posode med procesom, z izgubami pri prenosu iz mešalne posode v vrtinčnoslojni sušilnik in zaostankom drobnega preostanka praškov na vrečastih filterjih pri procesu sušenja. Pričakovali smo kakovostnejši končni granulata. Z granuliranjem smo nepričakovano razširili porazdelitev velikosti zrn. Pretočni čas končne zmesi se ni skladal z dobljenimi vrednostmi HR in CI. Kljub temu, da je bil pretočni čas odličen, sta vrednosti HR in CI granulata razvrstila med zmesi s sprejemljivo pretočnostjo. Predvidevamo, da HR in CI nista dobra pokazatelja pretočnih lastnosti zmesi s široko porazdelitvijo velikosti. Uporabni izkoristek je znašal precej pod 30 %, kar je bilo pod pričakovanji. Velikost končnih granul je bila majhna, saj je d_{50} pri vseh treh poskusih znašal manj kot 130 μm . Glede na specifikacijske zahteve za velikost delcev pomožnih snovi, predstavljene v preglednici II, smo ocenili, da je naš produkt pomanjkljivo granuliran. Nizka povprečna mediana velikosti delcev (118 μm) kaže na to, da se je v granule povezovalo majhno število osnovnih delcev, saj se velikost granul glede na velikost delcev vstopnih surovin ni znatno povečala. Odločili smo se, da bomo lastnosti končnega granulata – predvsem uporabni izkoristek in velikost delcev – na podlagi eksperimentalnega načrta poskusili izboljšati s spreminjanjem procesnih parametrov.

5.2 SKLOP 2: Identifikacija kritičnih procesnih parametrov in določitev druge centralne točke granuliranja

Eksperimentalni načrt drugega sklopa je bil zastavljen tako, da smo dvotočkovno spreminjali pet procesnih parametrov. Na podlagi rezultatov smo želeli ovrednotiti, kateri parameter vpliva najbolj in kateri najmanj na želene lastnosti produkta ter hkrati optimizirati proces do nove, druge centralne točke z boljšimi lastnostmi granulata. Vpliv

posameznega procesnega parametra na različne lastnosti granulata se je izkazal za zelo težko razložljivega. Zato smo se najprej osredotočili samo na najbolj kritične lastnosti produkta – povečevanje uporabnega izkoristka ter s tem posledično povečevanje velikosti granul in porazdelitev velikosti delcev. Praktično vse spremembe procesnih parametrov so imele za posledico povečanje uporabnega izkoristka. Večja masa zmesi in posledično daljši čas granulacije sta vplivala na višji uporabni izkoristek. Ker formulacije nismo spreminjali in smo obdržali razmerje med trdno snovjo in tekočino za granuliranje, smo pri večji masi zmesi porabili več vode, kar se je pri enakem pretoku skozi šobo za razprševanje odrazilo v daljšem času procesa. Posledično smo dobili boljšo porazdelitev tekočine za granuliranje, višji celokupni vnos energije preko mešala in s tem večja zgostitev granul ter iztis kapljevine na površino, kar se je odrazilo v nadaljnji rasti zrn, večjih granulah in višjem uporabnem izkoristku. Na podoben način je vplivalo znižanje hitrosti pretoka tekočine za granuliranje, saj se je prav tako podaljšal čas procesa granulacije, posledično so se tvorile večje granule in dobili smo višji uporabni izkoristek. Pri višjem pretoku tekočine sta se prav tako povečala uporabni izkoristek in velikost granul, a kot posledica drugačnega mehanizma. Višja hitrost dodajanja tekočine za granuliranje se je odrazila v večjih kapljicah. Kljub temu smo predvidevali, da se je na račun večjega pretoka tekočine za granuliranje povečala vrednost Ψ_a in da smo se med granuliranjem nahajali zunaj nadzorovanega kapljičnega režima. Prišlo je do prekrivanja in združevanja kapljic in tvoril se je večji delež aglomeratov (20). Glede na vse teoretične osnove, predstavljene v uvodnem poglavju *Vpliv procesnih parametrov na lastnosti granulata*, se je d_{50} presenetljivo najbolj povečal pri povečanju pretoka zraka skozi šobo za razprševanje. Pri višjem pretoku zraka skozi šobo so se sicer zmanjšale kapljice tekočine za granuliranje, a se je zožala tudi širina curka kapljic, kar je vodilo v lokalna premočenja in posledično do nastanka večjih zrn. Ponovno smo predvidevali, da proces ni potekal v nadzorovanem kapljičnem režimu (20). Poleg tega sta na povečanje delcev po pričakovanjih pomembno vplivala nižja hitrost sekala in višja hitrost mešala. Določili smo dva možna vzroka za slabe lastnosti produkta:

- a) slabo postavljena centralna točka procesa oz. neprimerne nastavitve procesnih parametrov,
- b) nezadostna količina dodane tekočine za granuliranje in posledično premalo zgranuliran produkt.

Najprej smo se odločili, da poskusimo optimizirati proces s spremembo več procesnih parametrov hkrati in tako poiskati novo centralno točko našega procesa, pri kateri bi pod nastavljenimi procesnimi parametri dobili granulat ustrezne kakovosti z dobrimi pretočnimi lastnostmi in kar se da visokim uporabnim izkoristkom. Tako smo drugo centralno točko določili z uporabo procesnih parametrov, ki so najbolj vplivali na povečanje granul. Povečali smo hitrost mešala, saj se je ta pokazala v povečanju delcev, pri nižji hitrosti pa smo dobili manjše granule. Večje granule nastanejo zaradi večjega vnosa mehanske energije, saj prihaja do trkov med granulami in granulami ter mešalom pri večji relativni hitrosti, poveča pa se tudi celokupno število trkov. Rast in združevanje granul se povečata, kar se kaže v večjih delcih končnega produkta (6,24,26). Zmanjšali smo hitrost sekala, kar povzroči manjše razbitje večjih aglomeratov. Povečali smo tudi pretok zraka skozi šobo ter tako zmanjšali površino razprševanja in hkrati zmanjšali velikost kapljic. Na ta način se je povečalo brezdimenzijsko število razprševanja in predvidevali smo, da bo zaradi prekrivanja kapljic prišlo do spremembe režima nastajanja primarnih jeder in s tem do nastanka večjih zrn (20). Mase zmesi za granuliranje in hitrosti dovajanja tekočine za granuliranje nismo spreminjali, saj bi s tem posledično spremenili tudi čas procesa granulacije, kar bi bil dodaten parameter, ki bi pomembno vplival na lastnosti granulata in bi ga bilo potrebno upoštevati pri interpretaciji rezultatov.

Pri vrednotenju produkta, izdelanega z nastavitvami procesnih parametrov druge centralne točke, smo ugotovili, da so se vse lastnosti granulata sicer izboljšale, a ne v takšni meri kot pri določenih spremembah posameznega parametra prve centralne točke. Uporabni izkoristek se je skoraj podvojil, a je še vedno znašal le 45 %, kar smo želeli še izboljšati. Precej se je povečala srednja velikost granul, vendar smo želeli doseči višjo vrednost od izmerjenih 186 μm , glede na to, da smo definirali uporabno frakcijo med 180 in 1000 μm . Ker druga centralna točka celovito gledano ni dala želenih rezultatov, smo se odločili, da s povečevanjem količine tekočine za granuliranje ovrednotimo še vpliv spreminjanja formulacije na lastnosti končnega granulata. Eksperimentalni načrt smo postavili tako, da smo ohranili nastavitve procesnih parametrov druge centralne točke in spreminjali količino dodane tekočine za granuliranje.

5.3 SKLOP 3: Optimizacija formulacije s spremembo količine tekočine za granuliranje in določitev tretje centralne točke

Rezultati serije štirih poskusov tretjega sklopa, kjer smo povečevali količino tekočine za granuliranje – vode, so nam glede na prejšnje poskuse dali uporabnejše rezultate. Pokazalo se je, da ima od vseh dosedanjih variacij procesnih parametrov količina tekočine za granuliranje največji vpliv na rast in končno velikost granul. V skladu z raziskavami, ki jih je opravil Guo s sodelavci, se je s povečevanjem količine vode povečeval d_{50} in zmanjševal delež drobnih praškov, manjših od 125 μm (12). Za določitev optimalne količine dodane tekočine za granuliranje smo upoštevali še uporabni izkoristek in širino porazdelitve velikosti granul. Določili smo, da dobimo najoptimalnejši produkt pri 140 g dodane tekočine za granuliranje oz. pri 28 ut/ut % glede na maso zmesi praškov. Pri 140 g dodane tekočine za granuliranje smo določili tretjo centralno točko in opravili dodatni dve ponovitvi poskusa pri istih procesnih parametrih, da smo tudi tu dokazali ponovljivost procesa. Ko smo primerjali poskuse prvega sklopa pri določitvi prve centralne točke in serijo poskusov tretjega sklopa pri določitvi tretje centralne točke, smo opazili, da se je variabilnost lastnosti granulata zmanjšala. Izjema je bil le pretočni čas, kjer se je RSD vrednost nekoliko povečala. Glede na to, da je bilo merjenje pretočnega časa najmanj avtomatiziran proces in je imel velik vpliv na merjenje časa raziskovalec, je verjetno zaradi naključnih napak prihajalo do večje variabilnosti in odstopanj. Pokazali smo, da je proces granulacije v laboratorijskem hitro vrtečem granulatorju ponovljiv in da daje med seboj primerljive rezultate. Povprečni celokupni izkoristek procesa je znašal 96,2 %, uporabni pa 75,4 %. Izmerili smo srednje vrednosti velikosti granul 399 μm . HR je znašal 1,23, CI 18,5 %, pretočni čas pa 6,3 s/100g zmesi.

5.4 SKLOP 4: Ocena eksperimentalnega prostora hitro vrtečega granulatorja

Eksperimentalni načrt četrtega sklopa, kjer smo ocenjevali eksperimentalni prostor hitro vrtečega granulatorja, smo postavili glede na vpliv procesnih parametrov, ki smo jih preučevali že v drugem sklopu pri optimizaciji procesa vlažne granulacije in določevanju druge centralne točke. Tako smo v eksperimentalni načrt ponovno vključili parametre, za katere se je predhodno izkazalo, da so imeli velik vpliv na lastnosti končnega granulata: hitrost mešala in sekala, pretok zraka skozi šobo za razprševanje ter masa zmesi za granuliranje. Namesto spreminjanja hitrosti dodajanja tekočine za granuliranje smo se odločili za vrednotenje različnega časa gnetenja po končani granulaciji.

5.4.1 Vpliv hitrosti mešala

Različna hitrost mešala ni enako vplivala na vse lastnosti končnega granulata. Uporabni izkoristek je ostal pri variacijah hitrosti mešala približno enak. Izjema je bila najvišja hitrost mešala. Tam smo zaradi večjega deleža velikih delcev (nad 1000 μm) dobili končni uporabni izkoristek precej nižji kot pri ostalih poskusih. Z naraščanjem hitrosti mešala je naraščala tudi mediana velikosti delcev. To potrjuje teorijo več raziskovalcev, ki pravi, da pri večjih hitrostih mešala vložimo v proces več mehanske energije. Posledično je prišlo med delci do več trkov, ki so potekali pri višji relativni hitrosti delcev in tako do večje verjetnosti za združevanje in rasti granul (6,24,26). Pri nižjih hitrostih mešala je bil vnos energije manjši, manjša je bila verjetnost trkov in posledično smo ob koncu procesa dobili manjše granule. Predvidevali smo, da bi lahko bil eden izmed vzrokov tudi ta, da pri nižjih hitrostih zaradi nižje centrifugalne sile zmes praškov ni prihajala enakomerno v stik z mešalom. Zaradi tega se je tekočina za granuliranje slabše razporejala med zmes. Posledično smo dobili večji delež drobnega finega preostanka praškov in slabšo zgranuliranost končnega produkta ter tako prišli do podobnega zaključka kot Briens s sodelavci (25). HR in CI sta pri variaciji hitrosti mešala ostala približno enaka. Pretočni čas se je rahlo poslabšal tako pri višjih kot pri nižjih hitrostih. Zaključimo lahko, da ima mešalo zelo pomemben vpliv na lastnosti končnega granulata. Direktno vpliva na velikost in porazdelitev velikosti delcev, posredno pa to vpliva na izkoristek procesa. Na pretočne lastnosti granulata nima tako pomembnega vpliva. Predvidevali smo, da na pretočnost poleg velikosti in porazdelitve velikosti vplivajo tudi sama morfologija, oblika in hrapavost delcev.

5.4.2 Vpliv hitrosti sekala

Pri preučevanju vpliva hitrosti sekala smo ugotovili, da dobimo pri centralni točki granule z največjim d_{50} . Tako pri nižjih kot pri višjih hitrostih sekala smo dobili granule z manjšo srednjo vrednostjo velikosti. To nas je presenetilo predvsem zato, ker je bil rezultat centralne točke ponovljiv. Pri vseh variacijah hitrosti sekala smo dobili zelo podobno porazdelitev velikosti delcev. Ugotovili smo, da sama variacija hitrosti sekala pri konstantnih vrednostih ostalih procesnih parametrov ne vpliva na velikost granul in tako potrdili teorijo, ki jo je postavil Heng s sodelavci (26). Oprli smo se tudi na raziskave Briensa in Logana, ki sta raziskovala sočasen vpliv sekala in mešala na lastnosti končnega granulata in ugotovila, da različne hitrosti sekala ne vplivajo pomembno na spreminjanje

HR in CI (25). Do enakih zaključkov smo prišli tudi mi. Pretočni čas se je sicer v vseh primerih glede na centralno točko skrajšal, vendar ne pomembno. Prišli smo do ugotovitev, da variacija hitrosti sekala precej manj vpliva na lastnosti končnega granulata kot spreminjanje hitrosti mešala. Ob upoštevanju uporabnega izkoristka, porazdelitve velikosti delcev in pretočnega časa smo ugotovili, da pri danih pogojih optimalna hitrost sekala odstopa od centralne točke in znaša 2500 obr/min.

5.4.3 Vpliv pretoka zraka skozi šobo za razprševanje

Pri analizi rezultatov, kjer smo spreminjali pretoka zraka skozi šobo za razprševanje, smo ugotovili, da se uporabni izkoristek ni pomembno spreminjal. Pri vseh variacijah pretoka smo dobili podoben celokupni in uporabni izkoristek. Analiza porazdelitve velikosti delcev je pokazala, da smo pri vseh spremembah pretoka, razen pri 12,3 l/min, dobili zelo podobno distribucijo in vrednost d_{50} . Razlika se je pokazala v deležu drobnih prašnih delcev. Njihova količina se je povečevala z večanjem pretoka zraka skozi šobo. Pri pretoku 12,3 l/min smo dobili precej manjše delce, čeprav je širina razporeditve velikosti ostala podobna kot pri ostalih poskusih. V predhodnem, drugem sklopu poskusov (izvedenem pri hitrosti mešala 950 obr/min) smo predpostavili, da smo se nahajali izven nadzorovanega kapljičnega režima. Počasnejša hitrost mešala je povzročila počasnejše gibanje praškaste zmesi, kar se je odrazilo v manjši gostoti površinskega toka in s tem v povečani vrednosti brezdimenzijskega števila razprševanja. V četrtem sklopu poskusov, opravljenem pri hitrosti mešala 1150 obr/min, smo predvidevali, da smo se nahajali znotraj nadzorovanega kapljičnega režima. Višja hitrost mešala namreč poveča gostoto površinskega toka in s tem zmanjša vrednost brezdimenzijskega števila razprševanja. S povečevanjem pretoka zraka se je velikost kapljic sicer manjšala, a vpliv na končno velikost zrn ni bil tako izrazit. Ker med procesom granulacije nismo spremljali velikosti nastalih kapljic tekočine za granuliranje, smo težko ocenili dejanski vpliv na končno velikost zrn. Zaključimo lahko, da pretok zraka skozi šobo bistveno vpliva na velikost kapljic tekočine za granuliranje, a je vpliv na končno velikost zrn odvisen predvsem od režimu granuliranja, v katerem se nahajamo. Če se nahajamo znotraj nadzorovanega kapljičnega režima, kjer iz vsake kapljice nastane primarno jedro, je velikost kapljice odločilnega pomena za končno velikost zrnca. V primeru, da se ne nahajamo v nadzorovanem kapljičnem režimu, je proces granulacije težje nadzorovati. Prihaja do prekrivanja kapljic pri omočevanju

praškaste zmesi, nastanka večjih granul in hkrati zaradi slabšega razporejanja tekočine za granuliranje do večjega deleža neaglomerirane frakcije (20).

5.4.4 Vpliv mase zmesi praškov

Variacija mase zmesi je za razliko od ostalih poskusov pokazala vpliv na celokupni izkoristek procesa. Ta se je višal s povečanjem mase praškov, ki smo jih granulirali. Rezultat lahko razložimo z izgubami med procesom. Pri manjši napolnjenosti posode je tekočina za granuliranje preko šobe za razprševanje v večji meri omočila stene posode. Pri manjši masi zmesi se je tako na stene lepilo več materiala in dobili smo nižji celokupni izkoristek procesa. Uporabni izkoristek je padal tako z manjšanjem kot z večanjem mase, ki smo jo granulirali. Skupaj z večanjem mase se je daljšal tudi čas granulacije. Daljši kot je bil proces, več mehanske energije smo vnesli, posledično smo dobili večje granule in višji uporabni izkoristek. Pri masah zmesi 650 g in 800 g se je čas granuliranja toliko podaljšal, da smo zmes pregranulirali in posledično dobili večji delež granul večjih od 1000 μm . Predvidevali smo, da bi morali pri masah zmesi nad 500 g povečati hitrost dodajanja tekočine za granuliranje in na ta način skrajšati čas procesa, če bi želeli ohraniti visok uporabni izkoristek. S povečevanjem mase praškov je naraščala velikost zrn. Mešalo pri manjši masi praškov zaradi krajšega časa procesa granulacije ni dovedlo dovolj mehanske energije. Posledično smo dobili slabo zgranuliran produkt in večji delež drobnih prašnih delcev. Pri večji masi smo dobili večji delež granul večjih od 1000 μm . Predvidevali smo, da je zaradi prevelike napolnjenosti posode prišlo do slabšega mešanja zmesi praškov. Posledično se tekočina za granuliranje ni enakomerno porazdelila, kar se je kazalo v širši porazdelitvi velikosti zrn (6). HR in CI sta se z večanjem mase zmesi počasi nižala, kar je kazalo na rahlo izboljšanje pretočnih lastnosti. V nasprotju s tem se je pretočni čas z večanjem mase počasi, a ne pomembno, podaljševal. Boljšo povezanost je bilo opaziti med pretočnim časom in širino porazdelitve velikosti delcev. Ožja kot je bila porazdelitev, krajši je bil pretočni čas. S tem smo razlagali tudi izredno kratek pretočni čas pri 350 g zmesi.

Ugotovili smo, da ima masa zmesi za granuliranje velik vpliv na velikost delcev, širino porazdelitve velikosti ter na uporabni izkoristek. Manjši vpliv ima na pretočne lastnosti, razlogov pa je več. Prvi je, da smo uporabili lij za merjenje pretočnega časa s konstantnim presekom. Tok skozi ožimo postane omejen, ko skozi lij spuščamo čedalje večje delce. Pri granulatih z večjimi zrnci se je pretočni čas daljšal, čeprav sta CI in HR kazala na čedalje

boljše pretočne lastnosti. Drugi razlog se skriva v tem, da smo pretočnost analizirali le na uporabni frakciji, kar je lastnosti končnega granulata glede na celoten produkt precej izboljšalo. Kot tretji razlog pa smo predvideli, da je pretočnost odvisna tudi od same oblike, morfologije in hrapavosti oz. gladkosti delcev, ne le od velikosti in porazdelitve velikosti.

5.4.5 Vpliv časa gnetenja

Čas gnetenja se je pokazal kot pomemben dejavnik, ki močno vpliva na uporabni izkoristek. Ta se je do dveh minut gnetenja rahlo povečeval, nato pa začel strmo padati. Dvig je posledica zmanjševanja deleža drobnih delcev do druge minute gnetenja. Po tem času je začela zaradi dodatne uvedene mehanske energije prevladovati koalescenca že nastalih zrn. S podaljševanjem časa gnetenja je naraščal delež granul večjih od 1000 μm , ki nam je posledično zmanjševal uporabni izkoristek kljub temu, da se je delež drobnih delcev vseskozi rahlo manjšal. Velikosti delcev kažejo zanimivo sliko, saj se je s podaljšanjem gnetenja velikost granul povečevala, kar je bilo razvidno tudi iz grafa d_{50} v odvisnosti od časa gnetenja. Hkrati se je s podaljševanjem časa gnetenja povečevala širina porazdelitve velikosti delcev. Tako smo prišli do podobnih rezultatov kot večina raziskovalcev pred nami (6,20,26,28). HR in CI se s časom gnetenja praktično nista spreminjala, pretočni čas pa se je blago podaljševal s povečevanjem srednje vrednosti velikosti granul. Predvidevali smo, da smo z daljšim časom gnetenja izdelali bolj okrogle in bolj gladke oz. manj hrapave delce. Zaradi tega je bil vpliv na pretočni čas manjši, kot bi lahko sklepali glede na čedalje širšo porazdelitev velikosti (27).

6 Zaključek

Namen raziskovalnega dela je bil na podlagi eksperimentalnega načrta, s pomočjo spreminjanja različnih procesnih parametrov, oceniti eksperimentalni prostor hitro vrtečega granulatorja. Zaradi težav pri začetnih poskusih smo morali najprej optimizirati proces granulacije s spreminjanjem procesnih parametrov in dodajanjem tekočine za granuliranje.

V prvem sklopu smo s serijo treh poskusov pod enakimi procesnimi pogoji dokazali, da je proces granuliranja s hitro vrtečim granulatorjem ponovljiv. Dobili smo nizek uporabni izkoristek, visok delež drobnih praškov in majhne granule z nizko mediano velikosti. Zato smo se odločili za identifikacijo kritičnih procesnih parametrov in optimizacijo procesa.

V drugem sklopu smo izvedli eksperimente vlažne granulacije z variiranjem petih procesnih parametrov (masa praškov, hitrost dodajanja tekočine za granuliranje, hitrost mešala in sekala ter pretok zraka skozi šobo za razprševanje). Ocenili smo vpliv na enake lastnosti končnega granulata kot prej. Na podlagi odzivov na spremembe posameznih procesnih spremenljivk smo v smislu optimizacije procesa zastavili drugo centralno točko, ki pa nam še vedno ni dala zadovoljivih rezultatov. V tretjem sklopu smo optimizacijo procesa zato opravili še na nivoju formulacije; spreminjali smo količino tekočine za granuliranje. Dodatek tekočine je odločilno vplival na lastnosti granulata. Bistveno se je povečal uporabni izkoristek, zmanjšal se je delež neaglomerirane frakcije in povečala mediana velikosti zrn. Tretjo centralno točko smo tako določili pri najustreznejšem razmerju med količino dodane tekočine za granuliranje in maso zmesi praškov, kar odgovarja 140 g oz. 28 ut/ut % dodane vode.

V zadnjem, četrtem sklopu, smo s sistematično načrtovano serijo poskusov ocenili eksperimentalni prostor hitro vrtečega granulatorja. Ovrednotili smo vpliv petih procesnih parametrov: hitrost mešala, hitrost sekala, pretok zraka skozi šobo za razprševanje, masa zmesi in čas gnetenja. Ugotovili smo, da ima proces ne glede na spreminjanje procesnih parametrov relativno visok celokupni izkoristek in da imajo vsi produkti dobre pretočne lastnosti (tako CI/HR kot pretočni čas) ter da jih lahko glede na farmakopejsko klasifikacijo pretočnosti uvrstimo med sprejemljivo in zmerno pretočne zmesi, primerne za tabletiranje. Na uporabni izkoristek procesa najbolj vplivata masa zmesi ter posledično čas procesa granuliranja in čas gnetenja. Na lastnosti granulata sta najmanj vplivala hitrost sekala in pretok zraka skozi šobo za razprševanje. Precej večji vpliv je imela variacija hitrosti mešala, najbolj pa sta na kakovost končnega produkta vplivala masa zmesi za granuliranje in čas gnetenja. Jakost vpliva posameznega procesnega parametra na lastnosti

končnega granulata prikazuje preglednica XXII. Primerjavi med drugim in četrtem sklopom poskusov sta pokazali, da spreminjanje posameznih procesnih parametrov ni enako vplivalo na lastnosti končnega granulata. Ker sta se drugi in četrti sklop razlikovala v hitrosti mešala, smo predvidevali, da so bili poskusi zaradi različne hitrosti mešala izvedeni v različnih granulacijskih režimih (20).

Preglednica XXII: Povzetek vpliva procesnih parametrov na lastnosti granulata.

	hitrost mešala	hitrost sekala	pretok zraka	masa zmesi	čas gnetenja
η_{uporabni}	+	/	/	++	+++
d_{50}	++	+	+	+++	+++
CV	++	/	/	+++	++
HR in CI	+	/	+	/	/
$t_{\text{pretočni}}$	+	/	/	+	+

V preteklosti se je mnogo strokovnih člankov začelo s stavkom: »granulacija je več kot le znanost«. Ti stavki so zdaj iz mode. Vedno več kvantitativnih modelov razumevanja procesa granulacije je na voljo v literaturi (11). To nam pomaga pri razumevanju procesa vlažne granulacije. S premišljenimi postavitvami eksperimentalnih načrtov in vpeljavo razvoja z vgrajeno kakovostjo v proces raziskav na področju granulacije pa lahko že precej bolj natančno napovemo lastnosti končnega produkta in tako z optimizacijo pogojev zagotovimo ustrezno kakovost izdelkov.

7 Literatura

1. Humar M, Obreza A, Šmid – Korbar J. Farmaceutski terminološki slovar. Ljubljana: ZRC SAZU; 2011. p. 91.
2. Parikh DM. Introduction. In: Parikh DM, editor. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2010. p. 1 – 5.
3. Aulton ME, Summers M. Granulation. In: Aulton ME, editor. Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, 2nd ed. Churchill Livingstone; 2002. p. 364 – 378.
4. Augsburger LL, Cantor SL, Hoag SW. Pharmaceutical Granulation Processes, Mechanism, and the Use of Binders. In: Augsburger LL, Hoag SW, editors. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2008. p. 261 – 301.
5. Morris KR, Peck GE, Soh JLP. Dry Granulation. In: Augsburger LL, Hoag SW, editors. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2008. p. 303 – 335.
6. Gokhale R, Trivedi NR. Wet Granulation in Low- and High-Shear Mixers. In: Parikh DM, editor. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2010. p. 183 – 203.
7. Fukumori Y, Ichikawa H. Fluid Bed Processes for Forming Functional Particles. In: Swarbrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. Vol. 6, p. 1773 – 1778.
8. Parikh DM, Jones DM. Batch Fluid Bed Granulation. In: Parikh DM, editor. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2010. p. 204 – 260.
9. Aulton ME. Drying. In: Aulton ME, editor. Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, 2nd ed. Churchill Livingstone; 2002. p. 379 – 396.
10. Ennis BJ. Theory of Granulation: An Engineering Perspective. In: Parikh DM, editor. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2010. p. 6 – 58.

11. Ennis BJ, Hapgood K, Iveson SM, Litster JD. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation process: a review. *Powder Technology* 2001; 117: 3 – 39.
12. Guo Z, Hao Y, Ma M. An investigation on the correlation between drug dissolution properties and the growth behaviour of granules in high shear mixer. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2011; 63: 1548 – 1558.
13. Levin M. Wet Granulation: End-Point determination and Scale-Up. In: Swarbrick J, editor. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. Vol. 6, p. 4078 – 4098.
14. Betz G, Junker-Bürgin P, Leuenberger H. Batch and Continuous Processing in the Production of Pharmaceutical Granules. *Pharmaceutical Development and Technology* 2003; Vol. 8, No. 3: p. 289 – 297.
15. Rodgers S, Simmons JE, Vudathala G. Quality by Design and Process Analytical Technology in Granulation. In: Parikh DM, editor. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2010. p. 617 – 636.
16. Bradley D, Hernandez P, Huang J, Kaul G. A PAT Approach to Improve Process Understanding of High Shear Wet Granulation Through In-Line Particle Measurement Using FBRM C35. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2010; Vol. 99, No. 7: p. 3205 – 3212.
17. Arp Z, Dycus E, O'Grady D, Smith B. Optimization of a High Shear Wet Granulation Process Using Focused Beam Reflectance Measurement and Particle Vision Microscope Technologies. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011; Vol. 100, No. 8: p. 3431 – 3440.
18. Díaz DC, Gildemyn D, Fonteyne M, Vercruysse J. Real-time assessment of critical quality attributes of a continuous granulation process. *Pharmaceutical Development and Technology* 2013; Vol 18, No. 1: p. 85 – 97.
19. Carvajal MT, Macias KA. Advances in Process Controls and End-Point Determination. In: Parikh DM, editor. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2010. p. 567 – 577.

20. Hapgood KP, Litster JD, Michaels JN. Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux. *Powder technology* 2001. Vol. 114: p. 32 – 39.
21. Bajdik J, Baki G, Kleinbudde P, Szent-Királyi Z. Evaluation of the composition of the binder bridges in matrix granules prepared with a small-scale high-shear granulator. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2008. Vol. 48: p. 694 – 701.
22. Badawy SIF, LaMarche K, Narang AS, Subramanian G. Mechanistic basis for the effects of process parameters on quality attributes in high shear wet granulation. *International Journal of Pharmaceutics* 2012. Vol. 439: p. 324 – 333.
23. Natsuyama S, Nishimura T, Terashita K. Optimization of Operating Conditions in a High-Shear Micer Using DEM Model: Determination of Optimal Fill Level. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2002. Vol. 50, No. 12: p. 1550 – 1557.
24. Briens L, Logan R. Investigation of the effect of impeller speed on granules formed using a PMA-1 high shear granulator. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2012. Vol. 38, No. 11: p. 1394 – 1404.
25. Briens L, Logan R. The Effect of the Chopper on Granules from Wet High-Shear Granulation Using a PMA-1 Granulator. *AAPS PharmSciTech* 2011. Vol. 12, No. 4: p. 1358 – 1365.
26. Heng PWS, Ma M, Wang S, Ye G. Investigation of High Shear Wet Granulation Processes Using Different Parameters and Formulations. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2008. Vol. 56, No. 1: p. 22 – 27.
27. Badawy SIF, Gray DB, Hussain MA. A Study on the Effect of Wet Granulation on Microcrystalline Cellulose Particle Structure and Performance. *Pharmaceutical Research* 2006. Vol. 23, No. 3: p. 634 – 640.
28. Chaudhury A, Gao JZ, Pandey P, Tao J. A combined experimental and modeling approach to study the effects of high-shear wet granulation process parameters on granule characteristics. *Pharmaceutical Development and Technology* 2013. Vol. 18, No. 1: p. 210 – 224.
29. Buckley D, Dali M, Li J, Tao L. The Effect of the Physical States of Binders on High-Shear Wet Granulation and Granule Properties: A Mechanistic Approach Toward Understanding High-Shear Wet Granulation Process. Part

- II. Granulation and Granule Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011. Vol. 100, No. 1: p. 294 – 310.
30. Yu LX. Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. *Pharmaceutical Research* 2007. Vol. 25, No. 4: p. 781 – 791.
 31. International Conference on Harmonisation. Q8(R2) Pharmaceutical Development 2009. Step 4.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (dostopano 26. 5. 2013).
 32. Lactose monohydrate. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th ed. 2009. The Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association. p. 364 – 369.
 33. <http://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose/milled/pharmatose-200m.aspx#tab-downloads> (dostopano 5. 6. 2013).
 34. Microcrystalline Cellulose. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th ed. 2009. The Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association.
 35. Povidone. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th ed. 2009. The Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association. p. 581 – 585.
 36. Büchler V. Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals: Povidone, Crospovidone, Copovidone. Springer; 2005. p. 5 – 124.
 37. Feng Y, Shi L, Sun CC. Initial moisture content in raw material can profoundly influence high shear wet granulation process. *International Journal of Pharmaceutics* 2011. Vol. 416: p. 43 – 48.
 38. 2.9.38. Particle Size Distribution Estimation by Analytical Sieving 01/2010:20938. In: *European Pharmacopoeia 7th Edition*. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 313 – 315.
 39. 2.9.35. Powder Finess 07/2008:20935. In: *European Pharmacopoeia 7th Edition*. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 308.

40. Bon C. Statistical Methods. In: Swarbrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. Vol. 6, p. 3483 – 3498.
41. 2.9.16. Flowability 01/2008:20916. In: European Pharmacopoeia 7th Edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 272 – 273.
42. 2.9.34. Bulk Density and Tapped Density of Powders 01/2013:20934. In: European Pharmacopoeia 7th Edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 4797 – 4799.
43. 2.9.36. Powder Flow 01/2010:20936. In: European Pharmacopoeia 7th Edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2010. p. 308 – 311.