

Univerza v Ljubljani
*Fakulteta za **farmacijo***



TINA DRČAR

**Vpliv pogojev granuliranja v hitro vrtečem
mešalniku na stisljivost izdelanih zrn**

**The impact of the granulation conditions in a
high-shear mixer on compaction of produced
granules**

Ljubljana, 2014

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo pod mentorstvom doc. dr. Ilije Ilića, mag. farm.

Najprej se zahvaljujem mentorju doc. dr. Ilija Iliću, mag. farm za vse strokovne nasvete, predloge in popravke pri izdelavi moje magistrske naloge. Zahvala gre tudi članoma komisije, ki sta s predlogi in popravki dopolnila magistrsko nalogo. Hvala tudi vama ati in mami, da sta me podpirala v težkih časih, mi stala ob strani. Brez vaju ne bi pisala teh odstavkov. Hvala bratu Gregu za vso pomoč, ko mi je preprosto zmanjkovalo časa in stari mami za vsa kosila in kavice. Najlepša hvala gre moji sestri Tjaši, ki mi je odprla vrata, da sem končno pričela uresničevati svoje sanje.

Na koncu bi se tudi zahvalila vsem bivšim sodelavcem iz oddelka Antiinfektivi–Genetika, predvsem Gregorju Kopitarju in Štefanu Starčević, da sta se zavzela zame in mi omogočila moje prve začetke.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom doc. dr. Ilije Ilića, mag. farm.

Tina Drčar, l.r.

KAZALO

KAZALO.....	II
KAZALO SLIK.....	IV
KAZALO PREGLEDNIC.....	V
POVZETEK	VI
ABSTRACT	VII
SEZNAM SIMBOLOV IN OKRAJŠAV.....	VIII
1 UVOD	1
1.1 TABLETE	1
1.2 GRANULIRANJE.....	2
1.3 TABLETIRANJE.....	3
1.4 PREUČEVANJE STISLJIVOSTI TABLET.....	5
1.4.1 VPLIV VELIKOSTI IN OBLIKE DELCEV NA STISLJIVOST.....	6
1.4.2 HECKELOV MODEL ZA ŠTUDIJ KOMPRESIBILNOSTI	7
1.4.3 WALKERJEV MODEL ZA ŠTUDIJ KOMPRESIBILNOSTI	9
1.4.4 INDEKS ELASTIČNE RELAKSACIJE.....	10
1.4.5 KOMPAKTIBILNOST	10
1.5 VPOLJEVANJE RAZVOJA Z VGRAJENO KAKOVOSTJO.....	12
1.6 PREGLED PREDHODNIH ŠTUDIJ	14
2 NAČRT DELA.....	16
3 MATERIALI IN METODE.....	18
3.1 MATERIALI	18
3.2 APARATURE	20
3.3 METODE DELA.....	20
3.3.1 VREDNOTENJE ZRNC	20
3.3.2 PRIPRAVA ZMESI ZA TABLETIRANJE.....	22
3.3.3 VREDNOTENJE ZMESI ZA TABLETIRANJE.....	23
3.3.4 TABLETIRANJE	23
3.3.5 VREDNOTENJE TABLET	23
3.3.6 VREDNOTENJE STISLJIVOSTI ZMESI ZA TABLETIRANJE.....	24
4 REZULTATI IN RAZPRAVA	26
4.1 VREDNOTENJE GRANULATOV IN ZMESI ZA TABLETIRANJE	26
4.2 VPLIV SPREMEMBE HITROSTI MEŠALA NA STISLJIVOST TABLET	29
4.2.1 VPLIV HITROSTI MEŠALA NA PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV ZMESI	29
4.2.2 KOMPRESIBILNOST	30

4.2.3	KOMPAKTIBILNOST	31
4.2.4	ELASTIČNOST.....	32
4.3	VPLIV SPREMEMBE HITROSTI SEKALA NA STISLJIVOST TABLET	33
4.3.1	VPLIV HITROSTI SEKALA NA PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV ZMESI	33
4.3.2	KOMPRESIBILNOST	34
4.3.3	KOMPAKTIBILNOST	35
4.3.4	ELASTIČNOST.....	36
4.4	VPLIV SPREMEMBE PRETOKA ZRAKA SKOZI ŠOBO ZA RAZPRŠEVANJE NA STISLJIVOST TABLET.....	37
4.4.1	VPLIV PRETOKA ZRAKA NA PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV ZMESI	37
4.4.2	KOMPRESIBILNOST	38
4.4.3	KOMPAKTIBILNOST	39
4.4.4	ELASTIČNOST.....	40
4.5	VPLIV SPREMEMBE MASE PRAHOV NA STISLJIVOST TABLET	41
4.5.1	VPLIV MASE PRAHOV NA PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV ZMESI.....	41
4.5.2	KOMPRESIBILNOST	42
4.5.3	KOMPAKTIBILNOST	43
4.5.4	ELASTIČNOST.....	45
4.6	VPLIV ČASA GNETENJA NA STISLJIVOST TABLET	46
4.6.1	VPLIV ČASA GNETENJA NA PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV ZMESI	46
4.6.2	KOMPRESIBILNOST	47
4.6.3	KOMPAKTIBILNOST	48
4.6.4	ELASTIČNOST.....	49
5	SKLEP.....	51
6	LITERATURA.....	53

KAZALO SLIK

Slika 1: Vzroki za granuliranje, preprečevanje razmešanja in želen produkt z ozko porazdelitvijo velikosti delcev.....	3
Slika 2: Diagram tabletirnega orodja.....	3
Slika 3: Zaporedja dogodkov, ki sodelujejo pri nastanku tablet.....	4
Slika 4: Shema cikla stiskanja prahov: A. elastična deformacija brez plastične deformacije; B. elastična in plastična deformacija; C. elastična, plastična deformacija in fragmentacija delcev.....	6
Slika 5: Primer Heckelovega profila za laktozo monohidrat (Pharmatose® DCL-11).....	8
Slika 6: Primer Walkerjevega profila za laktozo monohidrat (Pharmatose® DCL-11).	9
Slika 7: Prikaz poškodbe tablet: nastanek kapi ali laminacija tablet.....	10
Slika 8: Primer sigmoidne oblike kompaktilnostnega profila za mikrokristalno celulozo (Avicel® PH-101).	11
Slika 9: Kumulativni graf zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala.....	29
Slika 10: a) <i>levo</i> : Heckelov in b) <i>desno</i> : Walkerjev profil kompresibilnosti zmesi za tabletiranje, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala.	30
Slika 11: Kompaktilnostni profil tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala.	32
Slika 12: Indeks elastične relaksacije tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala.	33
Slika 13: Kumulativni graf zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost sekala....	34
Slika 14: a) <i>levo</i> : Heckelov in b) <i>desno</i> : Walkerjev profil zmesi za tabletiranje, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost sekala.	35
Slika 15: Kompaktilnostni profil tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost sekala.	36
Slika 16: Indeks elastične relaksacije tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost sekala.	37
Slika 17: Kumulativni graf zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali pretok zraka skozi šobo.....	38
Slika 18: a) <i>levo</i> : Heckelov in b) <i>desno</i> : Walkerjev profil zmesi za tabletiranje, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali pretok zraka skozi šobo.	39
Slika 19: Kompaktilnostni profil tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali pretok zraka skozi šobo.....	40
Slika 20: Indeks elastične relaksacije tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali pretok zraka skozi šobo.....	41
Slika 21: Kumulativni graf zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali maso prahov.	42
Slika 22: a) Heckelov in b) Walkerjev profil zmesi za tabletiranje, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali maso prahov.....	43
Slika 23: Kompaktilnostni profil tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali maso prahov.	44
Slika 24: Indeks elastične relaksacije tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali maso prahov.	45
Slika 25: Kumulativni graf zmesi, pri katerih smo preučevali vpliv časa gnetenja med procesom granuliranja.	46
Slika 26: a) Heckelov in b) Walkerjev profil zmesi za tabletiranje, pri katerih smo preučevali vpliv časa gnetenja med procesom granuliranja.	47
Slika 27: Kompaktilnostni profil tablet, pri katerih smo preučevali vpliv uvedbe časa gnetenja med procesom granuliranja.	49
Slika 28: Indeks elastične relaksacije tablet, pri katerih smo preučevali vpliv uvedbe časa gnetenja med procesom granuliranja.	50

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Sestava zmesi za granuliranje.....	18
Preglednica II: Uporabljeni granulati s definiranimi oznakami med eksperimentalnim delom in njihovi procesni parametri okoli predhodno pripravljene IT procesa granuliranja.	19
Preglednica III: Sestava zmesi za tabletiranje.	19
Preglednica IV: Lestvica pretočnih lastnosti glede na vrednosti CI in HR.	22
Preglednica V: Enačbe za preučevanje kompresibilnosti, kompaktibilnosti in elastičnosti zmesi za tabletiranje.	24
Preglednica VI: Rezultati IPS, nasipnih in zbitih gostot, CI, HR in povprečnih pretočnih časov za posamezna uporabljena zrnca in zmesi za tabletiranje.	26
Preglednica VII: Primerjava porazdelitve velikosti delcev (CV) granulatov z zmesmi za tabletiranje.	28
Preglednica VIII: Rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi z oznako M1, M2, M3 in M4.	29
Preglednica IX: Rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi z oznako M1, M2, M3 in M4.	30
Preglednica X: Rezultati mehanskih lastnosti tablet iz zmesi z oznako M1, M2, M3 in M4.	31
Preglednica XI: Rezultati elastičnih lastnosti tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala.	32
Preglednica XII: Rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi z oznako C1, C2, C3 in C4.	33
Preglednica XIII: Rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi z oznako C1, C2, C3 in C4.	34
Preglednica XIV: Rezultati mehanskih lastnosti tablet iz zmesi z oznako C1, C2, C3 in C4.	35
Preglednica XV: Rezultati elastičnih lastnosti tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost sekala.	36
Preglednica XVI: Rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi z oznako A1, A2, A3 in A4.	37
Preglednica XVII: Rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi z oznako A1, A2, A3 in A4.	38
Preglednica XVIII: Rezultati mehanskih lastnosti tablet iz zmesi z oznako A1, A2, A3 in A4.	39
Preglednica XIX: Rezultati elastičnih lastnosti tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali pretok zraka skozi šobo.	40
Preglednica XX: Rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi z oznako W1, W2, W3 in W4.	41
Preglednica XXI: Rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi z oznako W1, W2, W3 in W4.	42
Preglednica XXII: Rezultati mehanskih lastnosti tablet iz zmesi z oznako W1, W2, W3 in W4.	43
Preglednica XXIII: Rezultati elastičnih lastnosti tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali maso prahov.	45
Preglednica XXIV: Rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi z oznako G1, G2, G3 in G4.	46
Preglednica XXV: Rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi z oznako G1, G2, G3 in G4.	47
Preglednica XXVI: Rezultati mehanskih lastnosti tablet iz zmesi z oznako G1, G2, G3 in G4.	48
Preglednica XXVII: Rezultati elastičnih lastnosti tablet, pri katerih smo preučevali vpliv časa gnetenja med procesom granuliranja.	49
Preglednica XXVIII: Predstavitev potencialnih CPP, ki lahko vplivajo na potencialne CQA tablet, ki jih dobimo pri procesu stiskanja zmc.	52

POVZETEK

Namen magistrske naloge je bil ugotoviti vpliv spremembe procesnih parametrov granuliranja na izbrane kakovostne lastnosti izdelanih tablet. Kot vhodne spremenljivke in potencialne kritične procesne parametre (CPP) za proces granuliranja smo vzeli spremembo hitrosti mešala, sekala, pretoka zraka skozi šobo, maso prahov in čas gnetenja. Kot izhodne spremenljivke procesa stiskanja in potencialne kritične kakovostne lastnosti (CQA) izdelanih tablet smo obravnavali parametre stiskanja, kot so Heckelova in Walkerjeva analiza, natezna trdnost in indeks elastične relaksacije (ER).

Tablete smo izdelali iz predhodno pripravljenih zrn z metodo vlažnega granuliranja v hitro vrtečem granulatorju Formatrix 4M8-Trix. Kompresibilnost zmesi za tabletiranje smo preučevali s pomočjo izvenmatrične Heckelove in Walkerjeve analize, kompaktilnost tablet s kompaktilnostnim profilom in elastičnost z ER. Posebno pozornost smo namenili vplivu velikosti in CV zrn na parametre stiskanja.

Ugotovili smo, da s povečanjem hitrosti mešala, mase praškov in časa gnetenja dobimo večja zrnca. Tablete izdelane iz večjih zrn so izkazovale večjo plastičnost, višjo natezno trdnost in manjši delež elastične relaksacije. Le v primeru povečanja časa gnetenja študija stisljivosti ne pokaže vpliva na kompresibilnost zmesi in v primeru povečanja hitrosti mešala še na elastičnost tablet. Z variiranjem hitrosti sekala in pretoka zraka skozi šobo ne vplivamo na velikost izdelanih zrn in ne vplivamo na stisljivost, zato ta procesna parametra lahko obravnavamo kot nekritična. Vendar je za razliko od spremembe hitrosti sekala, pri spremembi pretoka zraka študija stisljivosti pokazala vpliv na kompaktilnost in elastičnost tablet. Pri večjih pretokih zraka skozi šobo, smo izdelali tablete manjše natezne trdnosti in z manjšim deležem elastične relaksacije tablet.

Magistrska naloga je na podlagi zgornjih trditev na splošno pokazala, da se večja zrnca obnašajo bolj plastično in iz njih izdelamo tablete z večjo natezno trdnostjo in elastičnostjo. Z vpeljavo koncepta QbD smo pokazali, da je smiselno povezovati vhodne procesne parametre granuliranja s procesom stiskanja in kakovostjo izdelanih tablet, saj obstaja pomemben medsebojni vpliv.

ABSTRACT

The purpose of this Master's thesis was to determine the impact of granulation process parameters on the selected quality properties of manufactured tablets. As input variables of process parameters and potential critical process parameters (CPPs) for the granulation process mixer and chopper speed, air flow, powder mass and kneading time was taken into consideration. As output variables of compaction and potential critical quality attributes (CQAs) of produced tablets we considered different compaction parameters, such as Heckel and Walker analysis, tensile strength and elastic recovery index (ER).

The tablets were produced from previously prepared granules by the method of wet granulation in a high shear granulator Formatrix 4M8-Trix. The compressibility of tableting mixtures was studied using out-die Heckel and Walker analysis, tablet compatibility with compatibility profiles and elasticity with ER. Particular attention was devoted to the investigation of influence of granule size and size distribution on compression parameters.

By increasing the mixer speed, weight of the powder and kneading time, we produced larger granules, which showed higher plasticity, higher tensile strength and index of elastic relaxation. Only in the case of varying the kneading time, compressibility was not affected and in the case of varying the mixer speed until the elasticity was not affected.. The variation chopper speed and air flow did not influence the size of the produced granules nor did it influence the compaction parameters, therefore we can consider these two process parameters as non-critical. In contrast, the change air flow showed effect on compatibility and the elasticity of tableting mixture. With higher air flow, tablets with lower tensile strength and elastic relaxation were produced.

A general conclusion of the Master's thesis based on our results showed that the larger granules behave more plastically and enable production of tablets with higher tensile strength and elasticity. With the introduction of QbD concept, we have shown the input process parameters of granulation process influences the compression and the quality of manufactured tablets.

SEZNAM SIMBOLOV IN OKRAJŠAV

A – presečišče z y-osjo Heckelovega diagrama

CI – Carrov indeks

C_p – naklon kompaktilnostnega profila

CV – koeficient variacije porazdelitve velikosti delcev

CMA – kritične lastnosti snovi (ang.: »Critical material attributes«)

CPP – kritični procesni parametri (ang.: »Critical process parameter«)

CQA – kritične lastnosti kakovosti (ang.: »Critical quality attribute«)

D – relativna gostota tablete

d – premer tablete

d_{50} (d_{16} , d_{84}) – premer delca, pri katerem je 50 % (16 %, 84 %) delcev manjših od te vrednosti

def_{zg} – deformacija zgornjega pečata

def_{sp} – deformacija spodnjega pečata

DOE – eksperimentalni načrt (ang.: »Design of experiments«)

DS – eksperimentalni prostor (ang.: »Design space«)

ER – indeks elastične relaksacije

FO – farmacevtska oblika

F_{zg} – največja sila na zgornjem pečatu

F_{sp} – največja sila na spodnjem pečatu

h – debelina tablete

h_o – debelina tablete izven matrice

h_p – debelina tablete v matrici

H – trdnost tablete

HR – Hausnerjevo razmerje

ICH – Mednarodna konferenca za harmonizacijo (ang.: »International Conference on Harmonization«)

IPS – izguba vlage pri sušenju (»Loss on Drying«)

IT – izhodiščna točka

k – Heckelov koeficient (naklon linearnega dela)

m – natehta vzorca

N – naklon profila indeksa elastične relaksacije

P – tlak stiskanja

P_y – mejni tlak plastične deformacije (angl. »yield pressure«)

R^2 – Pearsonov koeficient korelacije

$S_{\text{pečat}}$ – površina pečata

V_{nasipni} – nasipni volumen

V_{zbiti} – zbiti volumen

V' – specifični volumen tablete

V'_{sp} – specifični volumen tablete pri tlaku 1 MPa

V_{tab} – prostornina tablete

w' – Walkerjev koeficient (naklon linearnega dela)

ZU – zdravilna učinkovina

ε – poroznost

ρ_{prava} – prava gostota (angl. »true density«)

ρ_{nasipna} – naspina gostota prahov (angl. »bulk density«)

ρ_{zbita} – zbita gostota prahov (angl. »apped density«)

ρ_{tab} – gostota tablete

σ_t – natezna trdnost tablete

QbD – razvoj z vgrajeno kakovostjo (ang.: »Quality by Design«)

QTPP – kakovost ciljnih profilov izdelkov (ang.: »Quality target product profile«)

x_{zg} – odmik zgornjega pečata

x_{sg} – odmik spodnjega pečata

1 UVOD

Peroralne farmacevtske oblike (FO) so najpogostejša oblika zdravil. Dandanes se kot trdne FO najpogostejše uporabljajo tablete različnih vrst (1). Zaradi enostavne izdelave, natančnega odmerjanja, zelenega načina dostave zdravila, nizkih stroškov izdelave, nizke vsebnosti vlage, primernosti rokovanja z njimi, dobre sprejemljivosti s strani bolnika ter dobre fizikalne in kemijske stabilnosti so najpogostejše uporabljena FO in predstavljajo 70–80 % vseh FO (2, 3).

1.1 TABLETE

Tablete so trdne FO, ki vsebujejo enkratni odmerek ene ali več zdravilnih učinkovin (ZU). Običajno jih izdelamo s stiskanjem enovitih prostornin delcev ali agregatov delcev pripravljenih z granuliranjem ali z drugimi primernimi tehnikami izdelave, in sicer z iztiskanjem oz. ekstrudiranjem, z brizganjem ali z liofilizacijo. Namenjene so peroralni uporabi. Nekatere zaužijemo cele, druge prej prežvečimo, raztopimo ali dispergiramo v vodi, nekatere pa zadržimo v ustih toliko časa, da FO razpade (npr. orodisperzibilne tablete). Delci so običajno sestavljeni iz ene ali več ZU s pomožnimi snovmi ali brez njih, kot so polnila, veziva, razgrajevala, drsila, maziva, površinsko aktivne snovi, dovoljena barvila ter korigensi vonja in okusa. Tablete so običajno pravilni okrogli trdni valji, katerih spodnja in zgornja površina je ravna ali izbočena, robova pa sta lahko prirezana. Lahko imajo črte ali razdelilne zareze, simbole ali druge oznake. Lahko so tudi filmsko obložene (4).

Razlikujemo več vrst tablet za peroralno uporabo, in sicer neobložene tablete, obložene tablete, šumeče tablete, tablete za peroralne raztopine, tablete za peroralne suspenzije, orodisperzibilne tablete, gastrozistentne tablete, tablete s prirejenim sproščanjem, tablete za uporabo v ustih in peroralne liofilizate (4).

Najenostavnejša metoda za tabletiranje je direktno stiskanje prahov, pri kateri ZU in pomožne snovi zmešamo in nastalo suho zmes stisnemo v tableto (2, 5, 6). Prednosti direktnega tabletiranja pred vlažnim in suhim granuliranjem je v tem, da skrajša proces izdelave in njegove stroške ter je še posebej primerna metoda za ZU, ki so občutljive na

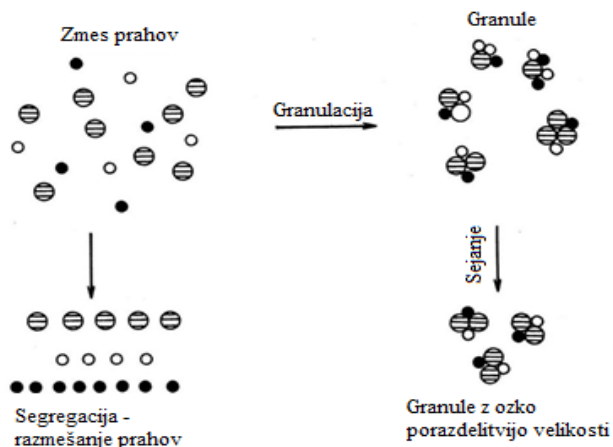
temperaturo in vlago (2, 3). Vendar pa je za direktno tabletiranje primernih manj kot 20 % ZU (7), zato večinoma prašne delce predhodno obdelamo s postopkom granuliranja, saj imajo nastala zrnca ponavadi boljše pretočne lastnosti in stisljivost, kot neobdelana zmes prahov (8).

1.2 GRANULIRANJE

Granuliranje je proces združevanja delcev, pri katerem se osnovni praškasti delci povezujejo v večje obstojne agregate, imenovane zrnca, v katerih lahko še vedno prepoznamo osnovne delce. Delci so navadno velikostnega razreda med 0,2 in 0,5 mm. Kadar zrnca uporabimo kot samostojno FO, želimo izdelati večja zrnca, ki imajo razpon velikostnega razreda med 0,2 in 4,0 mm, odvisno od njihove nadaljnje uporabe. Veliko pogosteje kot za pripravo samostojne FO izdelamo zrnca kot vmesno stopnjo pri izdelavi tablet ali kapsul (9). Poznamo tri različne metode granulacije, in sicer: vlažno, suho granuliranje in granuliranje s talinami (10).

Razlogi za izvedbo postopka granuliranja so naslednji (9):

- *Izboljšati želimo pretočne lastnosti mešanice prahov.* Veliko prahov ima zaradi majhne velikosti delcev, njihove nepravilne oblike ali površinskih lastnosti slabo pretočnost. Zaradi tega lahko pri tabletiranju pride do neenakomerne napolnjenosti matrične vdolbine. Posledica je večja variabilnost mase in posledično variabilnost odmerka ZU v izdelanih tabletah.
- *Izboljšati želimo stisljivost mešanice prahov.* Nekateri praški so slabo stisljivi, tudi kadar so v mešanico vključena kompaktibilna suha veziva. Zrnca so praviloma boljše stisljiva kot mešanice prahov, čeprav imajo enako sestavo.
- *Preprečiti želimo segregacijo sestavin v mešanici prahov.* Segregacija ali razslojevanje je posledica razlik v velikosti, gostoti ali obliki delcev mešanice komponent. Pri pojavu segregacije obstaja nevarnost, da ZU v končnem produktu ne bo enakomerno porazdeljena, saj nam takrat masa ali vsebnost ZU v FO precej variira. Ker se manjši delci in/ali gostejši delci zbirajo na dnu posode, nad njimi pa veliki in/ali manj gosti delci, dobimo na začetku serije prevelik odmerek, na koncu pa premajhnega (slika 1).

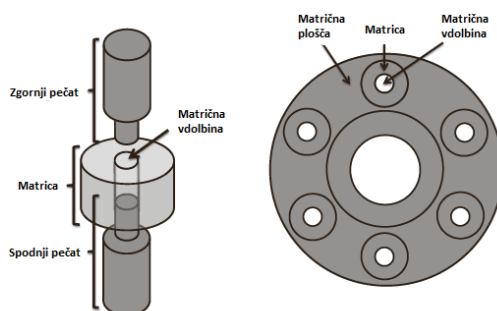


Slika 1: Vzroki za granuliranje, preprečevanje razmešanja in želen produkt z ozko porazdelitvijo velikosti delcev (9).

- Drugi razlogi. S procesom granuliranja zmanjšamo prašenje. Higroskopni praški lahko pri shranjevanju tvorijo pogačo, kar lahko zmanjšamo z granuliranjem, saj zrnca zaradi svoje velikosti absorbirajo manj vlage. Zrnca, ki so gostejše od osnovnih praškastih delcev, zasedejo manjši volumen in so tako primernejše za shranjevanje in skladiščenje – povečamo nasipno gostoto izdelka.

1.3 TABLETIRANJE

Za izdelavo tablet ločimo dve vrsti tabletirk in sicer tiste z enim kompletom tabletirnega orodja, t.i. tabletirka na udarec oz. ekscenter in tiste z večimi kompleti tabletirnega orodja, t.i. rotirke. Obe vrsti tabletirk delujeta po istem principu, gre za stiskanje zmesi prahov ali zrnec v matrici med dvema pečatom z uporabo mehanske sile. Matrica in en par pečatov imenujemo komplet tabletirnega orodja (11) (slika 2).



Slika 2: Diagram tabletirnega orodja (12).

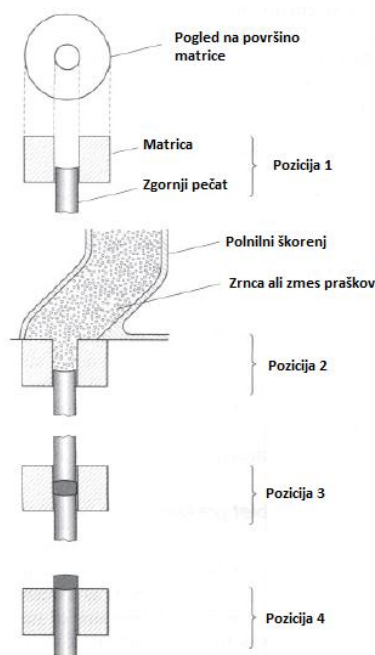
Ne glede na vrsto tabletirke, s katero stiskamo tablete, razdelimo proces na tri faze: polnjenje, stiskanje in izmet tablete (1, 8):

Polnjenje: Zmes za tabletiranje se zaradi sile teže ali potiskanja vetrnic pomika navzdol po polnilnem čolničku preko matrične plošče v matrično vdolbino. Med polnjenjem matrične vdolbine se spodnji pečat nahaja v najnižjem položaju, zgornji pečat pa se nahaja izven matrice (slika 3, pozicija 1 in 2). Volumen polnjenja se določi z globino na katero se spodnji pečat spusti v matrici, kar posledično nadzoruje maso izdelanih tablet. Pomembno je enakomerno polnjenje matrice, saj če se med vsakim polnjenjem volumen spreminja, se posledično spreminja masa tablet in vsebnost ZU v tableti. Zato mora imeti zmes za tabletiranje dobre pretočne lastnosti (1, 8).

Stiskanje tablete: Zgornji pečat se spusti v matrico in skupaj s spodnjim pečatom ali brez njega stisne praške v tableto. Med stiskanjem spodnji pečat miruje (pri ekscentričnih tabletirkah) ali pa se giblje (pri rotirkah) (slika 3, pozicija 3) (1). Ko so delci dovolj blizu, interpartikularne sile povzročijo, da se delci povežejo in tvorijo tableto (8).

Izmet tablete: Po dosegu maksimalne sile stiskanja, se zgornji pečat odmakne in pri tem odstrani silo, ki deluje na tableto. Nato pride do dviga spodnjega pečata, ki pri tem potiska tableto na višino matrične plošče (slika 3, pozicija 4). Za tem tableto polnilni čolniček odstrani v vodilo za ločevanje tablet in ponovno napolni matrično vdolbino (1, 8).

Da delce uspešno stisnemo v tableto, morajo imeti dve bistveni lastnosti, in sicer: dobre pretočne lastnosti in stisljivost. Če delci nimajo teh lastnosti, jim dodajamo eno ali več pomožnih snovi za izboljšanje teh lastnosti (8).



Slika 3: Zaporedja dogodkov, ki sodelujejo pri nastanku tablet (13).

1.4 PREUČEVANJE STISLJIVOSTI TABLET

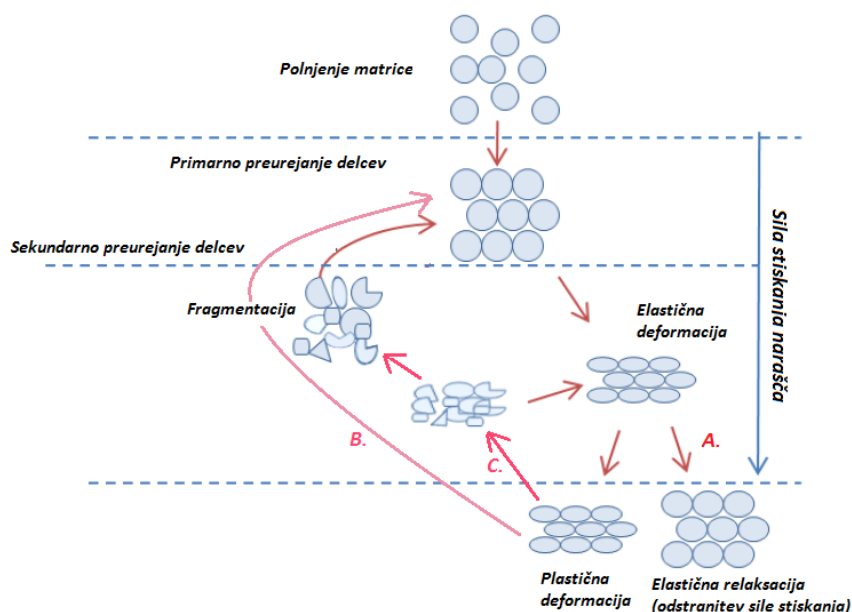
Stisljivost farmacevtskih praškov opišemo z dvema izrazoma: s *kompresibilnostjo* in *kompaktibilnostjo*. Kompresibilnost opisujemo kot sposobnost praškov, da zmanjšajo svojo poroznost ali volumen pod tlakom in jo lahko smatramo kot sposobnost deformacije delcev pod tlakom. Med stiskanjem pride do izpodrivanja plinaste faze (zraka) in delci so bližje drug drugemu. Interpartikularne vezi so med stiskanjem vedno močnejše in preoblikujejo praške v kompakt. Ta pojav imenujemo kompaktibilnost, ki je sposobnost praškov da tvorijo mehansko močne kompakte ob povečevanju tlaka stiskanja (14, 15, 16, 17).

Cikel stiskanja praškov prikazuje slika 4. Gre za štiristopenjski model, pri katerem procesi potekajo zaporedno (17):

- začetno preurejanje delcev,
- elastična deformacija,
- plastična deformacija in
- fragmentacija delcev.

Po nasutju delcev v matrično vdolbino se pri nizkem tlaku stiskanja delci sprva preuredijo, kar ima za posledico tesnejšo strukturo in zmanjšano poroznost. Manjši delci se prerazporejajo v prazne prostore med večjimi, pri čemer se povečuje gostota zmesi v matrični vdolbini. Ko je dosežena določena sila stiskanja, trenje med delci prepreči nadaljnjo gibanje in preurejanje delcev. Ko tlak preseže mejni tlak elastičnosti, se prične elastična deformacija, ko pa preseže mejni tlak plastičnosti, pa nastopi plastična deformacija. Medtem, ko je elastična deformacija reverzibilna, je plastična ireverzibilna. Če sila stiskanja še narašča, se delci lomijo oz. fragmentirajo. To pomeni, da se delci zdrobijo na več manjših delcev, kar nato lahko privede do sekundarnega preurejanja delcev. Fragmenti delcev lahko nato najdejo nove položaje med delci, ki še dodatno zmanjšajo volumen delcev. Ko se tlak poveča, lahko manjši delci ponovno tvorijo plastično in/ali elastično deformacijo. Tako lahko en sam delec med stiskanjem opravi ponovni cikel deformacije (1, 17, 18).

V fazi dekompresije, po odstranitvi sile stiskanja oziroma po izmetu tablete, se elastični delci povrnejo v prvotno stanje, kar imenujemo elastična relaksacija (slika 4) (12).



Slika 4: Shema cikla stiskanja prahov: A. elastična deformacija brez plastične deformacije; B. elastična in plastična deformacija; C. elastična, plastična deformacija in fragmentacija delcev (17).

Plastična deformacija in fragmentacija delcev povečata število razpoložljivih površin za vezavo in s tem tvorbo močnejših vezi, kar ima pozitiven učinek na trdnost tablet. Elastična deformacija delcev lahko povzroči pretrganje vezi po odstranitvi sile stiskanja in tako ima negativen učinek na trdnost tablet (17).

1.4.1 VPLIV VELIKOSTI IN OBLIKE DELCEV NA STISLJIVOST

Velikost in oblika delcev imata velik vpliv na stisljivost zmesi za tabletiranje, tako na kompresibilnost kot na kompaktilnost, saj njihova velikost in oblika narekuje način zgoščevanja delcev med stiskanjem tablet, njihova specifična površina pa jakost vezi med njimi (19). Delci s širšo porazdelitvijo velikosti se zgoščujejo intenzivneje kot delci z ožjo porazdelitvijo velikosti (20).

Znano je, da majhni delci tvorijo močnejše kompakte, saj imajo zaradi velike specifične površine več razpoložljivih kontaktnih točk za vezavo (17). Po drugi strani pa imajo tablete izdelane iz večjih delcev zaradi fragmentacije višjo natezno trdnost, kakor tablete izdelane iz manjših delcev (21).

Delcem, ki so bolj pravilne oblike, se med stiskanjem kompaktilnost bolj poveča, kakor delcem nepravilnih oblik, kar pa velja bolj za plastično deformabilne snovi (17).

Kot je razvidno iz literature, so bili razviti številni modeli, ki temeljijo na razumevanju procesa stiskanja prahov in iz katerih je mogoče pridobiti parametre stiskanja, ki odražajo dejanske lastnosti materiala (17). Med najbolj pogosto rabljene spadata Heckelov in Walkerjev model.

1.4.2 HECKELOV MODEL ZA ŠTUDIJO KOMPRESIBILNOSTI

Heckelov model (enačba 1) je od leta 1961 najbolj znana in v farmaciji najpogosteje uporabljena metoda določanja kompresibilnosti, ki temelji na mehanizmu zmanjševanja poroznosti praškov pod vplivom tlaka stiskanja. Model je osnovan na predpostavki, da stiskanje praškov sledi kinetiki 1. reda oz. na uporabi naravnega logaritma poroznosti tablet v odvisnosti tlaka stiskanja (17, 22, 23, 24).

$$-\ln \varepsilon = \ln \left(\frac{1}{1-D} \right) = k \cdot P + A \quad (\text{enačba 1})$$

Kjer je k Heckelov koeficient, pridobljen iz naklona premice; A konstanta, ki predstavlja presečišče z y -osjo; D relativna gostota (razmerje med navidezno in pravo gostoto) pri tlaku stiskanja P ; ε poroznost $(1 - D)$.

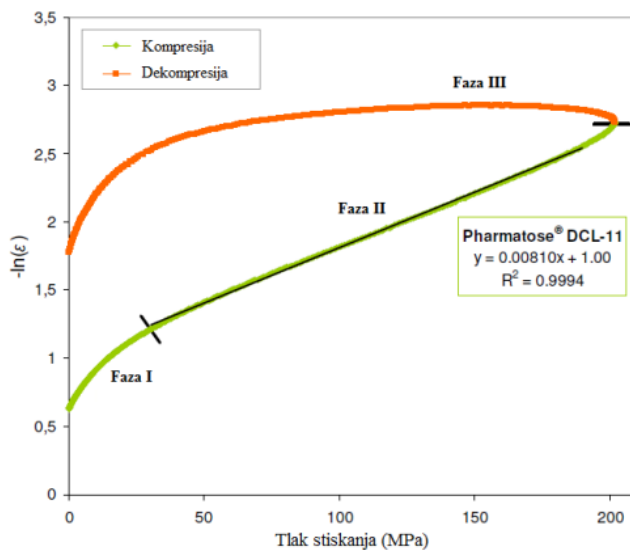
Recipročna vrednost naklona k predstavlja mejni tlak plastične deformacije (P_y) (enačba 2).

$$P_y = \frac{1}{k} \quad (\text{enačba 2})$$

P_y predstavlja najmanjši tlak, pri katerem se začne plastična deformacija delcev med stiskanjem (1, 17). Heckelova enačba se uporablja kot sredstvo za oceno plastičnosti. Višja kot je vrednost k oz. nižja kot je vrednost P_y , bolj izrazita je plastična deformacija. Materiali, ki so razmeroma mehki oz. visoko plastični imajo nizek P_y in se večinoma deformirajo s plastično deformacijo. Nasprotno, materiali z visokimi vrednostmi P_y so običajno nizko plastično deformabilni in predvsem podvrženi lomljenju delcev. Trdi in krhki materiali so na splošno slabše stisljivi kot mehki materiali (19, 24).

Ločimo lahko tri različne faze Heckel-ovega profila prikazanega na sliki 5. Vsaka faza pojasni mehanizem stiskanja, ki prevladuje v tem območju Heckelovega profila (17).

Faza I: kaže začetno ukrivljenost profila, ki je lahko posledica preurejanja delcev med stiskanjem ali zaradi začetne fragmentacije večjih delcev (npr. zrn) (17). *Faza II:* linearni del profila pri vmesnih tlakih stiskanja kaže stopnjo plastične deformacije proučevane snovi (1, 17). Krivulja v fazi II je linearna za snovi, ki se obnašajo plastično. Stopnjo plastičnosti snovi odraža recipročna vrednost naklona k oziroma P_y (18, 25). *Faza III:* V fazi dekompresije oz. po končani fazi stiskanja tablet profil ponovno odstopa od linearnega dela in prikazuje elastično relaksacijo snovi (1, 14, 17, 18, 25).



Slika 5: Primer Heckelovega profila za laktozo monohidrat (Pharmatose® DCL-11) (14).

Heckelovo analizo lahko praktično izvedemo na dva načina, in sicer z izvenmatrično metodo (angl. »out-die« metoda) in znotrajmatrično metodo (angl. »in-die« metoda) (25, 26).

Izvenmatrična metoda opredeljuje poroznost tablet stisnjenih pri različnih tlakih stiskanja po njihovem izmetu iz matrične vdolbine. Na osnovi izmerjenega premera, debeline in mase tablete lahko izračunamo relativno gostoto tablete ter poroznost. Metoda je dolgotrajna, saj je potrebno za analizo izdelati večje število tablet pri različnih tlakih stiskanja. Slabost metode je, da v Heckelovem diagramu dobimo eno točko za vsako tableto in ne celotnega profila. Torej je potrebno za izdelavo celotnega profila stisniti večje število tablet pri različnih tlakih stiskanja (25, 26).

Znotrajmatrično metoda izvedemo s pomočjo senzorjev na tabletirki in spremljamo višino praškastega stolpca v matrični vdolbini v odvisnosti od tlaka stiskanja v zelo kratkih

časovnih intervalih (milisekunde). Tako dobimo iz ene tablete celoten Heckelov profil stiskanja. Metoda je bistveno hitrejša in enostavnejša v primerjavi z izvenmatrično metodo, vendar pa ne upošteva vpliva elastične relaksacije po izmetu tablete in zato daje slabšo oceno plastičnosti (25, 26).

1.4.3 WALKERJEV MODEL ZA ŠTUDIJ KOMPRESIBILNOSTI

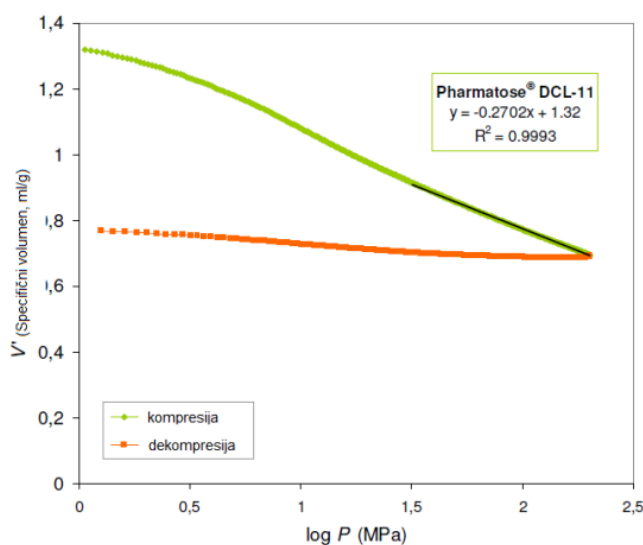
V zadnjih letih je modificiran Walker-jev model prejel več pozornosti z vidika proučevanja stisljivosti farmacevtskih snovi. Walkerjev model prikazuje odvisnost specifičnega volumna tablete v odvisnosti od logaritma tlaka stiskanja (enačba 3):

$$V' = w' \cdot \log P + V_{sp}' \quad (\text{enačba 3})$$

kjer je V' specifični volumen tablete, izračunan iz debeline in premera tablete, w' je Walkerjev koeficient, V_{sp}' pa je specifični volumen pri tlaku 1 MPa (14, 24, 27).

Walkerjev koeficient oz. w' predstavlja naklon linearne regresije. Absolutna vrednost pomnožena s 100 se uporablja kot merilo kompresibilnosti oz. plastičnosti, podobno kot Heckelov koeficient oz. k . Na ta način w' izraža zmanjševanje volumna v odstotkih ob povečanju tlaka stiskanja za 10-krat. Materiali z višjimi vrednostmi koeficienta w' se štejejo za bolj stisljive, saj se njihov volumen zmanjšuje hitreje s povečanjem tlaka stiskanja v primerjavi z materiali z nižjo w' vrednostjo (14).

Primer Walkerjevega profila je prikazan na sliki 6 (14).



Slika 6: Primer Walkerjevega profila za laktozo monohidrat (Pharmatose® DCL-11) (14).

1.4.4 INDEKS ELASTIČNE RELAKSACIJE

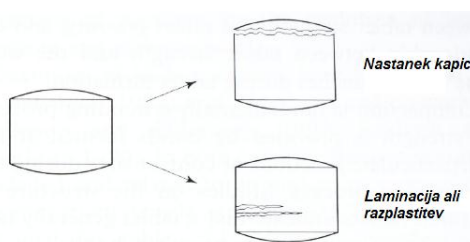
Po končanem procesu stiskanja nastopi faza dekompresije v kateri se zgornji pečat odmika od tablete a je še vedno v kontaktu z njo in je prisotna toliko časa, dokler zgornji pečat ne preneha delovati na tableto (28, 29). Po prenehanju delovanja sile zgornjega pečata se pojavi elastična relaksacija tablete kot posledica elastične deformacije in s tem povezane napetosti, ki se je med stiskanjem vzpostavila v snovi. Ko se zgornji pečat odmakne se relaksacija zgodi predvsem v aksialni smeri. Po izmetu tablete iz matrične vdolbine pa tudi v radialni smeri, pri čemer le-ta predstavlja 2–3 % celotne relaksacije tablete (26, 29).

Indeks elastične relaksacije se uporablja kot merilo elastične relaksacije snovi pod tlakom (enačba 4):

$$ER = \frac{h_o - h_p}{h_p} \times 100\% \quad (\text{enačba 4})$$

kjer je *ER* indeks elastične relaksacije (%), *h_p* debelina tablete v matrici med največjo obremenitvijo (mm), *h_o* pa debelina tablete določen čas po izmetu iz matrice (mm) (30, 31).

Pri snoveh z izrazito elastično relaksacijo lahko pride do pretrganja vezi med delci in posledično do zmanjšanja trdnosti tablet ali celo do poškodbe tablet (razplastitve oz. laminacije ali nastanka kapic) (26), kar prikazuje slika 7.



Slika 7: Prikaz poškodbe tablet: nastanek kapic ali laminacija tablet (1).

1.4.5 KOMPAKTIBILNOST

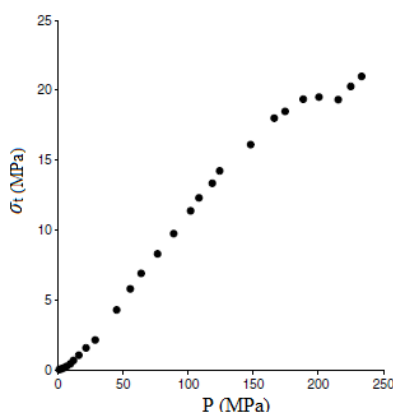
Trdnost se določi kot sila, ki je potrebna, da tableta počí (8, 16). Tablete morajo imeti zadostno mehansko trdnost, da so odporne proti razpadu ali zlomu med rokovanjem in pakiranjem. Le-ta je odvisna od trdnosti pa tudi od dimenzij tablete (premera in debeline) pri določenem tlaku stiskanja. Običajno jo predstavljamo kot natezno trdnost tablet (σ_t) (enačba 5), ki velja le za ravne in okrogle tablete:

$$\sigma_t = \frac{2 \cdot H}{(\pi \cdot d \cdot h)} \quad (\text{enačba 5})$$

kjer je H trdnost tablete, d premer tablete, h debelina tablete (14, 32).

Za kvantifikacijo kompaktilnosti obstaja več različnih načinov. Najenostavnejši način je enotočkovna ocena, pri kateri določimo minimalni tlak stiskanja, ki je potreben za nastanek tablete ustrezne natezne trdnosti. Drugi način je, da izračunamo σ_t pri danem P ali poroznosti (ε). Ker med tabletiranjem ε ne moremo izmeriti direktno, je enostavneje prikazati odvisnost natezne trdnosti od tlaka stiskanja. To razmerje prikazujemo na diagramu, ki ga imenujemo kompaktilnostni profil in ima sigmoidno obliko. Najbolj pomemben je linearni del profila, saj prikazuje naraščanje σ_t v odvisnosti od tlaka stiskanja, zato iz naklona krivulje (σ_t v odvisnosti od tlaka P), kar označujemo s C_p , dobimo podatek o kompaktilnosti preučevane snovi. Naklon linearnega dela krivulje omogoča tudi primerjavo mehanske trdnosti različnih snovi. Višje vrednosti C_p pomenijo, da tablete kažejo večjo mehansko trdnost oz. kompaktilnost (14).

Na sliki 8 je prikazan primer sigmoidne oblike kompaktilnostnega profila za mikrokristalno celulozo, ki je pri srednjih tlakih izrazito linearen, vendar postane pri visokih tlakih stiskanja nelinearen, zaradi težnje po laminaciji. Pri nizkih tlakih stiskanja ni jasno videti spodnje mejne vrednosti za nastanek tablet, kar kaže, da je težko določiti minimalni tlak stiskanja oz. kritični tlak stiskanja (16).



Slika 8: Primer sigmoidne oblike kompaktilnostnega profila za mikrokristalno celulozo (Avicel® PH-101) (16).

Med stiskanjem prahov se površine delcev zbližajo in povežejo s interpartikularnimi vezmi, kot so privlačne medmolekulske sile, snovni mostički in mehansko zagodenje. Tvorba vezi med stiskanjem je pomembna za tvorbo tablete zadostne trdnosti. Večje, ko je število vezi in višja kot je moč vezi, večja je trdnost tablet (17).

1.5 VPELJEVANJE RAZVOJA Z VGRAJENO KAKOVOSTJO

Za oceno robustnosti in izboljšanje kakovosti izdelanih trdnih farmacevtskih oblik, se poslužujemo uporabe razvoja z vgrajeno kakovostjo (angl.: »Quality by Design«–QbD) (33). QbD je sistematični, znanstveni pristop k razvoju, ki se začne z vnaprej določenimi cilji in poudarja razumevanje lastnosti izdelka, procesov ter temelji na oceni tveganja, zanesljivih znanstveno dokazanih dejstvih in obvladovanja tveganj kakovosti (34, 35, 36). Princip QbD so definirali na Mednarodni konferenci za harmonizacijo (angl.: »International Conference on Harmonization«–ICH) in ga navedli v smernicah ICH Q8, Q9 in Q10. Slednje definirajo farmacevtsko regulativo (33, 36). Z QbD pristopom lahko bolj sistematično pristopimo k razvoju produkta. Sistematični pristop lahko v celotnem življenjskem ciklu produkta vključuje predhodno znanje, rezultate študij pridobljenih z eksperimenti, uporabo upravljanja tveganj kakovosti in uporaba znanja presojevalca in tako pospeši doseganje želene kakovosti produkta ter lažji regulatorni pristop podjetij (36). QbD nam pomaga poiskati, identificirati in kvantificirati vse lastnosti, ki bistveno vplivajo na kakovost končnega izdelka. Med te lastnosti uvrščamo fizikalno-kemijske lastnosti snovi, ki vstopajo v procese, procesne spremenljivke in formulacijske značilnosti izdelka. Med proučevanimi lastnostmi ločimo tiste, ki imajo majhen vpliv in tiste, ki imajo velik vpliv na kakovost, slednje imenujemo kritične lastnosti. Tako lahko pri konstantni sestavi izdelka govorimo predvsem o vplivu dveh lastnosti na kakovost končnih izdelkov in sicer kritične lastnosti snovi (ang.: »Critical material attributes«–CMA) in kritične procesne parametre (ang.: »Critical process parameters«–CPP). CMA so lastnosti vhodnih materialov, surovin, pomožnih snovi, embalažni materiali itd. CPP so procesne vstopne spremenljivke, ki imajo direkten in signifikanten vpliv na kritične lastnosti kakovosti, kadar jih spreminjamo znotraj določenega območja obratovanja (35, 37, 38, 39).

Med CMA običajno štejemo fizikalno-kemijske lastnosti bodisi ZU ali pomožne snovi. Npr. pri oblikah s podaljšanim sproščanjem na profil sproščanja bistveno vpliva molska masa uporabljenega polimera, zato le-to štejemo kot kritično lastnost te pomožne snovi.

Velikost delcev ZU pogosto pomembno vpliva na profil sproščanja predvsem pri slabo topnih ZU in je v takšnih primerih CMA. Med CPP pa štejemo tiste spremenljivke, ki jih v procesu lahko variiramo in bistveno spremenijo spremljano lastnost izdelka. Npr. če pri granuliranju v hitro vrtečem mešalniku hitrost mešala bistveno spremeni velikost in CV izdelanih zrn, le-ta procesni parameter štejemo med kritičen (36, 37).

Kot izhodne spremenljivke po pristopu QbD štejemo kritične lastnosti kakovosti (angl.: »Critical quality attributes«–CQA) in jih definiramo kot fizikalne, kemijske, biološke ali mikrobiološke lastnosti, ki morajo biti v ustreznem mejnem območju, da se zagotovi ustrezna kakovost izdelka (35, 37, 38, 39). Pri tem je potrebno poudariti, da niso vse lastnosti kakovosti kritične. Dokument, ki vnaprej definira kakovost izdelka imenujemo kakovostni profil ciljnega izdelka (angl.: »Quality target product profile«–QTPP). QTPP je povzetek glavnih kvalitativnih značilnosti izdelka, ki naj bi ob upoštevanju varnosti in učinkovitosti zagotavljal želeno kakovost v skladu s specifikacijo produkta. Le-ta vsebuje tako kritične kot nekritične lastnosti kakovosti. Posebni poudarek je na kritičnih lastnostih kakovosti, katere po konceptu QbD moramo proučiti. Vzpostaviti moramo povezave med kritičnimi vhodnimi parametri, ki vplivajo na kakovost, torej CMA in CPP na vsako od kritičnih izhodnih spremenljivk, torej CQA. Na ta način vzpostavimo lahko modele, iz katerih lahko razberemo, kako spreminjanje vhodnih spremenljivk vpliva na kakovost končnega izdelka. Razvoj z vgrajeno kakovostjo (QbD) torej zahteva v razvojni fazi izdelka veliko število poskusov za vzpostavitev zgoraj omenjenih relacij. Vendar po drugi strani omogoča fleksibilen in robusten proizvodni proces, ki je lahko prilagodljiv in je sposoben zagotavljati kakovosten produkt. Velika prednost sistema QbD je, da lahko serije, pri katerih so procesni parametri odstopali od predpisanih vseeno sprostimo. V kolikor smo uporabili nastavitve za katere vemo, da dajejo ustrezne parametre kakovosti izdelka se lahko skličemo na QbD študije in izdelek kljub nepravilnim procesnim parametrom sprostimo, kar bistveno zmanjša število odstopov med proizvodnjo (36, 37, 38).

Prej omenjeno povezavo med vhodnimi parametri (CMA in CPP) ter lastnostjo kakovosti (CQA) po definiciji QbD izvedemo na sistematičen in znanstveni način. Za izvedbo seta poskusov s katerimi bomo vzpostavili prej omenjene povezave izdelamo eksperimentalni načrt (angl.: »Design of experiments«–DOE), ki je strukturiran in organiziran način za

določanje medsebojnih odnosov med vhodnimi dejavniki, ki vplivajo na proces, in izhodnimi dejavniki, ki vplivajo na kakovostno lastnost proučevanega izdelka (37, 38).

Končni rezultat je določitev t.i. eksperimentalnega prostora (angl.: »Design space«–DS) proučevanega izdelka. Le-ta je večdimenzionalna ocena posameznih, pa tudi kombinacij in medsebojnega vpliva vhodnih spremenljivk (torej CMA in CPP) na kakovost končnega farmacevtskega izdelka (torej CQA). Gibanje znotraj eksperimentalnega prostora zagotavlja izdelek ustrezne kakovosti in se ne šteje kot odstop, kljub temu da se vrednosti procesnih parametrov med delovanjem spreminjajo od predvidenih. Premik izven eksperimentalnega prostora se šteje kot odstop, saj v uporabljenih pogojih izdelave nimamo ocenjenih vplivov na končno kakovost izdelka, zato običajno sproži postopek ugotavljanja vzroka in vpliva na kakovost izdelka. Eksperimentalni prostor se postavi v razvojni fazi izdelka ter ponovi v fazi povečevanja velikosti serij in je sestavni del regulatorne ocene ter odobritve (36, 38).

1.6 PREGLED PREDHODNIH ŠTUDIJ

Uvedba najnovejše obravnave kakovosti skladno s QbD je relativno nova. Ob pregledu literature smo ugotovili, da obstaja veliko objavljenih člankov, ki obravnavajo vpliv procesnih parametrov pri granuliranju s hitro vrtečim mešalnikom na izbrane lastnosti kakovosti izdelanih zrn. Najpomembnejše je v okviru svojega diplomskega dela z naslovom Ocena eksperimentalnega prostora laboratorijskega hitro vrtečega granulatorja s štirilitrsko posodo zbral Marko Šantej (38, 40, 41, 42, 43, 44, 45). Le redki od navedenih virov pa so vpliv procesnih parametrov proučevali z eksperimentalnim načrtom in statistično obdelavo rezultatov, torej po konceptu QbD.

Ravno tako smo opravili pregled literature, ki obravnava QbD koncept pri procesu tabletiranja. Garala s sod. so proučevali vpliv procesnih parametrov izdelave koaglomeriranih kristalov dveh učinkovin na stisljivost v procesu direktnega stiskanja (46). Wahl s sod. so z uporabo NIR sonde proučevali vsebnost in enakomernost vsebnosti ZU pri direktnem stiskanju zmesi (47). Belič s sod. so obravnavali velikost delcev izdelanih s suhim granuliranjem na pogostost pojavljanja laminacije in kapic pri stiskanju, s čimer so posredno merili vpliv procesa granulacije na kakovost izdelanih tablet (48). Publikacije, ki

obravnavajo stiskanje skladno s QbD pristopom so redke, še redkejša pa so tiste, ki kot izhodno spremenljivko kakovosti izdelanih tablet merijo parametre stisljivosti.

Obstajajo tudi redke publikacije, ki obravnavajo kritične lastnosti snovi (CMA) na kakovost izdelanih tablet. En primer je, kjer Thoorens s sod. obravnavajo CMA mikrokristalne celuloze, ki je zelo pogosto rabljeno polnilo na proces stiskanja tablet (49). Drugi primer pa je, kjer Fonteyene s sod. obravnavajo vpliv CMA na vlažno granuliranje z ekstruzijo in tabletiranje izdelanih zrnc (50). Busignes s sod. so odkrili, da je elastičnost najbolj kritičen CMA pri izdelavi dvoslojnih tablet, saj bistveno vpliva na adhezijo med obema plastema (51). Ob pregledu literature smo opazili tudi, da s tega področja objavljajo skoraj izključno akademiki. QbD je namreč sestavni del dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet ter vsebuje številne podatke o kakovostnem profilu izdelka. Informacije v tem delu dokumentacije so zato izredno občutljive, tako za generično kot originatorsko vejo farmacevtske industrije. Le-to je verjetno razlog, da industrijskih objav s tega področja praktično ni.

Omenjene študije večinoma proučujejo ločeno enega od dveh procesov: vlažno granuliranje z hitro vrtečim mešalnikom ali pa proces stiskanja. Nobena od omenjenih pa ne obravnava oba procesa skupaj. Zrnca so namreč najpogostejše vmesni produkt pri izdelavi tablet, zato bi bila smiselna obravnava obeh procesov skupaj. Zanima nas torej kako kritični procesni parametri granuliranja v hitro vrtečem mešalniku vplivajo na CQA izdelanih tablet. Le-to obravnava po našem vedenju le en literaturni vir in sicer Huang s sod., ki so identificiral tri kritične parametre: količino dodane vode med granuliranjem, čas gnetenja in čas mešanja zrnc z magnezijevim stearatom na pretočnost, stisljivost in profil sproščanja izdelanih tablet. Pri tem so od parametrov stisljivosti opazovali le trdnost izdelanih tablet, pri čemer so ugotovili, da je le-ta ustrezna pri vseh izdelanih serijah (52).

Po pregledu literature lahko ugotovimo, da obstaja potreba po študijah, ki proučujejo vpliv CPP na kakovost končnega izdelka namesto vmesnega izdelka, kot so npr. zrnca, ki predstavljajo predpripravo za stiskanje. V okviru diplome Marka Šanteja (38) smo proučili vpliv procesnih parametrov vlažnega granuliranja na kakovost izdelanih zrnc. V okviru te diplome pa smo hoteli iti korak naprej, ter na istih zrnih proučiti njihovo obnašanje med stiskanjem, pri čemer smo želeli predvsem obravnavati njihove mehanske lastnosti, se pravi določiti njihovo kompresibilnost, kompaktilnost in elastičnost.

2 NAČRT DELA

Ker se v farmacevtski industriji pogosto srečujemo s slabo pretočnimi in slabo stisljivimi praški, je potrebno za izboljšanje omenjenih lastnosti praške obdelati z ustreznim postopkom granuliranja. S tem pa izboljšamo tudi njihovo pretočnost in stisljivost.

Namen magistrske naloge je bil ugotoviti vpliv spremembe procesnih parametrov vlažnega granuliranja v hitro vrtečem mešalniku na izbrane kakovostne lastnosti izdelanih tablet iz predhodno pripravljenih zrn. Kot vhodne spremenljivke procesnih parametrov za proces granuliranja bomo vzeli spremembo hitrosti mešala, sekala, pretoka zraka skozi šobo, maso prahov in čas gnetenja. Le-te parametre obravnavamo kot potencialne kritične procesne parametre (CPP) procesa granuliranja.

Vsem serijam zrn, ki so bile že predhodno pripravljene z metodo vlažnega granuliranja v hitro vrtečem granulatorju Formatrix 4M8-Trix bomo dodali 0,5 % magnezijevega stearata, ki deluje kot antiadheziv ter tako pripravljene zmesi stisnili v tablete pri hitrosti 20 tablet/minuto. Uporabljenim zrnem in zmesem za tabletiranje bomo ovrednotili pretočne lastnosti s pretočnim časom, Carrovim indeksom in Hausnerjevim razmerjem. Z vrednotenjem porazdelitve velikosti delcev in srednje velikosti delcev s sejarno analizo, prave gostote in izgube vlage pri sušenju bomo pridobili osnovne fizikalno-kemijske lastnosti posameznih zrn in zmesi za tabletiranje. Posebno pozornost bomo namenili vplivu velikosti in porazdelitvi velikosti izdelanih zrn na parametre stiskanja.

Za vrednotenje kakovosti procesa stiskanja bomo opazovali mehanske lastnosti zmesi oz. izdelanih tablet. Stisljivost bomo razdelili na kompresibilnost in kompaktilnost. Za študijo deformacijskih lastnosti oz. kompresibilnosti bomo uporabili izvenmatrično Heckelovo in Walkerjevo analizo. Za oceno kompaktilnosti pa bomo uporabili kompaktilnostni profil, torej natezno trdnost v odvisnosti od tlaka stiskanja, s čimer bomo ocenili mehanske lastnosti izdelanih tablet. Elastičnost izdelanih zrn bomo izmerili z indeksom elastične relaksacije (ER). Vse štiri zgoraj omenjene parametre stiskanja (Heckelova in Walkerjeva analiza, kompaktilnost in ER) bomo obravnavali kot izhodne

spremenljivke procesa stiskanja od katerih je odvisna kakovost izdelanih tablet, torej jih bomo obravnavali kot potencialne kritične lastnosti kakovosti (CQA).

Končni namen magistrskega dela je poskus, da koncept razvoja z vgrajeno kakovostjo (QbD) preizkusimo na dveh zaporednih procesih in jih obravnavamo skupno. S tem mislimo na skupno obravnavo procesa granuliranja in tabletiranja, kjer so vhodne spremembe procesnih parametrov vezane na granuliranje, kakovostne lastnosti pa povezane z izdelanimi tabletami.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

Pri eksperimentalnem delu smo uporabljali zrnca, ki so bila že predhodno pripravljena z metodo vlažnega granuliranja v hitro vrtečem granulatorju Formatrix 4M8-Trix v veliki, štirilitrski posodi (38). Sestava zmesi za granuliranje je bila v vseh primerih enaka (preglednica I). Po določitvi izhodiščne točke (IT) procesa granuliranja so se v naslednjih poskusih spreminjali naslednji procesni parametri okoli predhodno postavljene IT, in sicer: hitrost mešala, hitrost sekala, pretok zraka skozi šobo za razprševanje, masa zmesi in čas gnetenja. Pri vsakem izmed parametrov so bili opravljeni štirje poskusi, medtem ko so ostali parametri ohranili enake vrednosti, ki so bile določene pri IT. Dva izmed štirih poskusov sta imela spremenljivko nastavljeno pod vrednostjo, druge dva pa nad vrednostjo IT. Tista zrnca z najnižjo vrednostjo procesnega parametra od IT bomo označevali z X1, tiste z najvišjo vrednostjo pa z X4. Zrnca si bodo sledila po naslednjem zaporedju: $X1 < X2 < IT < X3 < X4$, pri čemer bo X za hitrost mešala predstavljala oznaka M, za hitrost sekala C, za pretok zraka A, maso zmesi W in za čas gnetenja pa oznaka G. Celoten pregled izdelanih zrnec z zgoraj definiranimi oznakami je naveden v preglednici II.

Za pripravo zmesi za tabletiranje smo granulatom dodali 0,5 % magnezijevega stearata, ki deluje kot antiadheziv (preglednica III) (8).

Preglednica I: Sestava zmesi za granuliranje (38).

Pomožne snovi	Komercialno ime in tip	Proizvajalec	Vloga pomožne snovi	Delež v zmesi (%)
Laktoza	NF 200 MESH	FrieslandCampina	polnilo	65
MCC	Avicel® PH 101	FMC Biopolymer	polnilo	30
Polivinilpirolidon	PVP K25	BASF	vezivo	5
Delež glede na celotno zmes				
Voda	/	/	Tekočina za granuliranje	22–30

Preglednica II: Uporabljeni granulati s definiranimi oznakami med eksperimentalnim delom in njihovi procesni parametri okoli predhodno pripravljene IT procesa granuliranja.

Oznaka zrnca	Hitrost mešala (obr/min)	Hitrost sekala (obr/min)	Pretok zraka skozi šobo (L/min)	Masa prahov (g)	Čas gnetenja (min)
IT	1150	2000	7,3	500	0
M1	800	2000	7,3	500	0
M2	950	2000	7,3	500	0
M3	1350	2000	7,3	500	0
M4	1500	2000	7,3	500	0
C1	1150	1000	7,3	500	0
C2	1150	1500	7,3	500	0
C3	1150	2500	7,3	500	0
C4	1150	3000	7,3	500	0
A1	1150	2000	2,3	500	0
A2	1150	2000	4,3	500	0
A3	1150	2000	10,3	500	0
A4	1150	2000	12,3	500	0
W1	1150	2000	7,3	200	0
W2	1150	2000	7,3	350	0
W3	1150	2000	7,3	650	0
W4	1150	2000	7,3	800	0
G1	1150	2000	7,3	500	1
G2	1150	2000	7,3	500	2
G3	1150	2000	7,3	500	3
G4	1150	2000	7,3	500	4

Preglednica III: Sestava zmesi za tabletiranje.

Pomožne snovi	Komercialno ime in tip	Proizvajalec	Vrsta pomožne snovi	Delež v zmesi (%)
zrnca iz preglednice I	/	/	/	99,50
Magnezijev stearat	Ligastar MG 700 [®]	Peter Greven (ZDA)	antiadheziv	0,50

3.2 APARATURE

Pri eksperimentalnem delu smo uporabljali naslednje aparature:

- Tehnica, Sartorius BP1200 (1200 g, 0,01 g), Nemčija
- Tehnica, GH-300-EC (320 g, 0,1 mg), A&D Instruments, Velika Britanija
- Termo-gravimetrična tehnica, Büchi moisture analyser B-302, Švica
- Naprava za določanje zbitega volumna, VanKel model 50-1100, North Carolina, ZDA
- Helijev piknometar, AccuPyc 1330, Micromeritics, Norcross, ZDA
- Vibracijski sejalnik, Retsch AS 200 basics, Haan, Nemčija
- Laboratorijski 3D mešalnik, 1,5 l posoda iz nerjavnega jekla, Bioengineering Inversina, Švica
- Tabletirka, Killian SP300, IMA, Nemčija
- Mikrometer, serija 103-137 (0–25 mm, 0,01 mm), Mitutoyo, Japonska
- Naprava za merjenje trdnosti, VK 200, tablet hardness tester, Vanderkamp, New Jersey, ZDA

3.3 METODE DELA

3.3.1 VREDNOTENJE ZRNC

Izguba vlage pri sušenju: Izgubo vlage pri sušenju (IPS) smo določili s pomočjo termo-gravimetrične tehnice, Büchi moisture analyser B-302. Natehtali smo 3,0–4,0 g granulata na merilno mesto v aparaturi in sušili 15 min pri temperaturi 85 °C. Po končani analizi je naprava podala rezultat v odstotkih izgubljene mase, kar pomeni delež vlage v % glede na maso zrnc na začetku in na koncu segrevanja.

Pretočni čas: Na stojalo smo vpeli steklen lij, katerega višina nad delovnim pultom je bila za vse meritve konstantna. Pod lij smo na pult položili bel list papirja. Nato smo dno lija zaprli s plastično kartico in vanj stresli 50–60 g granulata. V istem trenutku, ko smo odmaknili plastično kartico, smo sprožili štoparico in izmerili čas, ki je potreben, da ves granulati steče iz lija. Za vsak granulati smo postopek ponovili petkrat ter izračunali

povprečni pretočni čas (rezultat smo podali na desetinko sekunde natančno na 100 g zrnč) in standardno deviacijo. Po vsaki meritvi smo lij spihali s stisnjenim zrakom.

Nasipna in zbita gostota: V 100 ml merilni valj smo s pomočjo papirnatega lija vsuli granulat do volumna med 80 in 90 ml in valj previdno postavili v navpični položaj, da se je vrhnja plast poravnala ter odčitali nasipni volumen na 0,5 ml natančno. Merilni valj smo pokrili z Al-folijo in ga namestili na mehanski stresalnik (VanKel, model 50-1100) ter stresali 5 minut, kar predstavlja 1250 dvigov in spustov. Po stresanju smo odčitali zbiti volumen. Med vsako meritvijo smo merilni valj spihali s stisnjenim zrakom. Vsako meritev smo opravili v treh paralelkah.

Iz odčitanih volumnov in natehtane mase smo izračunali nasipno (enačba 6) oz. zbito (enačba 7) gostoto, povprečno vrednost gostot in standardno deviacijo.

$$\rho_{nasipna} = \frac{m}{V_{nasipni}} \quad (\text{enačba 6})$$

kjer je $\rho_{nasipna}$ nasipna gostota (g/cm^3); m natehta vzorca (g); $V_{nasipni}$ nasipni volumen (cm^3).

$$\rho_{zbita} = \frac{m}{V_{zbiti}} \quad (\text{enačba 7})$$

kjer je ρ_{zbita} zbita gostota (g/cm^3); V_{zbiti} zbiti volumen (cm^3).

Za napovedovanje pretočnih lastnosti smo s pomočjo $\rho_{nasipna}$ in ρ_{zbita} izračunali Carrov indeks (CI) (enačba 8) in Hausnerjevo razmerje (HR) (enačba 9) (53).

$$CI = \frac{\rho_{zbita} - \rho_{nasipna}}{\rho_{zbita}} \times 100\% \quad (\text{enačba 8})$$

$$HR = \frac{\rho_{zbita}}{\rho_{nasipna}} \quad (\text{enačba 9})$$

V preglednici IV je ocena pretočnih lastnosti prahov glede na vrednosti CI in HR, kot jih navaja Evropska farmakopeja (53).

Preglednica IV: Lestvica pretočnih lastnosti glede na vrednosti CI in HR (53).

CI	Pretočnost	HR
1–10	odlična	1,00–1,11
11–15	dobra	1,12–1,18
16–20	zmerna	1,19–1,25
21–25	sprejemljiva	1,26–1,34
26–31	slaba	1,35–1,45
32–37	zelo slaba	1,46–1,59
> 38	zelo, zelo slaba	> 1,60

Porazdelitev velikosti delcev: Smo določali s sejhalno analizo na vibracijskem sejalniku Retsch AS 200 basics, Nemčija. Uporabili smo sita z velikostjo odprtin 45, 63, 125, 180, 250, 355, 500, 710, 1000 in 1400 μm . Najprej smo stehali prazno dno in prazna sita. Sita smo nato zložili enega na drugega po naraščajoči velikosti odprtin, tako da je bilo sito z največjimi odprtinami zgoraj. Na vrhnje sito smo stresli 50 g granulata in stresali 15 minut pri intenzivnosti stresanja 20/100. Po končani sejhalni analizi smo stehali sita z ostankom zrn na njih ter s pomočjo razlike v masi polnih in praznih sit izračunali deleže posameznih frakcij.

Po določitvi kumulativne porazdelitve velikosti delcev smo velikosti delcev ovrednotili še po farmakopejski metodi 2.9.38. (54):

- d_{84} = velikost v μm , kjer je 84 % ut/ut delcev manjših od te vrednosti,
- d_{50} = mediana v μm (za katere velja, da je 50 % delcev večjih in 50 % delcev manjših od navedene vrednosti),
- d_{16} = velikost v μm , kjer je 16 % ut/ut delcev manjših od te vrednosti.

Prava gostota: Merili smo jo s helijevim piknometrom (AccuPyc 1330, Micrometritics, Norcross). Helijev piknometar je vsakemu granulat 3-krat izmeril pravi volumen in izračunal pravo gostoto ter povprečje pravih gostot treh meritev. Rezultate je podal v g/cm^3 .

3.3.2 PRIPRAVA ZMESI ZA TABLETIRANJE

Za pripravo zmesi za tabletiranje smo zrnem dodali 0,5 % magnezijevega stearata. Posamezna zrnca in 0,5 % magnezijevega stearata smo natehtali na tehtnici Sartorius BP1200, Nemčija po pravilu rastočih mas v pateno. Zmes za tabletiranje smo prenesli v 1,5

l posodo iz nerjavnega jekla za mešanje v mešalniku s tridimenzionalnim gibanjem in mešali 2 minuti pri hitrosti vrtenja mešalnika 60 rpm (nastavitev stopnje mešalnika na 4,5/10).

Po končanem mešanju smo zmes prenesli v PVC vrečko in ustrezno signirali in tako pripravljene zmesi pred vrednotenjem in tabletiranjem shranjevali vsaj 24 ur v eksikatorju, v katerem smo uravnavali relativno zračno vlažnost z nasičeno raztopino soli magnezijevega nitrata heksahidrata. Raztopina pri sobni temperaturi 20–25° C zagotavlja relativno zračno vlažnost med 54,4 in 52,9 % (55).

3.3.3 VREDNOTENJE ZMESI ZA TABLETIRANJE

Po 24 urah shranjevanja v kontroliranih pogojih smo zmesi za tabletiranje vrednotili po enakih postopkih kot zrnca, ki so opisana pod poglavjem 3.3.1 VREDNOTENJE ZRNC.

3.3.4 TABLETIRANJE

Pripravljene zmesi za tabletiranje smo stisnili v tablete na tabletirki na udarec (Killian SP300, IMA, Nemčija). Na tabletirki smo najprej nastavili kapaciteto tabletiranja na 20 tablet/minuto in nato položaj spodnjega pečata, s katerim smo dosegli želeno maso tablet 600 mg. S spreminjanjem zgornjega pečata smo poiskali najnižji tlak stiskanja (3–8 MPa) pri katerem so bile tablete dovolj mehansko trdne za vrednotenje. Pri tem tlaku smo stisnili prvo tableto. Nato smo vsako naslednjo tableto stisnili pri 6–7 MPa višjem tlaku, dokler nismo stisnili skupno 40 tablet. Maksimalni tlak stiskanja je bil 270 MPa. Vsako tableto smo previdno oštevilčili z grafitnim svinčnikom in poleg položaja zgornjega in spodnjega pečata (mm) izpisali maksimalno silo na zgornjem in spodnjem pečatu (kN) ter silo izmeta tablete (N). Tablete smo stisnili z ravnim, okroglim Euro B pečatom premera 12 mm, brez zaobljenega roba.

3.3.5 VREDNOTENJE TABLET

Po stiskanju smo tablete previdno postavili v plastični lonček in shranili v eksikatorju z nadzorovano relativno vlažnostjo med 54,4, in 52,9 % in temperaturo 20–25° C ter jih 24 h po izdelavi vrednotili.

Tehtanje mase tablet: Na precizni tehtnici (GH-300-EC, A&D Instruments, Velika Britanija) smo stehali tablete na 0,1 mg natančno.

Merjenje debeline in premera tablet: S pomočjo mikrometra (serija 103-137, Mitutoyo, Japonska) smo vsaki tableti izmerili debelino in premer na 0,005 mm natančno.

Merjenje trdnosti tablet: S pomočjo naprave za merjenje trdnosti (VK 200, Vanderkamp, New Jersey, ZDA) smo tabletam izmerili trdnost.

3.3.6 VREDNOTENJE STISLJIVOSTI ZMESI ZA TABLETIRANJE

S pomočjo izvenmatrične metode (angl. »out-die« metoda) smo uporabili enačbe za preučevanje kompresibilnosti z uporabo Heckelovega in Walkerjevega modela. Mehansko trdnost in kompaktilnost smo določali z natezno trdnostjo, elastičnost pa z indeksom elastične relaksacije (ER) (preglednica V).

Preglednica V: Enačbe za preučevanje kompresibilnosti, kompaktilnosti in elastičnosti zmesi za tabletiranje.

Heckelov model (23)

Prostornina tablete (enačba 10)	$V_{tab} = \pi \cdot \left(\frac{d}{20}\right)^2 \cdot \frac{h}{10}$	V_{tab} – prostornina tablete (cm ³) d – premer tablete (mm) h – debelina tablete (mm)
Gostota tablete (enačba 11)	$\rho_{tab} = \frac{m}{1000 \cdot V_{tab}}$	ρ_{tab} – gostota tablete (g/cm ³) m – masa tablete (mg)
Poroznost tablete (enačba 12)	$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{tab}}{\rho_{prava}}$	ε – poroznost tablete (%) ρ_{prava} – prava gostota tablete (g/cm ³)
Tlak stiskanja (enačba 13)	$P = \frac{F_{zg} \cdot 1000}{S_{pečec}}$	P – maksimalni tlak stiskanja tablete (MPa) F_{zg} – maksimalna sila zgornjega pečata (kN) $S_{pečec}$ – površina pečata (mm ²)
Heckelova enačba (enačba 1)	$-\ln \varepsilon = \left(\frac{1}{(1-D)}\right) = k \cdot P + A$	k – Heckelov koeficient (naklon premice) A – konstanta, ki predstavlja presečišče z y-osjo
Mejni tlak plastične deformacije (enačba 2)	$P_y = \frac{1}{k}$	P_y – mejni tlak plastične deformacije

Walkerjev model (27)		
Walkerjeva enačba (enačba 3)	$V' = w' \cdot \log P + V_{sp'}$	V' – specifični volumen tablete (cm^3/g) w' – Walkerjev koeficient (naklon premice) $V_{sp'}$ – specifični volumen pri tlaku 1 (MPa)
Specifični volumen tablete (enačba 14)	$V' = \frac{V_{tab} \cdot 1000}{m}$	
Mehanske lastnosti (14)		
Natezna trdnost (enačba 5)	$\sigma_t = \frac{2 \cdot H}{(\pi \cdot d \cdot h)}$	σ_t – natezna trdnost (MPa) H – trdnost tablete (N)
Indeks elastične relaksacije (14, 28)		
Debelina tablete pri največji tlačni obremenitvi (enačba 15)	$h_p = x_{sp} + (F_{sp} \cdot def_{sp}) -$ $x_{zg} - (F_{zg} \cdot def_{zg})$	x_{sp} – odmik spodnjega pečata (mm) F_{sp} – največja sila na spodnjem pečatu (kN) def_{sp} – deformacija spodnjega pečata (0,00566 mm/kN) x_{zg} – odmik zgornjega pečata (mm) F_{zg} – največja sila na zgornjem pečatu (kN) def_{zg} – deformacija zgornjega pečata (0,00460 mm/kN)
Indeks elastične relaksacije (enačba 4)	$ER = \frac{h_o - h_p}{h_p} \times 100\%$	ER – indeks elastične relaksacije (%) h_o – debelina tablete izven matrice (mm) h_p – debelina tablete v matrici ob največji tlačni obremenitvi (mm)

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 VREDNOTENJE GRANULATOV IN ZMESI ZA TABLETIRANJE

Izdelanim zrcnem in zmesem za tabletiranje smo določili izgubo vlage pri sušenju (IPS), pretočni čas, CI, HR, gostoto (pravo, nasipno, zbito) in porazdelitev velikosti delcev (CV). Dobljene rezultate smo primerjali med seboj in opazovali vpliv dodatka antiadheziva na pretočne lastnosti in CV zmesi za tabletiranje ter ugotavljali njihovo povezavo s kompresibilnostjo, kompaktilnostjo, elastično relaksacijo in mehanskimi lastnostmi tablet. Rezultati IPS, nasipnih in zbitih gostot, CI, HR in povprečnih pretočnih časov za posamezna uporabljena zrnca in zmesi so zbrani v preglednici VI.

Preglednica VI: Rezultati IPS, nasipnih in zbitih gostot, CI, HR in povprečnih pretočnih časov za posamezna uporabljena zrnca in zmesi za tabletiranje.

Zrnca/ Zmes	IPS (%)	$\bar{\rho}_{nasip}$ (g/ml)	$\bar{\rho}_{nasip}$ (g/ml) zmesi	$\bar{\rho}_{zbita}$ (g/ml)	$\bar{\rho}_{zbita}$ (g/ml) zmesi	ρ_{prava} (g/cm ³)	CI [%]	CI [%] zmesi	HR	HR zmesi	$\bar{t}$ [s/100 g]	$\bar{t}$ [s/100 g] zmesi
M1	2,20	0,6278	0,6602	0,7594	0,7710	1,5351	17,32	14,38	1,21	1,17	5,88	5,78
M2	2,27	0,6134	0,6711	0,7271	0,7727	1,5300	15,64	13,16	1,19	1,15	5,81	5,17
M3	2,65	0,6087	0,6540	0,7254	0,7466	1,5294	16,09	12,40	1,19	1,14	8,05	7,98
M4	2,16	0,6210	0,6962	0,7426	0,8096	1,5218	16,38	14,00	1,20	1,16	8,20	9,43
C1	2,51	0,6004	0,6460	0,7102	0,7444	1,5318	15,46	13,21	1,18	1,15	7,69	7,58
C2	2,38	0,6301	0,6818	0,7571	0,7868	1,5275	16,77	13,34	1,20	1,15	6,84	6,72
C3	2,31	0,6212	0,6573	0,7365	0,7626	1,5262	15,67	13,81	1,19	1,16	7,19	7,68
C4	2,49	0,6311	0,6822	0,7515	0,7808	1,5368	16,02	12,63	1,19	1,14	7,15	6,90
A1	2,39	0,6162	0,6602	0,7264	0,7763	1,5353	15,18	15,18	1,18	1,18	7,97	7,97
A2	2,45	0,6132	0,6508	0,7318	0,7588	1,5350	16,21	14,24	1,19	1,17	7,88	8,24
A3	2,42	0,6287	0,6856	0,7533	0,7942	1,5370	16,54	13,68	1,20	1,16	7,60	7,86
A4	2,81	0,6212	0,6676	0,7483	0,7804	1,5331	16,98	14,45	1,20	1,17	7,49	7,12
W1	2,88	0,5797	0,6088	0,7072	0,7235	1,5355	18,03	15,85	1,22	1,19	7,79	6,90
W2	2,80	0,6548	0,6869	0,7724	0,7937	1,5314	15,22	13,45	1,18	1,16	5,76	5,40
W3	2,92	0,5879	0,6141	0,7068	0,7183	1,5346	16,82	14,50	1,20	1,17	8,75	9,99
W4	3,07	0,6130	0,6572	0,7333	0,7648	1,5270	16,41	14,07	1,20	1,16	8,39	8,81
G1	3,00	0,6185	0,6732	0,7403	0,7717	1,5297	16,45	12,77	1,20	1,15	7,61	6,84
G2	2,91	0,6002	0,6538	0,7275	0,7561	1,5293	17,49	13,54	1,21	1,16	8,00	7,80
G3	3,20	0,5929	0,6339	0,7193	0,7256	1,5283	17,58	12,65	1,21	1,14	8,56	8,24
G4	3,23	0,5712	0,6263	0,6900	0,7264	1,5277	17,23	13,79	1,21	1,16	8,82	8,76

Z metodo določanja IPS smo ugotovili, da je delež vode pri vseh granulatih visok in se giblje od 2,16 do 3,23 %. Vsi granulati vsebujejo 30 % mikrokristalne celuloze in ker je leta higroskopna snov (56), granulati nase vežejo pomemben delež vlage. Delež vlage lahko vpliva na stisljivost zmesi. Večji kot je delež vlage, večjo natezno trdnost (σ_t) imajo tablete po stiskanju (57, 58).

Čim krajši kot je pretočni čas, tem boljše pretočne lastnosti ima posamezni granulat. Iz preglednice VI je razvidno, da se vrednosti pretočnih časov za vsa zrnca gibljejo med 5,76 in 8,82 s. Granulat z oznako W2 ima najkrajši, granulat z oznako G4 pa najdaljši pretočni čas.

Za klasifikacijo pretočnih lastnosti sta poleg pretočnega časa odgovorna tudi CI in HR. Večja kot je vrednost CI in HR, slabše pretočne lastnosti ima granulat in obratno. Tako smo iz dobljenih rezultatov zrnca po farmakopejski klasifikaciji glede na vrednosti CI in HR uvrstili med zmerno pretočne, razen zrnca z oznako C1, A1 in W2, ki jih uvrščamo med dobro pretočne.

Dodatki drsil so zelo pomembni za izdelavo kakovostnih tablet, saj zmanjšajo trenje med delci in steno matrice med stiskanjem, preprečijo lepljenje na pečate, olajšajo izmet tablete in izboljšajo pretočne lastnosti (2). Za izboljšanje teh lastnosti smo zmesem dodali 0,5 % magnezijevega stearata, ki se najpogosteje uporablja kot drsilo oz. antiadheziv.

Dodatek magnezijevega stearata poveča nasipno in zbito gostoto zmesi, saj izboljša drsenje in preurejanje delcev po nasutju v matrično vdolbino. Tudi razlika med zbito in nasipno gostoto je manjša, kakor pred dodatkom drsila in znaša v povprečju 0,10. Ugotovili smo tudi, da dodatek magnezijevega stearata izboljša pretočni čas zmesi, razen v primeru zmesi z oznako M4, C3, A2, A3, W3 in W4 pa ga nekoliko poslabša (časi označeni s krepko v preglednici VI).

Ker pa je merjenje pretočnega časa najmanj avtomatiziran oz. natančen proces in je tako lahko med merjenjem prišlo do napak raziskovalca (prepozno pričel meriti čas ali ga končal) smo tako iz dobljenih rezultatov zmesi po farmakopejski klasifikaciji glede na vrednosti CI in HR uvrstili med dobro pretočne, razen zmes z oznako W1 uvrščamo med zmerno pretočne. Tako lahko rečemo, da dodatek drsila vidno izboljša pretočne lastnosti preizkušenih granulotov.

Prava gostota, ki smo jo določili s helijevim piknometrom, je pri vseh zmesih približno enaka.

Glede na to, da zmesi za tabletiranje vsebujejo le 0,5 % magnezijevega stearata, nismo opazili bistvenih razlik CV med zrnici in zmesmi za tabletiranje (preglednica VII). Ker ima magnezijev stearat d_{50} približno 10 μm (59), je velikost delcev zmesi za tabletiranje pomaknjena malenkostno proti nižjim vrednostim.

Preglednica VII: Primerjava porazdelitve velikosti delcev (CV) granulotov z zmesmi za tabletiranje.

Granulat/ Zmes	d_{50} [μm]	Zmes d_{50} [μm]	d_{84} [μm]	Zmes d_{84} [μm]	d_{16} [μm]	Zmes d_{16} [μm]	CV [%]	Zmes CV [%]
M1	215,84	208,22	280,07	268,72	151,62	147,73	29,76	29,05
M2	220,93	213,21	284,04	273,58	157,82	152,84	28,57	28,31
M3	420,09	382,47	545,22	500,10	294,96	264,85	29,79	30,75
M4	646,02	616,41	881,24	862,91	410,81	369,91	36,41	39,99
S1	308,75	295,45	399,26	378,45	218,23	212,45	29,32	28,09
S2	269,47	258,98	349,81	337,37	189,13	180,59	29,81	30,27
S3	286,10	283,00	367,27	364,71	204,92	201,29	28,37	28,87
S4	274,00	262,48	357,00	343,60	191,00	181,37	30,29	30,90
A1	336,86	320,08	444,87	427,31	228,86	212,84	32,06	33,50
A2	406,93	333,78	540,75	441,81	273,12	225,76	32,88	32,36
A3	370,02	349,15	486,73	467,14	253,31	231,15	31,45	33,79
A4	264,04	253,41	346,79	337,13	181,30	169,70	31,34	33,04
W1	281,02	276,70	375,45	370,02	186,59	183,39	33,60	33,72
W2	219,64	209,35	285,62	269,80	153,65	148,90	30,04	28,87
W3	591,83	504,63	830,17	759,43	353,50	249,83	40,27	50,49
W4	590,07	483,79	827,30	740,07	352,83	227,50	40,20	52,97
G1	324,95	308,39	418,19	392,88	231,70	223,91	28,69	27,39
G2	398,62	382,45	530,76	506,77	266,48	258,14	33,15	32,50
G3	584,52	495,53	832,91	696,43	336,14	294,62	42,49	40,54
G4	608,47	539,91	876,04	769,59	340,90	310,23	43,97	42,54

V nadaljevanju bomo za določitev stisljivosti tablet preučevali kompresibilnost in kompaktilnost na zmesih za tabletiranje z oznakami M1–4, C1–4, A1–4, W1–4 in G1–4. V primeru preučevanja kompresibilnosti in kompaktilnosti bomo obravnavali le tlačno območje 50–200 MPa, saj zagotavlja največjo linearnost krivulj in s tem boljšo interpretacijo rezultatov. Znotraj tega območja poteka tudi večina plastične deformacije,

kar prispeva k postopnemu zmanjševanju volumna por med delci. V primeru preučevanja elastičnosti pa bomo obravnavali tlačno območje 50–150 MPa, saj zagotavlja največjo linearnost krivulj in s tem boljšo interpretacijo rezultatov.

4.2 VPLIV SPREMEMBE HITROSTI MEŠALA NA STISLJIVOST TABLET

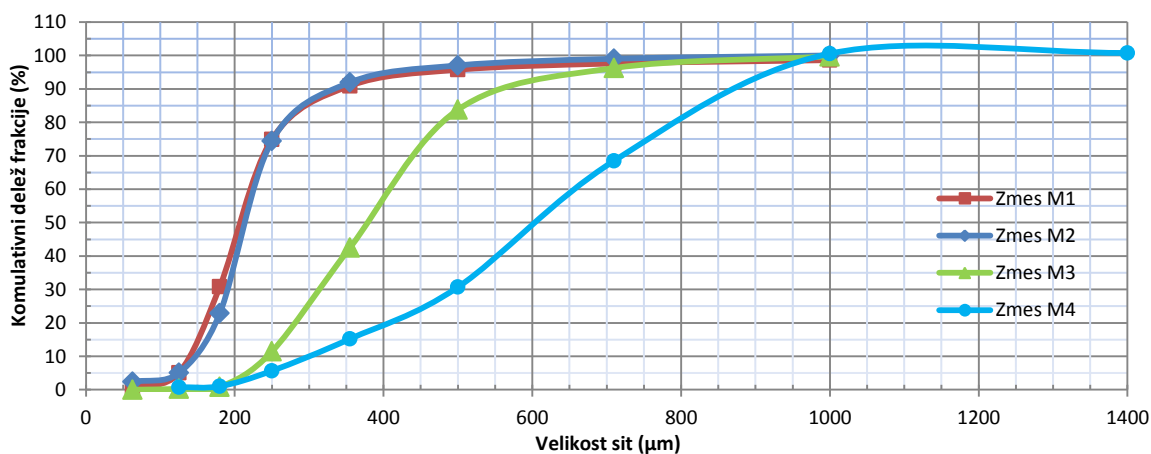
4.2.1 VPLIV HITROSTI MEŠALA NA PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV ZMESI

V preglednici VIII so prikazani rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala (M1–M4).

Preglednica VIII: Rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi z oznako M1, M2, M3 in M4.

Zmes	d_{50} [μm]	d_{84} [μm]	d_{16} [μm]	CV [%]
M1	208,22	268,72	147,73	29,05
M2	213,21	273,58	152,84	28,31
M3	382,47	500,10	264,85	30,75
M4	616,41	862,91	369,91	39,99

Iz kumulativnega grafa zmesi (slika 9) in preglednice VIII je lepo razviden vpliv hitrosti mešala na velikost delcev. Največjo velikost delcev ima zmes M4, kjer je mediana velikosti delcev (d_{50}) 616,4 μm , najmanjšo pa zmes M1 z d_{50} 208,2 μm . S povečanjem hitrosti mešala dobimo večja zrnca s širšo CV in obratno.



Slika 9: Kumulativni graf zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala.

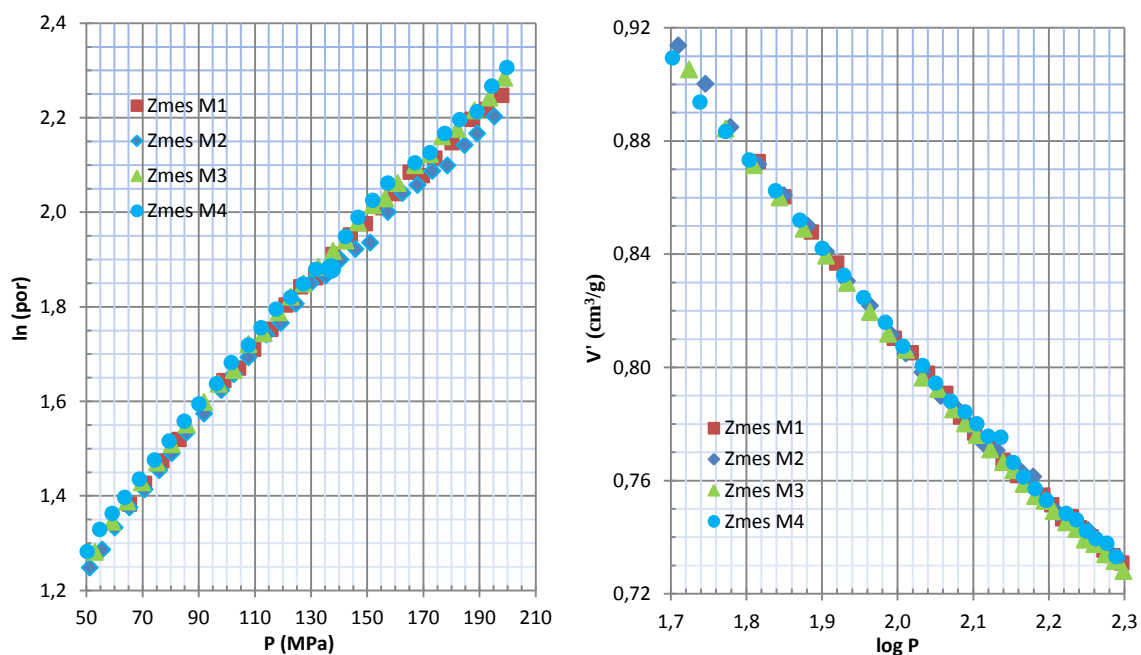
4.2.2 KOMPRESIBILNOST

V preglednici IX so prikazani rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala (M1–M4).

Preglednica IX: Rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi z oznako M1, M2, M3 in M4.

Zmes	Kompresibilnost					ϵ pri izbranem tlaku stiskanja (%)		V' pri izbranem tlaku stiskanja (cm^3/g)	
	$k \times 10^3$	P_y	R^2	$w' \times 10^2$	R^2	100 MPa	150 MPa	100 MPa	150 MPa
M1	6,492	154,0	0,9945	29,32	0,9927	0,194	0,140	0,812	0,760
M2	6,526	153,2	0,9928	30,69	0,9916	0,199	0,143	0,814	0,760
M3	6,743	148,3	0,9959	30,17	0,9938	0,193	0,138	0,812	0,759
M4	6,710	149,0	0,9965	29,56	0,9958	0,192	0,137	0,814	0,762

Pri vrednotenju kompresibilnosti zmesi, pri kateri smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala, zoženo tlačno območje na 50–200 MPa dobro opisuje linearnost ($R^2 > 0,99$) in s tem zagotavlja možnost dobre primerjave Heckelovih (k) in Walkerjevih (w') koeficientov. Na profilu vsaka točka predstavlja eno tableto.



Slika 10: a) levo: Heckelov in b) desno: Walkerjev profil kompresibilnosti zmesi za tabletiranje, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala.

Iz Heckelovega profila (slika 10 a) in Walkerjevega profila (slika 10 b) je razvidno, da se krivulje dobro prekrivajo, še posebej pri nizkih tlakih stiskanja. Pri višjih tlakih stiskanja (nad 150 MPa) opazimo predvsem v primeru Heckelovih profilov manjša odstopanja

krivulj proti nižji poroznosti, kar pomeni, da z nadaljnjim povečanjem tlaka vse manj vplivamo na zmanjševanje poroznosti. Slednje lahko vidimo v manjših odstopanj naklonov premic. Izgleda, da sprememba hitrosti mešala med procesom granulacije ne vpliva na kompresibilnost zmesi. To dokazujejo tudi podobne vrednosti naklonov, poroznosti (ε) in specifičnih volumnov (V') tablet pri izbranih tlakih stiskanja (preglednica IX).

S Heckelovo in Walkerjevo analizo smo pokazali, da sprememba hitrosti mešala ne vpliva na kompresibilnost zmesi za tabletiranje.

4.2.3 KOMPAKTIBILNOST

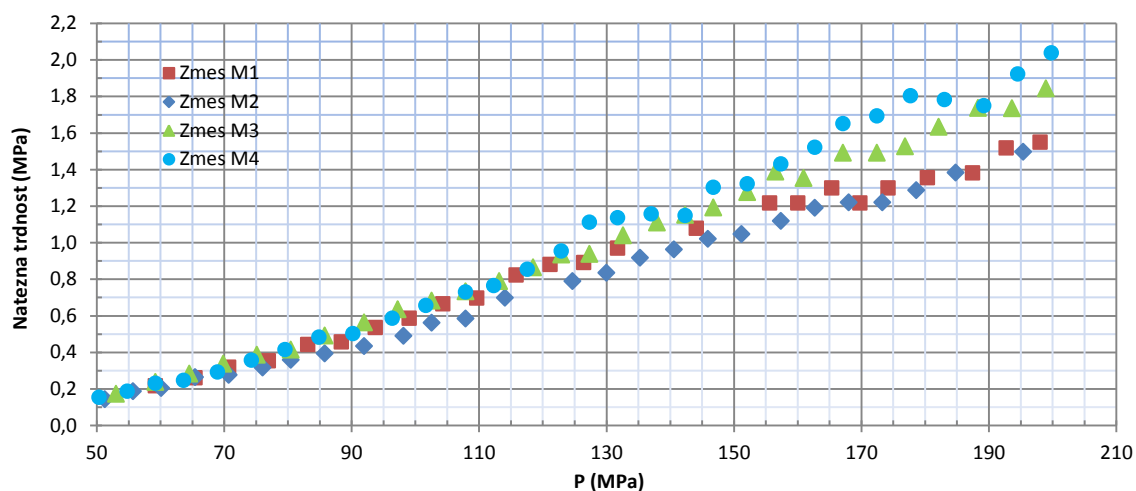
Kompaktibilnostni profil na sliki 11 prikazuje odvisnost natezne trdnosti tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala od tlaka stiskanja (M1–M4).

Preglednica X: Rezultati mehanskih lastnosti tablet iz zmesi z oznako M1, M2, M3 in M4.

Zmes	Kompaktibilnost		σ_t pri izbranem tlaku stiskanja (MPa)	
	$C_p \times 10^3$	R^2	100 MPa	150 MPa
M1	9,67	0,9909	0,61	1,10
M2	9,53	0,9950	0,56	1,04
M3	11,57	0,9968	0,67	1,25
M4	12,93	0,9899	0,69	1,33

Zoženo tlačno območje na 50–200 MPa dobro opisuje linearnost ($R^2 \geq 0,99$) in s tem možnost primerjave med vrednosti C_p . Razlike med zmesmi na kompaktibilnostnem profilu bolj opazimo pri višjih tlakih stiskanja (nad 120 MPa), kar je razvidno tudi iz izračunanih nateznih trdnosti (σ_t) pri izbranih tlakih (preglednica X). V primeru povečanja hitrosti mešala pri procesu granulacije zvišamo vrednost C_p . Višja kot je vrednost C_p , višje je krivulja na kompaktibilnostnem profilu in tablete imajo večjo mehansko trdnost, kar vidimo tudi iz izračunanih σ_t pri izbranim tlakoma stiskanja (preglednica X).

Kompaktibilnostni profil prikazuje linearni del, vendar postane pri visokih tlakih stiskanja profil nelinearen, kar je skladno z literaturnimi podatki, da imajo krivulje na kompaktibilnostnem profilu pričakovano sigmoidno obliko.



Slika 11: Kompaktibilnostni profil tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala.

S povečanjem hitrosti mešala dobimo tablete z višjo mehansko trdnostjo.

4.2.4 ELASTIČNOST

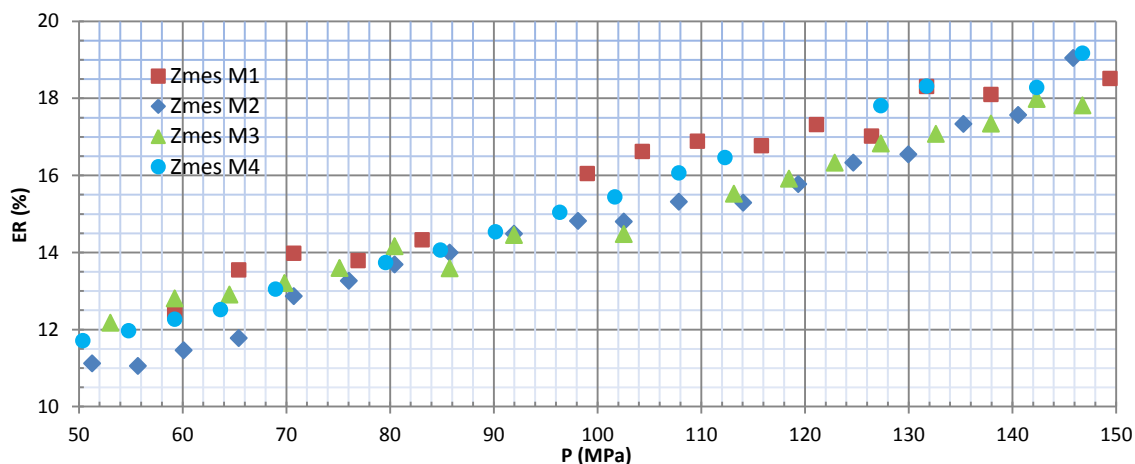
Po odmiku zgornjega pečata smo upoštevali relaksacijo tablete samo v aksialni smeri, čeprav se 2–3 % relaksacije zgodi tudi v radialni smeri. Indeks elastične relaksacije (ER) nam bo služil kot kazalnik elastičnega raztezka tablete v aksialni smeri. Pri izračunu ER smo upoštevali elastično deformacijo zgornjega pečata (0,00460 mm/kN) in spodnjega pečata ter tabletirke (0,00566 mm/kN).

Preglednica XI: Rezultati elastičnih lastnosti tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala.

Zmes	Indeks elastične relaksacije		ER (%) pri izbranem tlaku stiskanja	
	$N \times 10^3$	R^2	80 MPa	120 MPa
M1	67,38	0,9582	14,23	16,88
M2	74,96	0,9734	13,23	16,23
M3	60,58	0,9776	13,77	16,19
M4	78,18	0,9938	13,86	16,99

Slika 12 prikazuje vrednosti ER v odvisnosti od tlaka stiskanja za tablete, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala. Iz profila je razvidno, da s povečanjem tlaka stiskanja narašča tudi ER. Pri vseh tlakih stiskanja so razlike v vrednosti ER majhne (do ~ 2,0 %). Zoženo tlačno območje na 50–150 MPa slabo opisuje linearnost ($R^2 > 0,95$), saj se Pearsonovi koeficienti med seboj zelo razlikujejo (preglednica XI) in

krivulje na sliki 12 med seboj zelo vijugajo. Zato je otežena primerjava med vrednostmi naklona premic (N). Vendar lahko na podlagi odčitanih ER pri izbranih tlakih rečemo, da sprememba hitrosti mešala med procesom granulacije ne vpliva na elastičnosti tablet.



Slika 12: Indeks elastične relaksacije tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost mešala.

Na podlagi zgornjih trditev smo dokazali, da s povečanjem hitrosti mešala dobimo večja zrnca s širšo CV in tablete večje mehanske trdnosti. Študija stisljivosti pa ni pokazala vpliva na kompresibilnost in elastičnost tablet.

4.3 VPLIV SPREMEMBE HITROSTI SEKALA NA STISLJIVOST TABLET

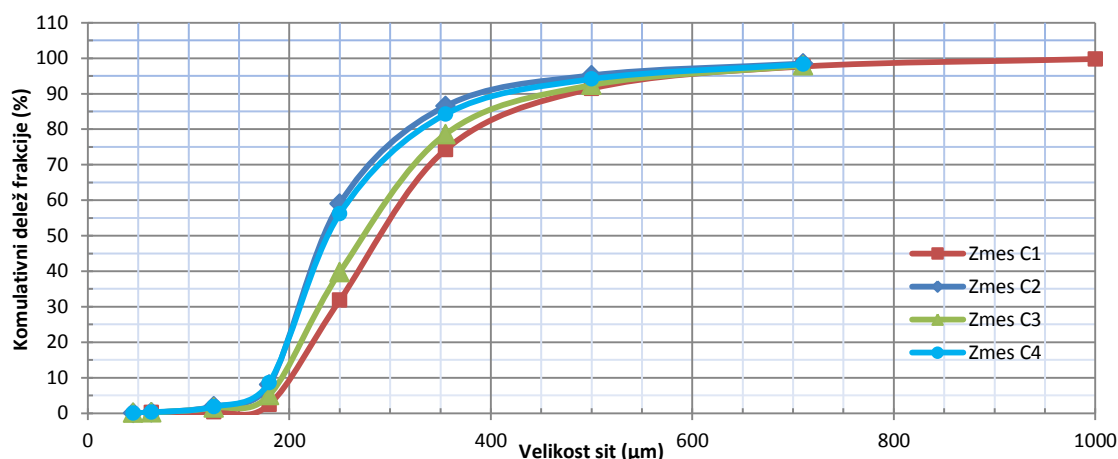
4.3.1 VPLIV HITROSTI SEKALA NA PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV ZMESI

V preglednici XII so prikazani rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost sekala (C1–C4).

Preglednica XII: Rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi z oznako C1, C2, C3 in C4.

Zmes	d_{50} [μm]	d_{84} [μm]	d_{16} [μm]	CV [%]
C1	295,45	378,45	212,45	28,09
C2	258,98	337,37	180,59	30,27
C3	283,00	364,71	201,29	28,87
C4	262,48	343,60	181,37	30,90

Iz kumulativnega grafa zmesi (slika 13) je razvidno, da s spremembo hitrosti sekala dobimo približno enake delce. Najmanjše delce smo dobili pri zmesi C2, kjer je je mediana velikosti delcev (d_{50}) 259,0 μm . Skoraj enako vrednost smo dobili pri zmesi C4 z največjo hitrostjo sekala. Nato je sledila še zmes C3 in največje delce pa smo dobili pri najmanjši hitrosti sekala, kjer je je mediana velikosti delcev (d_{50}) 295,5 μm . Vse zmesi so imele ozko porazdelitev velikosti delcev.



Slika 13: Kumulativni graf zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost sekala.

Mediane velikosti delcev so si med seboj podobne, zato lahko trdimo, da variiranje hitrosti sekala ne vpliva na velikost izdelanih zrn.

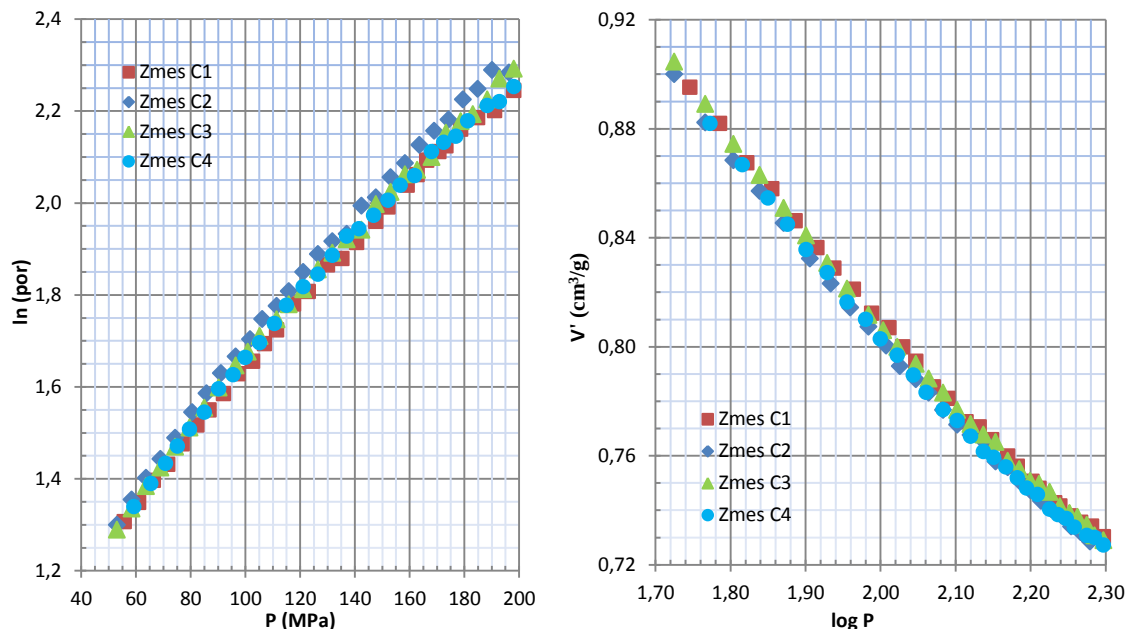
4.3.2 KOMPRESIBILNOST

V preglednici XIII so prikazani rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost sekala (C1–C4).

Preglednica XIII: Rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi z oznako C1, C2, C3 in C4.

Zmes	Kompresibilnost					ϵ pri izbranem tlaku stiskanja (%)		V' pri izbranem tlaku stiskanja (cm^3/g)	
	$k \times 10^3$	P_y	R^2	$w' \times 10^2$	R^2	100 MPa	150 MPa	100 MPa	150 MPa
C1	6,669	149,9	0,9958	30,09	0,9948	0,195	0,140	0,812	0,759
C2	6,951	143,9	0,9943	29,82	0,9915	0,187	0,132	0,807	0,754
C3	6,800	147,1	0,9957	30,14	0,9930	0,192	0,136	0,812	0,759
C4	6,595	151,6	0,9934	29,33	0,9915	0,192	0,138	0,806	0,755

Iz Heckelovega profila (slika 14 a) in Walkerjevega profila (slika 14 b) je razvidno, da se krivulje v precejšnji meri prekrivajo. Zoženo tlačno območje na 50–200 MPa dobro opisuje linearnost ($R^2 > 0,99$). Razlike v k in w' so minimalne, kar lahko potrdimo tudi z zelo podobnimi vrednostmi ϵ in V' pri izbranih tlakoma stiskanja (preglednica XIII).



Slika 14: a) *levo*: Heckelov in b) *desno*: Walkerjev profil zmesi za tabletiranje, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost sekala.

S Heckelovo in Walkerjevo analizo smo pokazali, da sprememba hitrosti sekala med granulacijo nima vpliva na kompaktilnost zmesi za tabletiranje.

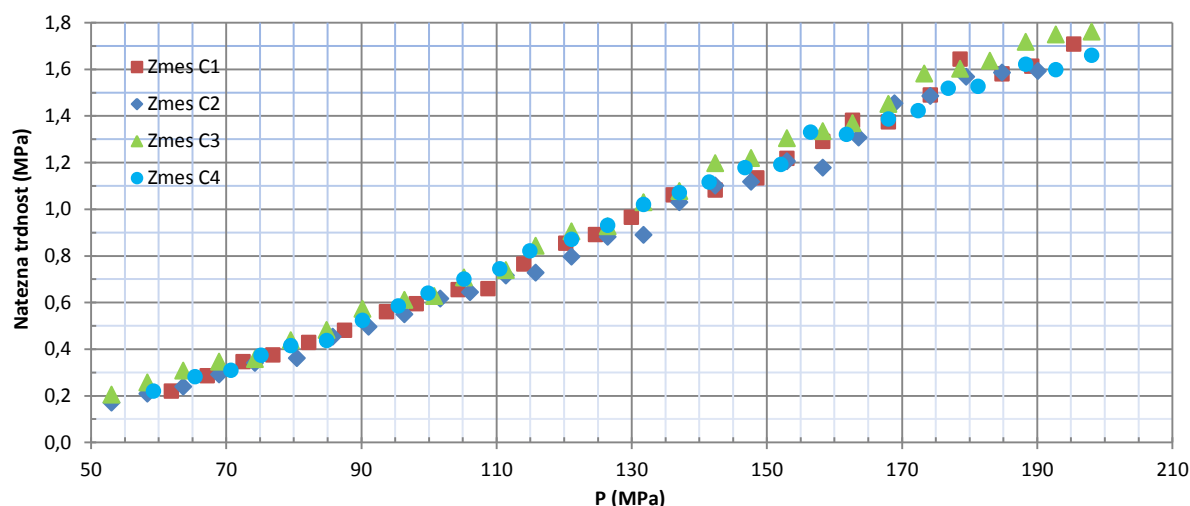
4.3.3 KOMPAKTIBILNOST

Kompaktibilnostni profil na sliki 15 prikazuje odvisnost natezne trdnosti tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost sekala, od tlaka stiskanja. Zoženo tlačno območje na 50–200 MPa dobro opisuje linearnost ($R^2 \geq 0,99$) in s tem možnost primerjave med vrednostmi C_p (preglednica XIV).

Preglednica XIV: Rezultati mehanskih lastnosti tablet iz zmesi z oznako C1, C2, C3 in C4.

Zmes	Kompaktibilnost		σ , pri izbranem tlaku stiskanja (MPa)	
	$C_p \times 10^3$	R^2	100 MPa	150 MPa
C1	11,47	0,9943	0,63	1,20
C2	11,06	0,9909	0,61	1,16
C3	11,39	0,9951	0,68	1,25
C4	10,88	0,9966	0,64	1,19

Na kompaktilnostnem profilu, ki ima sigmoidno obliko (slika 15) se krivulje v veliki meri prekrivajo, kar lahko dokažemo tudi s podobnimi vrednostmi C_p (preglednica XIV). Manjša odstopanja se pojavijo šele pri visokih tlakih stiskanja, kar lahko razberemo tudi iz izračunanih σ_t pri izbranem tlaku 150 MPa (preglednica XIV) in zato v celoti lahko zaključimo, da se ob spremembi hitrosti sekala med procesom granulacije σ_t bistveno ne spreminja.



Slika 15: Kompaktilnostni profil tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost sekala.

Iz zgoraj navedenih trditev lahko sklepamo, da sprememba hitrosti sekala med granulacijo nima vpliva na kompaktilnost zmesi za tabletiranje.

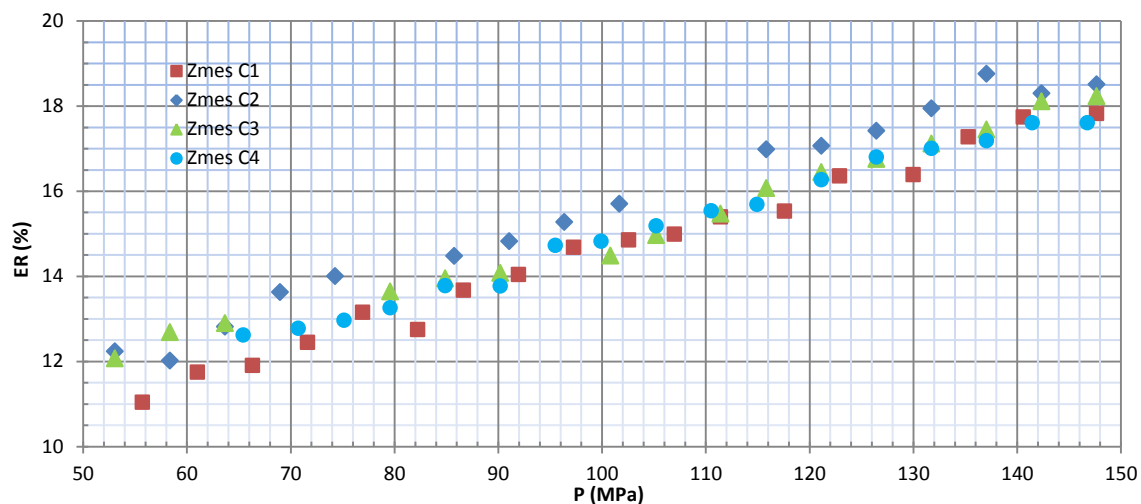
4.3.4 ELASTIČNOST

Slika 16 prikazuje vrednosti ER v odvisnosti od tlaka stiskanja za tablete, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost sekala. Pri vseh tlakih stiskanja so razlike v vrednosti ER majhne (1–2 %).

Preglednica XV: Rezultati elastičnih lastnosti tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost sekala.

Zmes	Indeks elastične relaksacije		ER (%) pri izbranem tlaku stiskanja	
	$N \times 10^3$	R^2	80 MPa	120 MPa
C1	73,70	0,9876	13,05	16,00
C2	71,95	0,9846	14,11	16,99
C3	64,70	0,9824	13,70	16,29
C4	67,13	0,9907	13,43	16,11

Ker se Pearsonovi koeficienti med seboj zelo razlikujejo (preglednica XV) in krivulje na sliki 16 zelo vijugajo med seboj, je otežena primerjava med vrednostmi naklona premic. Vendar lahko na podlagi odčitanih ER pri izbranim tlakoma rečemo, da sprememba hitrosti sekala med procesom granulacije ne vpliva na elastičnost tablet.



Slika 16: Indeks elastične relaksacije tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali hitrost sekala.

Na podlagi zgornjih trditev smo dokazali, da variiranje hitrosti sekala ne vpliva na velikost izdelanih zrn, študija stisljivosti pa ni pokazala vpliva na kompresibilnost, kompaktilnost in elastičnost tablet.

4.4 VPLIV SPREMEMBE PRETOKA ZRAKA SKOZI ŠOBO ZA RAZPRŠEVANJE NA STISLJIVOST TABLET

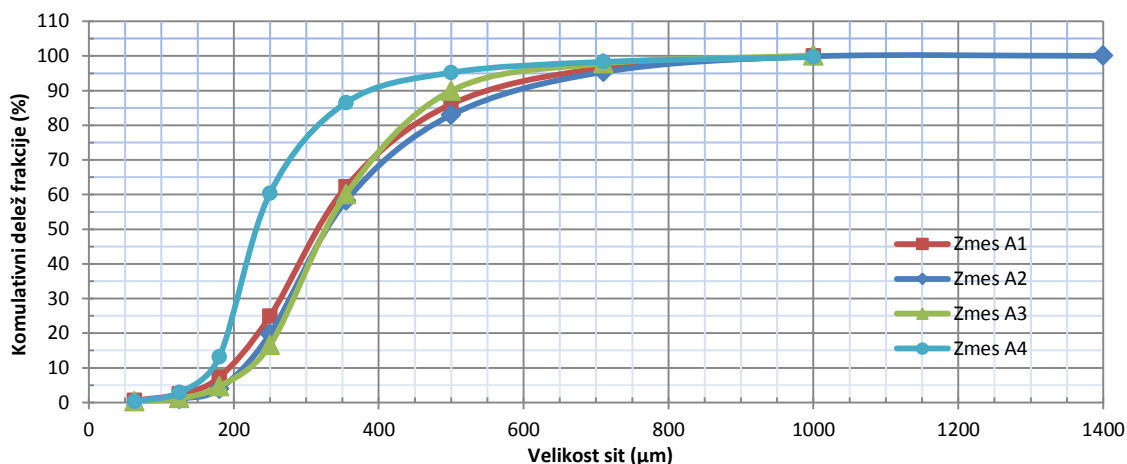
4.4.1 VPLIV PRETOKA ZRAKA NA PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV ZMESI

V preglednici XVI so prikazani rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali pretok zraka skozi šobo (A1–A4).

Preglednica XVI: Rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi z oznako A1, A2, A3 in A4.

Zmes	d_{50} [μm]	d_{84} [μm]	d_{16} [μm]	CV [%]
A1	320,08	427,31	212,84	33,50
A2	333,78	441,81	225,76	32,36
A3	349,15	467,14	231,15	33,79
A4	253,41	337,13	169,70	33,04

Iz kumulativnega grafa zmesi (slika 17) je razvidno, da s povečanjem pretoka zraka dobimo približno enake delce. Vendar pa je nekoliko presenetljivo, da pri zmesi A4, ki je imela največji pretok zraka, dobimo najmanjše delce, kjer je mediana velikosti delcev (d_{50}) 253,4 μm . Vse zmesi so imele ozko porazdelitev velikosti delcev (preglednica XVI).



Slika 17: Kumulativni graf zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali pretok zraka skozi šobo.

Ker pa so si vrednosti med seboj podobne, lahko trdimo, da variiranje pretoka zraka skozi šobo bistveno ne vpliva na velikost izdelanih zrn.

4.4.2 KOMPRESIBILNOST

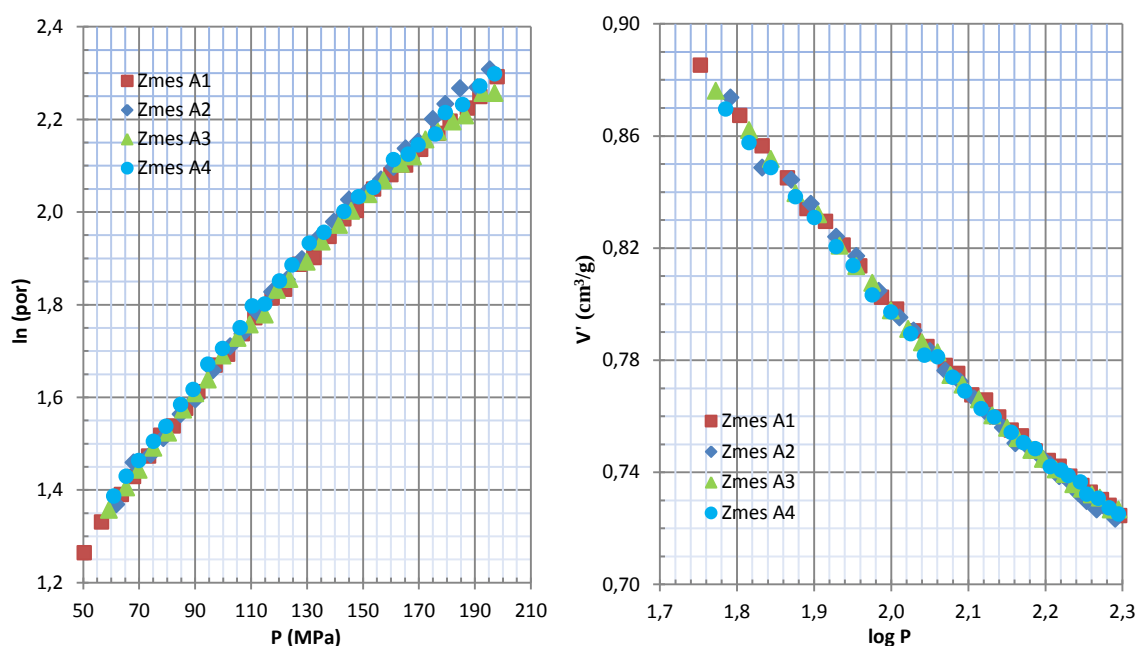
V preglednici XVII so prikazani rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali pretok zraka skozi šobo (A1–A4).

Preglednica XVII: Rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi z oznako A1, A2, A3 in A4.

Zmes	Kompresibilnost					ϵ pri izbranem tlaku stiskanja (%)		V' pri izbranem tlaku stiskanja (cm^3/g)	
	$k \times 10^3$	P_y	R^2	$w' \times 10^2$	R^2	100 MPa	150 MPa	100 MPa	150 MPa
A1	6,793	147,21	0,9925	29,83	0,9896	0,189	0,135	0,805	0,752
A2	6,962	143,64	0,9945	29,33	0,9912	0,187	0,132	0,802	0,751
A3	6,623	150,99	0,9916	28,71	0,9901	0,188	0,135	0,803	0,752
A4	6,641	150,58	0,9924	28,03	0,9902	0,184	0,132	0,801	0,752

Iz Heckelovega profila (slika 18 a) in Walkerjevega profila (slika 18 b) je razvidno, da se krivulje v precejšnji meri prekrivajo. Zoženo tlačno območje (50–200 MPa) dobro opisuje linearnost ($R^2 \geq 0,99$). Razlike v k in w' so minimalne, kar vidimo tudi v podobnih

vrednostih ε in V' pri izbranim tlakoma stiskanja (preglednica XVII). Izstopa zmes A2, ki ima po Heckelovi analizi najboljšo plastičnost.



Slika 18: a) levo: Heckelov in b) desno: Walkerjev profil zmesi za tabletiranje, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali pretok zraka skozi šobo.

S Heckelovo in Walkerjevo analizo smo pokazali, da sprememba pretoka zraka med granulacijo nima vpliva na kompaktilnost zmesi za tabletiranje.

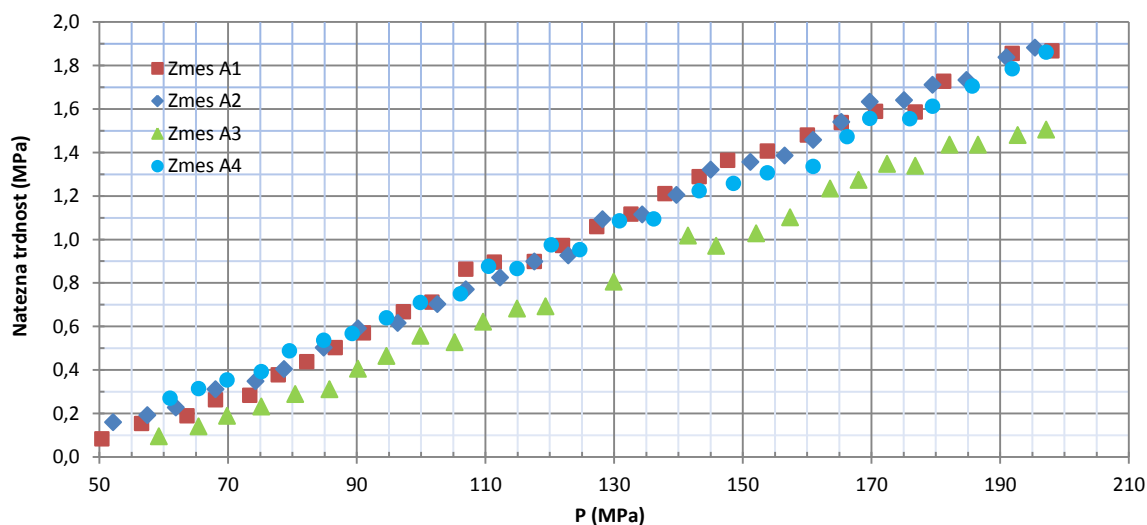
4.4.3 KOMPAKTIBILNOST

Kompaktibilnostni profil na sliki 19 prikazuje odvisnost natezne trdnosti tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali pretok zraka skozi šobo od tlaka stiskanja. Zoženo tlačno območje na 50–200 MPa dobro opisuje linearnost ($R^2 \geq 0,99$) in s tem možnost primerjave med vrednostmi C_p (preglednica XVIII).

Preglednica XVIII: Rezultati mehanskih lastnosti tablet iz zmesi z oznako A1, A2, A3 in A4.

Zmes	Kompaktibilnost		σ_t pri izbranem tlaku stiskanja (MPa)	
	$C_p \times 10^3$	R^2	100 MPa	150 MPa
A1	12,74	0,9948	0,69	1,33
A2	12,54	0,9970	0,70	1,33
A3	10,75	0,9952	0,51	1,04
A4	11,55	0,9968	0,70	1,28

Na kompaktilnostnem profilu (slika 19) je razvidno, da s povečanjem pretoka, zmanjšamo natezno trdnost (σ_t) tablet, kar lahko vidimo tudi v manjših vrednostih C_p (preglednica XVIII). Pri zmesi A3 je krivulja pomaknjena najnižje, saj ima najnižji C_p .



Slika 19: Kompaktilnostni profil tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali pretok zraka skozi šobo.

Pri manjših pretokih zraka, dobimo tablete z večjo σ_t , kakor pri večjih pretokih, kar lahko potrdimo tudi iz izračunanih σ_t pri izbranim tlakoma.

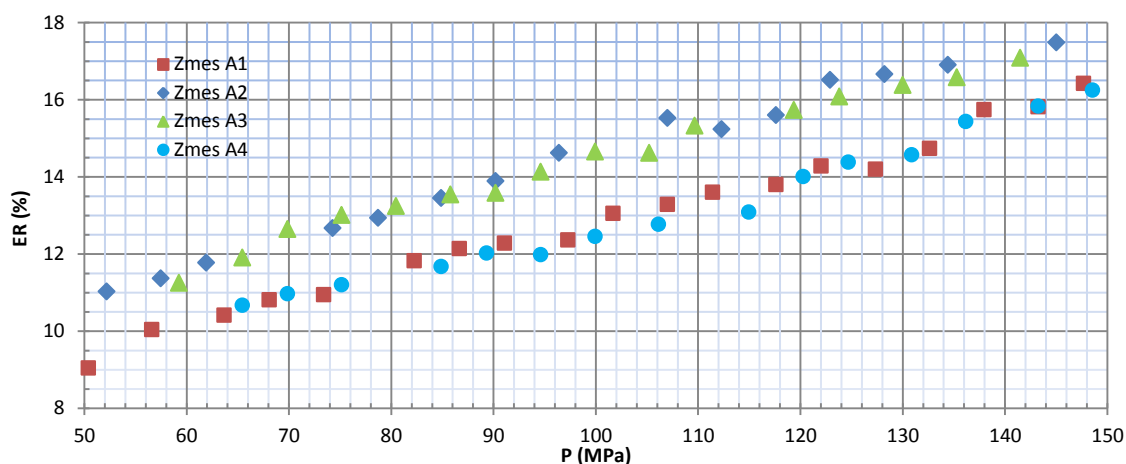
4.4.4 ELASTIČNOST

Slika 20 prikazuje vrednosti ER v odvisnosti od tlaka stiskanja za tablete, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali pretok zraka skozi šobo. Pri vseh tlakih stiskanja so razlike v vrednosti ER majhne (do 2 %). Ker se Pearsonovi koeficienti med seboj precej razlikujejo (preglednica XIX), je zaradi slabe linearnosti otežena primerjava med vrednostmi naklona premic.

Preglednica XIX: Rezultati elastičnih lastnosti tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali pretok zraka skozi šobo.

Zmes	Indeks elastične relaksacije		ER (%) pri izbranem tlaku stiskanja	
	$N \times 10^3$	R^2	80 MPa	120 MPa
A1	68,31	0,9865	11,45	14,19
A2	71,98	0,9894	13,11	15,99
A3	66,91	0,9862	13,08	15,76
A4	66,77	0,9753	11,36	14,03

Iz slike 20 opazimo, da s povečanjem tlaka stiskanja narašča tudi ER. Večji kot je naklon premice, večji je ER. Pri tabletah izdelanih iz zmesi A1 in A2 je naraščanje ER večje kot pri tabletah izdelanih iz zmesi A3 in A4. Na podlagi odčitanih ER pri izbranim tlakoma stiskanja, pa v primeru, če zelo povečamo ali zmanjšamo pretok zraka, zmanjšamo vpliv elastičnosti tablet, kakor v primeru manjšega povečanja ali zmanjšanja pretoka zraka (preglednica XIX).



Slika 20: Indeks elastične relaksacije tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali pretok zraka skozi šobo.

Na podlagi zgornjih trditev smo dokazali, da variiranje pretoka zraka skozi šobo ne vpliva na velikost izdelanih zrn. Večji kot je pretok zraka skozi šobo, manjša je natezna trdnost tablet in manjši delež elastične relaksacije tablet in obratno. Študija stisljivosti pa ni pokazala vpliva na kompresibilnost zmesi za tabletiranje.

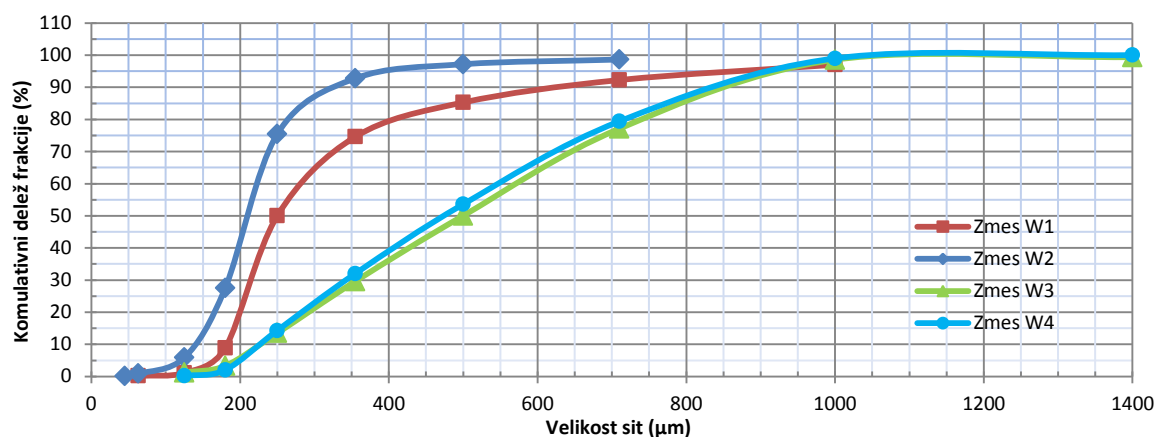
4.5 VPLIV SPREMEMBE MASE PRAHOV NA STISLJIVOST TABLET

4.5.1 VPLIV MASE PRAHOV NA PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV ZMESI

V preglednici XX so prikazani rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali maso prahov (W1–W4).

Preglednica XX: Rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi z oznako W1, W2, W3 in W4.

Zmes	d_{50} [μm]	d_{84} [μm]	d_{16} [μm]	CV [%]
W1	276,70	370,02	183,39	33,72
W2	209,35	269,80	148,90	28,87
W3	504,63	759,43	249,83	50,49
W4	483,79	740,07	227,50	52,97



Slika 21: Kumulativni graf zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali maso prahov.

Iz kumulativnega grafa (slika 21) je razvidno, da s povečanjem mase prahov dobimo večja zrnca s širšo CV in obratno.

4.5.2 KOMPRESIBILNOST

V preglednici XXI so prikazani rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali maso prahov (W1–W4).

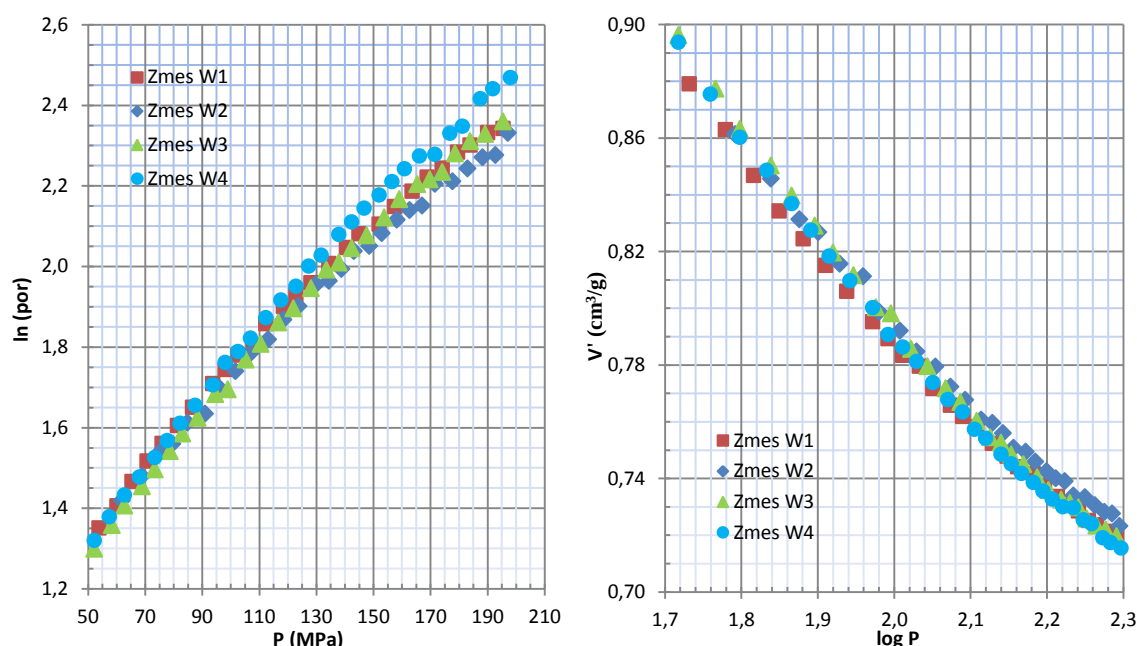
Preglednica XXI: Rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi z oznako W1, W2, W3 in W4.

Zmes	Kompresibilnost					ε pri izbranem tlaku stiskanja (%)		V' pri izbranem tlaku stiskanja (cm ³ /g)	
	$k \times 10^3$	P_y	R^2	$w' \times 10^2$	R^2	100 MPa	150 MPa	100 MPa	150 MPa
W1	7,018	142,5	0,9908	27,86	0,9872	0,176	0,124	0,792	0,743
W2	6,590	151,7	0,9910	26,88	0,9895	0,180	0,129	0,797	0,750
W3	7,458	134,1	0,9936	30,51	0,9899	0,182	0,125	0,799	0,745
W4	7,841	127,5	0,9936	30,19	0,9880	0,174	0,118	0,795	0,742

Zoženo tlačno območje na 50–200 MPa dobro opisuje linearnost ($R^2 \geq 0,99$) in s tem zagotavlja možnost dobre primerjave Heckelovih (k) in Walkerjevih koeficientov (w').

Iz Heckelovega profila (slika 22 a) je razvidno, da se na začetku pri manjših tlakih stiskanja (do 100 MPa) krivulje prekrivajo. Z večanjem tlaka stiskanja, prihaja do vedno večjih odstopanj med krivuljami. To potrjujejo tudi različne vrednosti P_y (preglednica XXI). V primeru povečanja mase prahov se nakloni premic in kompresibilnost povečata. Večja kot je masa prahov, manjši je P_y in bolj plastično zmes dobimo. Vendar pa je presenetljivo, da je ε pri izbranih tlakih stiskanja podobna (preglednica XXI).

Iz Walkerjevega profila (slika 22 b) lahko opazimo, da v primeru povečanja mase prahov je w' večji, vendar pa so vrednosti V' pri izbranem tlaku stiskanja podobne (preglednica XXI).



Slika 22: a) Heckelov in b) Walkerjev profil zmesi za tabletiranje, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali maso prahov.

V primeru, da povečamo maso prahov ima to pozitiven učinek na kompresibilnost, saj so zmesi bolj stisljive oz. bolj plastične in imajo manjši P_y in večji w' , kot pa zmesi pri katerih je bila masa prahov med granulacijo manjša.

4.5.3 KOMPAKTIBILNOST

Kompaktibilnostni profil na sliki 23 prikazuje odvisnost natezne trdnosti tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali maso prahov od tlaka stiskanja. Zoženo tlačno območje (50–200 MPa) dobro opisuje linearnost ($R^2 > 0,99$) in s tem možnost primerjave med vrednostmi C_p (preglednica XXII).

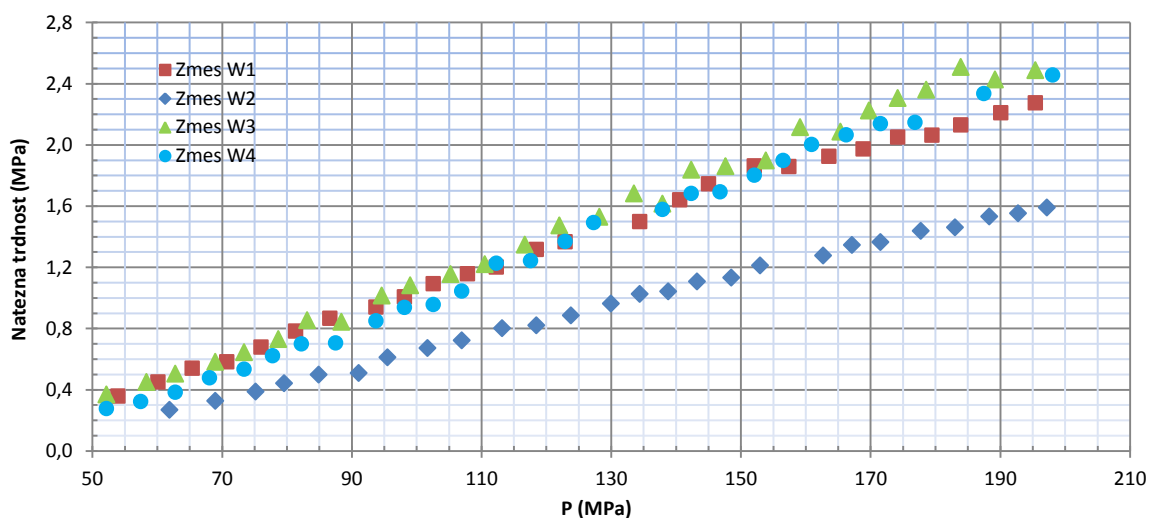
Preglednica XXII: Rezultati mehanskih lastnosti tablet iz zmesi z oznako W1, W2, W3 in W4.

Zmes	Kompaktibilnost		σ_t pri izbranem tlaku stiskanja (MPa)	
	$C_p \times 10^3$	R^2	100 MPa	150 MPa
W1	13,74	0,9945	1,03	1,72
W2	10,02	0,9979	0,65	1,15
W3	15,81	0,9948	1,09	1,88
W4	15,79	0,9963	0,98	1,77

Iz kompaktilnostnega profila (slika 23) je razvidno, da se na začetku pri manjših tlakih stiskanja (do 110 MPa) krivulje prekrivajo, razen zmes W2, ki že pri nižjih tlakih izkazuje slabšo kompaktilnost od ostalih zmesi. Z večanjem tlaka stiskanja, prihaja do vedno večjih odstopanj med krivuljami. To lahko tudi dokažemo z različnimi vrednostmi C_p (preglednica XXII).

V primeru povečanja mase prahov pri procesu granulacije zvišamo vrednost C_p . Višja kot je masa prahov, višje so vrednosti C_p , hkrati pa je krivulja višje na kompaktilnostnem profilu in tablete imajo višjo natezno trdnost (σ_t). Nasprotno pa, zmanjšanje mase prahov zmanjša σ_t , kar lahko dokažemo tudi s manjšo vrednostjo C_p . Slednje lahko potrdimo tudi iz izračunanih σ_t pri izbranim tlakoma stiskanja (preglednica XXII).

Na kompaktilnostnem profilu pri zmesi W2 je krivulja pomaknjena najnižje, saj ima najnižji C_p . Pričakovali bi, da bo imela zmes W1, ki ima najmanjše delce tudi najmanjšo natezno trdnost. Vendar je njen C_p večji od C_p zmesi W2, kar je lahko posledica najmanjših delcev, ki se zaradi svoje visoke specifične površine najlažje povezujejo med seboj.



Slika 23: Kompaktilnostni profil tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali maso prahov.

Iz zgoraj navedenih trditev lahko sklepamo, da s povečanjem mase prahov med granulacijo, dobimo tablete večje mehanske trdnosti.

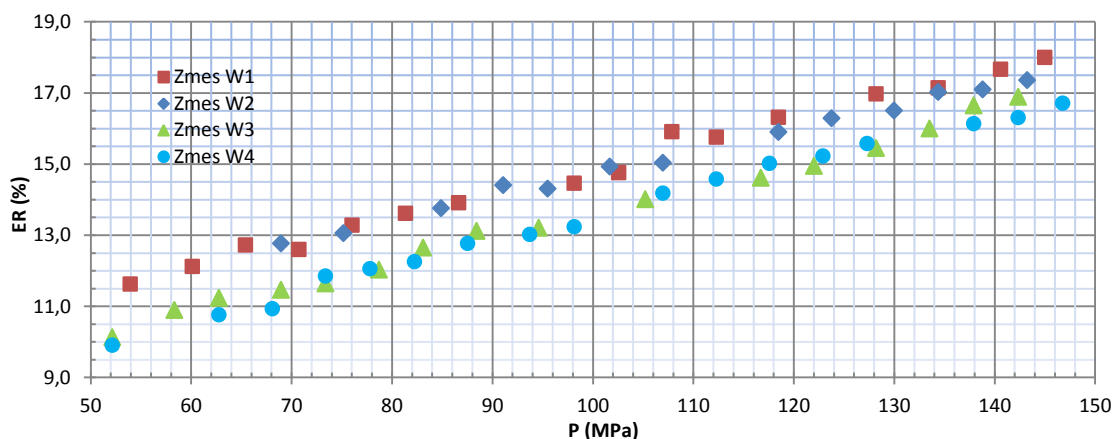
4.5.4 ELASTIČNOST

Slika 24 prikazuje vrednosti ER v odvisnosti od tlaka stiskanja za tablete, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali maso prahov. Pri vseh tlakih stiskanja so razlike v vrednosti ER majhne (do 1,5 %).

Preglednica XXIII: Rezultati elastičnih lastnosti tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali maso prahov.

Zmes	Indeks elastične relaksacije		ER (%) pri izbranem tlaku stiskanja	
	$N \times 10^3$	R^2	80 MPa	120 MPa
W1	69,73	0,9908	13,49	16,28
W2	62,70	0,9945	13,47	15,97
W3	70,50	0,9919	12,26	15,08
W4	71,73	0,9932	12,09	14,95

Zoženo tlačno območje (50–150 MPa) dobro opisuje linearnost ($R^2 \geq 0,99$) in s tem možnost primerjave med nakloni premic (preglednica XXIII). Iz slike 24 in na podlagi ER pri izbranim tlakoma stiskanja (preglednica XXIII) lahko sklepamo, da s povečanjem mase prahov, dobimo manjši ER.



Slika 24: Indeks elastične relaksacije tablet, pri katerih smo znotraj procesa granuliranja spreminjali maso prahov.

Na podlagi zgornjih trditev smo dokazali, da s povečanjem mase prahov med procesom granuliranja, dobimo večja zrnca. Tablete izdelane iz večjih zrn pa imajo višjo natezno trdnost in manjši delež elastične relaksacije, kar pripisujemo izrazitejši fragmentaciji večjih granul in posledično tvorbi močnejših povezav med novonastalimi čistimi površinami (21).

Zmesi z oznako W3 in W4, ki imata večjo velikost zrnca imata večjo natezno trdnost in manjši vpliv na elastičnost tablet, kakor tablete izdelane iz zmesi z oznakama W1 in W2, ki imata manjšo velikost zrnca, nižjo trdnost tablet in večjo elastičnost tablet. Velikost zrnca vpliva tudi na kompresibilnost zmesi za tabletiranje, večja kot so zrnca, manjši P_y in večji w' in tako izkazujejo večjo plastičnost, kakor zmesi z manjšimi zrnca.

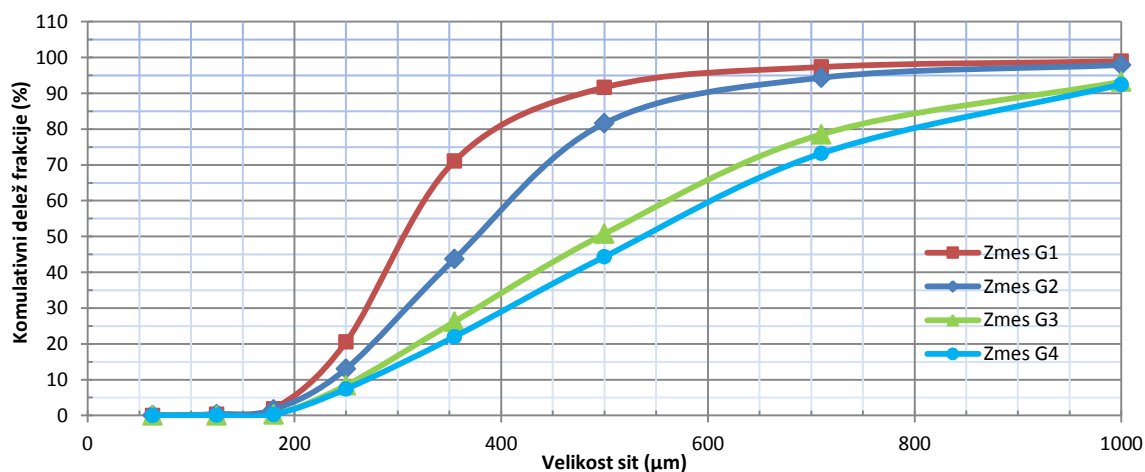
4.6 VPLIV ČASA GNENENJA NA STISLJIVOST TABLET

4.6.1 VPLIV ČASA GNENENJA NA PORAZDELITEV VELIKOSTI DELCEV ZMESI

V preglednici XXIV so prikazani rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi, pri katerih smo preučevali vpliv uvedbe časa gnetenja med procesom granuliranja (G1–G4).

Preglednica XXIV: Rezultati velikosti delcev (d_{50} , d_{84} , d_{16}) in CV za zmesi z oznako G1, G2, G3 in G4.

Zmes	d_{50} [μm]	d_{84} [μm]	d_{16} [μm]	CV [%]
G1	308,39	392,88	223,91	27,39
G2	382,45	506,77	258,14	32,50
G3	495,53	696,43	294,62	40,54
G4	539,91	769,59	310,23	42,54



Slika 25: Kumulativni graf zmesi, pri katerih smo preučevali vpliv uvedbe časa gnetenja med procesom granuliranja.

Iz kumulativnega grafa zmesi (slika 25) je razvidno, da s povečanjem časa gnetenja dobimo večja zrnca s širšo CV in obratno. Najmanjše delce smo dobili pri zmesi G1, kjer je je mediana velikosti delcev (d_{50}) 308,4 μm . Največje delce pa pri najdaljšem času gnetenja, kjer je je mediana velikosti delcev (d_{50}) 539,9 μm .

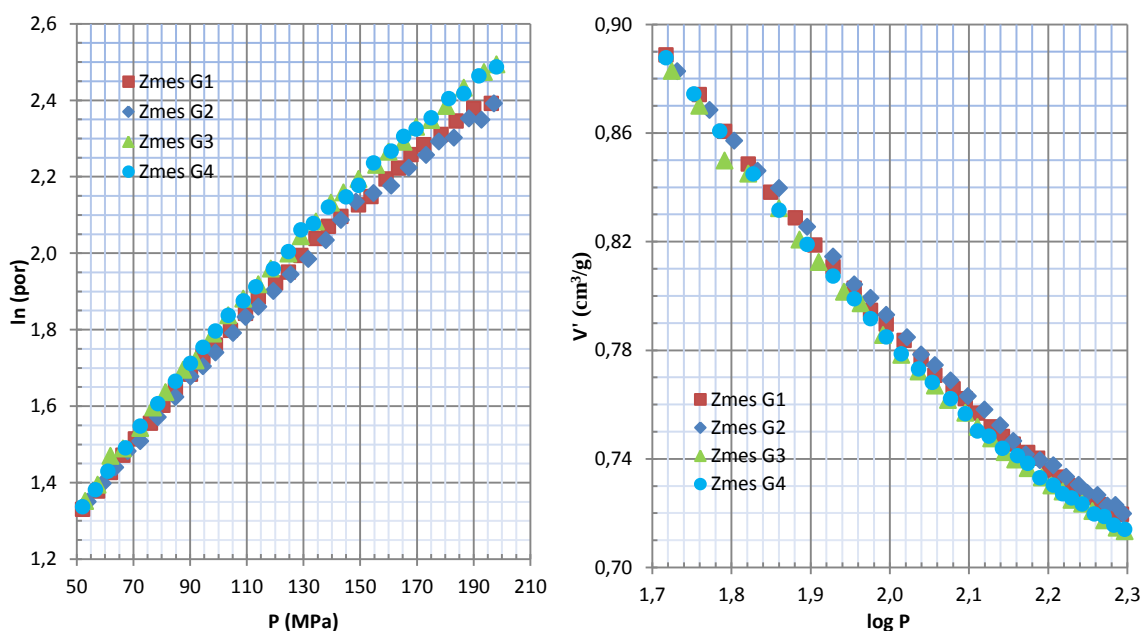
4.6.2 KOMPRESIBILNOST

V preglednici XXV so prikazani rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi, pri katerih smo preučevali vpliv časa gnetenja med procesom granuliranja. Zoženo tlačno območje na 50–200 MPa dobro opisuje linearnost ($R^2 \geq 0,99$) in s tem zagotavlja možnost dobre primerjave k in w' .

Preglednica XXV: Rezultati kompresibilnosti izdelanih tablet iz zmesi z oznako G1, G2, G3 in G4.

Zmes	Kompresibilnost					ε pri izbranem tlaku stiskanja (%)		V' pri izbranem tlaku stiskanja (cm^3/g)	
	$k \times 10^3$	P_y	R^2	$w' \times 10^2$	R^2	100 MPa	150 MPa	100 MPa	150 MPa
G1	7,474	133,8	0,9918	29,23	0,9875	0,175	0,120	0,794	0,743
G2	7,259	137,8	0,9920	28,74	0,9892	0,177	0,123	0,796	0,746
G3	7,860	127,2	0,9925	29,07	0,9862	0,168	0,114	0,789	0,738
G4	7,912	126,4	0,9912	29,60	0,9841	0,169	0,114	0,790	0,738

Iz Heckelovega profila (slika 26 a) je razvidno, da se na začetku pri manjših tlakih stiskanja (do 80 MPa) krivulje prekrivajo. Z večanjem tlaka stiskanja prihaja do vedno večjih odstopanj med krivuljami. S povečanjem časa gnetenja se nakloni povečujejo in s tem vrednosti P_y zmanjšujejo, kar lahko potrdimo z izračunanimi vrednostmi ε pri izbranem tlaku stiskanja (preglednica XXV). Vidimo lahko, da povečanje časa gnetenja ima majhni vpliv na plastičnost zmesi. Daljši kot je čas gnetenja, manjši je P_y in večja je plastičnost zmesi.



Slika 26: a) Heckelov in b) Walkerjev profil zmesi za tabletiranje, pri katerih smo preučevali vpliv uvedbe časa gnetenja med procesom granuliranja.

Za razliko od Heckelove, pa Walkerjeva analiza ne kaže bistvenih razlik v kompresibilnosti zmesi za tabletiranje, pri katerih smo preučevali vpliv časa gnetenja med procesom granuliranja. Nakloni w' in V' pri izbranem tlaku stiskanja so si med seboj zelo podobni (preglednica XXV). Na Walkerjevem profilu (slika 26 b) pa vidimo to kot prekrivanje krivulj pri vseh tlakih stiskanja.

S Heckelovo analizo smo pokazali, da s povečanjem časa gnetenja med granulacijo rahlo izboljšamo plastičnost izdelanim tabletam. Vendar Walkerjeva analiza ne pokaže vpliva na kompresibilnost zmesi za tabletiranje. Vendar, ker bolje zaupamo Walkerjevemu modelu, lahko rečemo, da s povečanjem časa gnetenja ne vplivamo na kompresibilnost zmesi za tabletiranje.

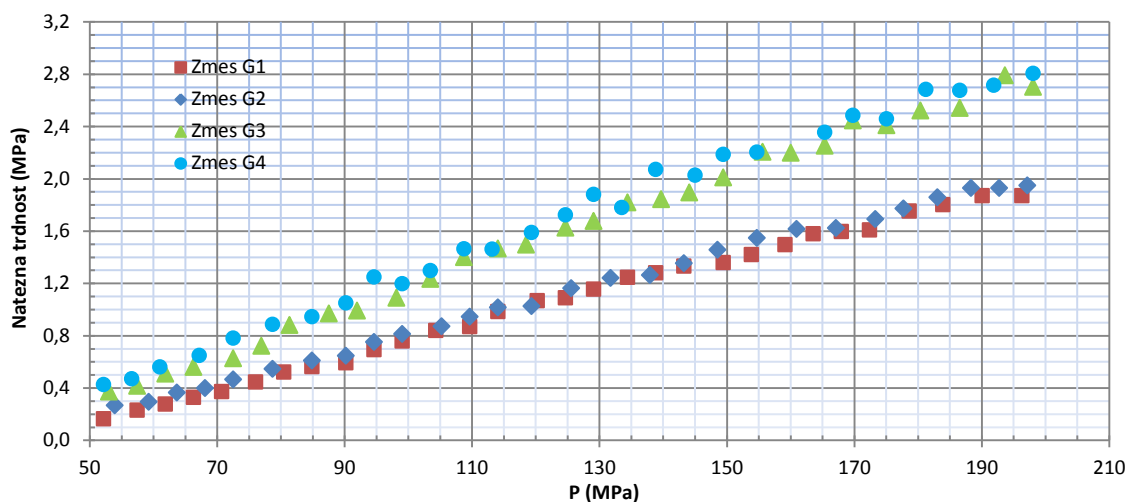
4.6.3 KOMPAKTIBILNOST

Kompaktibilnostni profil na sliki 27 prikazuje odvisnost natezne trdnosti tablet, pri katerih smo preučevali vpliv časa gnetenja med procesom granuliranja od tlaka stiskanja. Zoženo tlačno območje (50–200 MPa) dobro opisuje linearnost ($R^2 > 0,99$).

Preglednica XXVI: Rezultati mehanskih lastnosti tablet iz zmesi z oznako G1, G2, G3 in G4.

Zmes	Kompaktibilnost		σ_t pri izbranem tlaku stiskanja (MPa)	
	$C_p \times 10^3$	R^2	100 MPa	150 MPa
G1	12,39	0,9965	0,76	1,38
G2	12,38	0,9972	0,81	1,43
G3	17,00	0,9950	1,17	2,02
G4	16,97	0,9925	1,25	2,10

S povečanjem časa gnetenja se nakloni C_p povečujejo (preglednica XXVI). Daljši kot je čas gnetenja, višje so vrednosti C_p , hkrati pa je krivulja višje na kompaktibilnostnem profilu in tablete imajo večjo natezno trdnost. Slednje lahko potrdimo tudi z izračunanimi vrednostmi σ_t pri izbranem tlaku stiskanja. Daljši kot je čas gnetenja, večje so vrednosti σ_t pri izbranem tlaku stiskanja.



Slika 27: Kompaktibilnostni profil tablet, pri katerih smo preučevali vpliv uvedbe časa gnetenja med procesom granuliranja.

S povečanjem časa gnetenja dobimo tablete večje mehanske trdnosti.

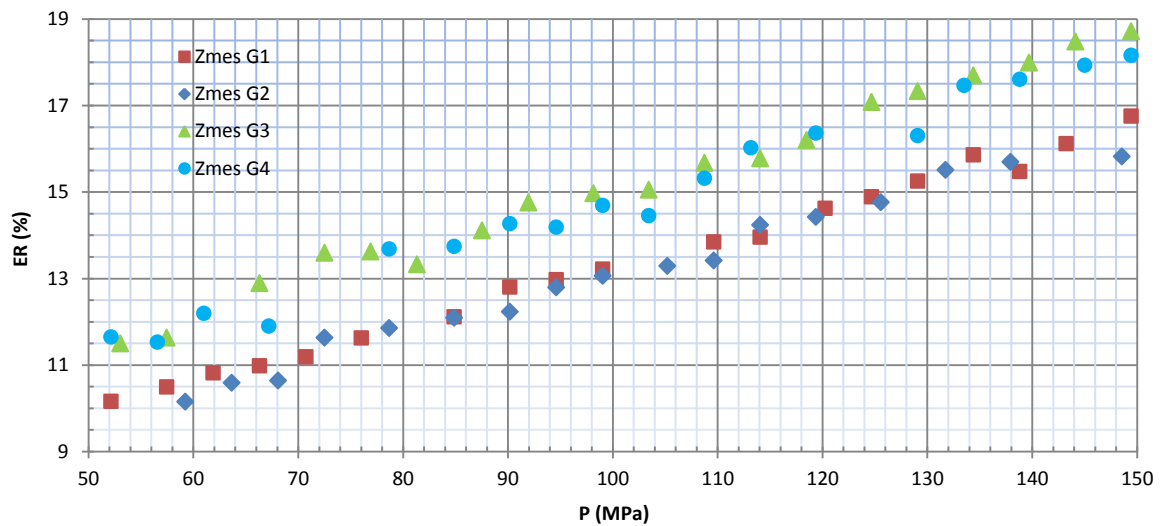
4.6.4 ELASTIČNOST

Slika 28 prikazuje vrednosti ER v odvisnosti od tlaka stiskanja za tablete, pri katerih smo preučevali vpliv časa gnetenja med procesom granuliranja. Pri vseh tlakih stiskanja so razlike v vrednosti ER majhne (do 2 %). Zoženo tlačno območje na 50–150 MPa dobro opisuje linearnost ($R^2 > 0,98$).

Preglednica XXVII: Rezultati elastičnih lastnosti tablet, pri katerih smo preučevali vpliv časa gnetenja med procesom granuliranja.

Zmes	Indeks elastične relaksacije		ER (%) pri izbranem tlaku stiskanja	
	$N \times 10^3$	R^2	80 MPa	120 MPa
G1	66,44	0,9944	11,93	14,59
G2	66,36	0,9830	11,73	14,39
G3	73,64	0,9876	13,61	16,56
G4	70,42	0,9809	13,35	16,17

Iz slike 28 je razvidno, da pri zmesi G3 in G4 je naraščanje izrazitejše kot pri zmesi G1 in G2, kar vidimo tudi iz naklona premice. Sklepamo lahko, da se s podaljšanjem časa gnetenja elastičnost tablet povečuje, kar lahko vidimo tudi iz izračunanih vrednostih ER pri izbranim tlakoma stiskanja (preglednica XXVII).



Slika 28: Indeks elastične relaksacije tablet, pri katerih smo preučevali vpliv uvedbe časa gnetenja med procesom granuliranja.

Na podlagi zgornjih trditev smo dokazali, da s povečanjem časa gnetenja dobimo večja zrnca s širšo CV. Tako imata zmesi z oznako G3 in G4, ki imata največjo velikost delcev in hkrati najširšo CV, večjo plastičnost, natezno trdnost in elastičnost tablet, kakor tablete izdelane iz zmesi G1 in G2, ki imajo manjšo velikost zrn, manjšo plastičnost, trdnost in elastičnost tablet. Vendar študija stisljivosti v primeru Walkerjeve analize ni pokazala vpliva na kompresibilnost tablet, za razliko od Heckelove analize.

5 SKLEP

Mehanizem stiskanja zrnca je zelo zapleten proces, zato ga je težko predstaviti in opisati z enim samim modelom. Pri spreminjanju vhodnih spremenljivk, torej procesnih parametrov za proces granuliranja (hitrost mešala, sekala, pretoka zraka skozi šobo, masa prahov in čas gnetenja), pri katerih smo opazovali njihov vpliv na izbrane kakovostne lastnosti izdelanih tablet, smo prišli do naslednjih zaključkov:

- 1) S povečanjem hitrosti mešala dobimo večja zrnca s širšo CV in tablete večje mehanske trdnosti ter obratno. Študija stisljivosti ni pokazala vpliva na kompresibilnost in elastičnost tablet.
- 2) Variiranje hitrosti sekala ne vpliva na velikost izdelanih zrnca, študija stisljivosti pa ni pokazala vpliva na kompresibilnost, kompaktilnost in elastičnost tablet.
- 3) Variiranje pretoka zraka ne vpliva na velikost izdelanih zrnca. Večji kot je pretok zraka skozi šobo, manjša je natezna trdnost tablet in manjši delež elastične relaksacije tablet ter obratno. Študija stisljivosti pa ni pokazala vpliva na kompresibilnost zmesi za tabletiranje.
- 4) S povečanjem mase prahov dobimo večja zrnca s širšo CV, kar ima pozitiven učinek na kompresibilnost, kompaktilnost in elastičnost izdelanih tablet. Tablete izdelane iz večjih zrnca izkazujejo večjo plastičnost, višjo natezno trdnost in manjši delež elastične relaksacije.
- 5) S povečanjem časa gnetenja, dobimo večja zrnca s širšo CV. Daljši kot je čas gnetenja, večja je trdnost in elastičnost tablet. Študija stisljivosti pa ni pokazala vpliva na kompresibilnost tablet.

Eksperimentalni načrt, ki je vseboval serijo 20 poskusov, smo zastavili tako, da smo variirali pet procesnih parametrov procesa granuliranja okrog predhodno postavljene izhodiščne točke (IT). Spreminjali smo hitrost mešala, hitrost sekala, pretok zraka skozi šobo za razprševanje, maso zmesi in čas gnetenja. Le-te spremenljivke smo obravnavali kot potencialne kritične procesne parametre (CPP) procesa granuliranja. Kot izhodne spremenljivke procesa stiskanja smo obravnavali parametre stiskanja, kot so Heckelova in

Walkerjeva analiza, natezna trdnost in ER. Le-ti vplivajo na kakovost izdelanih tablet, torej predstavljajo potencialne kritične kakovostne lastnosti (CQA) končnega izdelka.

Na podlagi rezultatov smo določili, da s spreminjanjem procesnih parametrov pomembno vplivamo na nekatere izhodne spremenljivke procesa stiskanja. V preglednici XXVIII so prikazani potencialni CPP procesa granuliranja, ki vplivajo na potencialne CQA izdelanih tablet, ki jih dobimo pri procesu stiskanja zrn. S puščico navzgor (↑) so označene potencialne CQA, ki imajo velik vpliv na kakovost, s puščico navzdol (↓) pa potencialne CQA, ki imajo majhen vpliv na kakovost in s poševnico (/) pa so označene potencialne CQA, ki nimajo vpliva na kakovost izdelanih tablet.

Preglednica XXVIII: Predstavitev potencialnih CPP, ki lahko vplivajo na potencialne CQA tablet, ki jih dobimo pri procesu stiskanja zrn.

Potencialni CPP procesa granuliranja	Potencialni CQA procesa granuliranja	Potencialni CQA procesa stiskanja			
	d_{50} in CV	k	w'	C_p	ER
Hitrost mešala	↑	/	/	↑	/
Hitrost sekala	/	/	/	/	/
Pretok zraka skozi šobo	/	/	/	↓	↓
Masa zmesi	↑	↑	↑	↑	↓
Čas gnetenja	↑	↓	/	↑	↑

Na podlagi zgoraj zapisanih trditev lahko zelo na splošno zaključimo, da večja kot so zrnca, se bolj plastično obnašajo in pri njihovem stiskanju dobimo tablete z večjo natezno trdnostjo in elastičnostjo. S spreminjanjem hitrosti sekala in pretoka zraka skozi šobo, ne vplivamo na kakovost izdelanih tablet oz. hitrost sekala in pretok zraka skozi šobo nista CPP. Z vpeljavo koncepta QbD smo dokazali, da z vhodnimi procesnimi parametri granuliranja vplivamo na kakovost izdelanih tablet ter z optimizacijo vhodnih procesnih pogojev lahko zagotavljamo bolj optimalno kakovost izdelanih tablet.

6 LITERATURA

- (1) Alderborn G. Tablets and Compaction. [ured.] M. E. Aulton. s.l.: Churchill Livingstone Elsevier, 2007, Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 3rd ed.: 442–482.
- (2) Nilüfer Y, Berna T, Aslıhan HK, Berrin B, Jülide E, Tamer B. Lubricant Efficiency of Magnesium Stearate in Direct Compressible Powder Mixtures Comprising Cellactose[®] 80 and Pyridoxine Hydrochloride. In: FABAD J. Pharm. Sci., 2007; 32: 173–183.
- (3) Gohel MC, Jogani PD. Functionality testing of a multifunctional directly compressible adjuvant containing lactose, polyvinylpyrrolidone, and croscarmellose sodium. Pharm Technol., 2002; 25: 64–82.
- (4) Tablets (Compressi) (01/2008:0478). In: European Pharmacopoeia 7th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, 2010: 736–738.
- (5) Tunón Å. Preparation of Tablets from Reservoir Pellets with an Emphasis on the Compression Behaviour and drug Release, Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala 2003: 9–11.
- (6) Mohan S. Compression physics of Pharmaceutical powders: A review. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2012; Vol. 3(6): 1580–1592.
- (7) Gohel MC, Jogani PD. A review of co-processed directly compressible excipients. J Pharm Pharmaceut Sci. 2005; 8(1): 76–93.
- (8) Armstrong NA. Tablet manufacture. In: Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical technology, vol. 6, Informa Healthcare USA, Inc., 2007: 3653–3672.
- (9) Summers MP, Aulton ME. Granulation. [ured.] M. E. Aulton. s.l.: Churchill Livingstone Elsevier, 2007, Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 3rd ed.: 410–423.
- (10) Gokhale R, Trivedi NR. Wet Granulation in Low- and High-Shear Mixers. [ured.] Dilip M. Parikh. s.l.: Informa Healthcare USA, Inc., 2010, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 3rd ed.: 183–203.
- (11) Marshall K, Compression/Compaction.
http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Troubleshooting/ProblemSolver/PD_FLibrary.aspx; (dostop: januar 2014).

- (12) Mahmoodi F. Compression Mechanic of Powders and Granular Materials Probed by Force Distributions and a Micromechanically Based Compaction Equation. *Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala*, 2012: 9–56.
- (13) Alderborn G. Tablets and Compaction. [ured.] M. E. Aulton. s.l.: Churchill Livingstone, 2002, *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, 2nd ed.: 397–440.
- (14) Ilić I. Study of compressibility and compactibility of selected pharmaceutical excipients. Doctoral dissertation, University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy 2011: 1–38.
- (15) Bogda MJ. Tablet Compression: Machine theory, Design and Process Troubleshooting. In Swabrick J, editor. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 3rd ed. New York: Informa Healthcare; Vol. 6, 2007: 3611–3629.
- (16) Sonnergaard JM, Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol 63, 2006: 270–277.
- (17) Klevan I. Compression Analysis of Pharmaceutical Powders: Assessment of Mechanical Properties and Tablet Manufacturability Prediction. Doctoral thesis, University of Tromsø, 2011.
- (18) Duberg M, Nystroem C. Studies on direct compression of tablets: XVII., Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. *Powder Technol.* 1986; 46: 67–75.
- (19) Šantl M. Vpliv načina aglomeriranja trdnih delcev na proces stiskanja in lastnosti tablet. Doktorska disertacija. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2012.
- (20) Suzuki M, Sato H, Hasegawa M, Hirota M. Effect of size distribution on tapping properties of fine powder. *Powder Technol*, 2001; 118: 53–57.
- (21) Šantl M, Ilić I, Vrečer F, Baumgartner S. A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: the effect of granule particle size. *Acta Pharmaceutica*, july 2012 doi: 10.2478/v10007-012-0028-8.
- (22) Odeku OA, The Compaction of Pharmaceutical Powders; Vol. 5 Issue 2: 2007 (Dostop: julij 2014):
<http://www.pharmainfo.net/reviews/compaction-pharmaceutical-powders>.
- (23) Heckel RW: Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans Metall Soc AIME*, 1961: 221: 671–675.

- (24) Sonnergaard JM. A critical evaluation of the Heckel equation. *Int J Pharm.* 1999; 193: 63–71.
- (25) Bunjevac (por. Šantl) M, Vrečer F, Ilić I, Baumgartner S. Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje. *Farmacevtski vestnik*, 2009, letn. 60, št. 6: 327–335.
- (26) Zupančič Božič D. Optimizacija tabletiranja na osnovi študija plastično-elastičnih lastnosti delcev. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2008.
- (27) Walker EE. The properties of powders VI: The compressibility of powders. *Trans Faraday Soc.*, 1923, 19: 73–82.
- (28) Adolfsson A, Nyström C. Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. *International Journal of Pharmaceutics.* 1996; 132: 95–106.
- (29) Picker KM. Time dependence of elastic recovery for characterisation of tableting materials. *Pharm Dev Technol.* 2001; 6 (1): 61–70.
- (30) Lanzaus RM. Pharmaceutical Powder Technology: Towards a science based understanding of the behavior of powder systems; Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität, Basel, 2006.
- (31) Bolhuis GK, Chowhan ZT. Materials for direct compaction. V: Alderborn G. Nyström C: Pharmaceutical powder compaction technology. Marcel Dekker, New York, 1996: 419–483.
- (32) Fell JT, Newton JM. Determination of tablet strength by the diametral compression test. *J Pharm Sci.*, 1970, 59: 688–91.
- (33) Cobb J, Brett J. R, Ruff D. M, Berry A, Epps R. Using Quality by Design (QbD) for Process Optimization of a Novel Oral Solid Dosage Form (Dostop: oktober 2014): http://metricsinc.com/wp-content/uploads/2012/10/Joe_Cobb-2012.pdf.
- (34) Obreza A, Korbar ŠJ, Humar M et al. Farmacevtski tehnološki slovar. Ljubljana: Založba ZRC, 2011.
- (35) Guidance for Industry, ICH Q8 Pharmaceutical Development November 2009 (dostop: oktober 2014): www.fda.gov/cder/guidance/8084dft.htm.

- (36) Use, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2). [Elektronski] 2009 (Dostop: oktober 2014): http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.
- (37) Vudathala G, Rodgers S, Simmons JE. Quality by Design and Process Analytical Technology in Granulation. s.l.: Informa Healthcare USA, Inc., 2010, Handbook for Pharmaceutical Granulation Technology, Zv. 3rd ed: 617–636.
- (38) Šantej M. Ocena eksperimentalnega prostora laboratorijskega hitro vrtečega granulatorja s štirilitrsko posodo. Diplomsko delo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2013.
- (39) Guideline on process validation for finished products-information and data to be provided in regulatory submissions. European Medicines Agency, 2014. (Dostop: oktober 2014): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162136.pdf.
- (40) Badawy IFS, Narang SA, LaMarche K et. al. Mechanistic basis for the effects of process parameters on quality attributes in high shear wet granulation. International Journal of Pharmaceutics, 2012, Zv. 439: 324–333.
- (41) Logan R, Briens L. Investigation of the effect of impeller speed on granules formed using a PMA-1 high shear granulator. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2012, Zv. 38 (11): 1394–1404.
- (42) Wang S, Ye G, Wan Sia Heng P et al. Investigation of High Shear Wet Granulation Processes Using Different Parameters and Formulations. Chem. Pharm. Bull., 2008, Zv. 56 (1): 22–27.
- (43) Briens L, Logan R. The Effect of the Chopper on Granules from Wet High-Shear granulation Using a PMA-1 Granulator. PharmSciTech, 2011, Zv. 12 (4): 1358–1365.
- (44) Tao J, Chaudhury A, Ramachandran R et al. A combined experimental and modeling approach to study the effect of high-shear wet granulation process parameters on granule characteristics. Preetanshu Pandey, s.l.: Informa Healthcare USA, Inc., 2013, Pharmaceutical Development and Technology, Zv. 18 (1): 210–224.

- (45) Li J, Tao L, Dali M et al. 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. 2011, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100 (1): 294–310.
- (46) Garala CK, Patel MJ, Dhingani PA, Dharamsi TA. Quality by design (QbD) approach for developing agglomerates containing racecadotril and loperamide hydrochloride by crystallo-co-agglomeration. *Powder Technology* 247, 2013: 128–146.
- (47) Wahl RP, Fruhmenn G, Sacher S, Straka G, Sowinski S, Khinast GJ. PAT for tableting: Inline monitoring of API and excipients via NIR spectroscopy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 87, 2014: 271–278.
- (48) Belič A, Škrjanc I, Zupančič Božič D, Karba R, Vrečer F. Minimisation of the capping tendency by tableting process optimisation with the application of artificial neural networks and fuzzy models. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 73, 2009: 172–178.
- (49) Thoorens G, Krier F, Leclercq B, Carlin B, Evrard B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment-A review. *International Journal of Pharmaceutics* 473, 2014: 64–72.
- (50) Fonteyne M, Wickström H, Peeters E, Vercruysse J, Ehlers H, Peters B-H, Remon JP, Vervaet C, Ketolainen J, Sandler N, Rantanen J, Naelapää K, De Beer T. Influence of raw material properties upon critical quality attributes of continuously produced granules and tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 87, 2014: 252–263.
- (51) Busignies V, Mazel V, Diarra H, Tchoreloff P. Role of the elasticity of pharmaceutical materials on the interfacial mechanical strength of bilayer tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 457, 2013: 260–267.
- (52) Huang J, Kaul G, Cai C, Chatlapalli R, Hernandez-Abad P, Ghosh K, Nagi A. Quality by design case study: An integrated multivariate approach to drug product and process development. *International Journal of Pharmaceutics* 382, 2009: 23–32.
- (53) 2.9.36. Powder flow 01/2010:20936. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe. Strasbourg: s.n., 2010, *European Pharmacopoeia* 7th ed: 308–311.

- (54) 2.9.38. Particle size distribution estimation by analytical sieving 01/2010:20938. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe. Strasbourg: s.n., 2010, Eurpoean Pharmacopoeia 7th ed: 313–315.
- (55) Ravnotežna relativna zračna vlažnost. (Dostop: april 2014): <http://www.omega.com/temperature/z/pdf/z103.pdf>.
- (56) Crowley PJ, Martini LG. Excipients for Pharmaceutical Dosage Forms. In: Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical technology, vol. 6, Informa Healthcare USA, Inc., 2007: 1609–1621.
- (57) Khan F, Pilpel N. “The Effect of Particle Size and Moisture on the Tensile Strength of Microcrystalline Cellulose Powder,” Powder Technol., 1986; 48 (1): 145–150.
- (58) Nokhodchi A. Effect of Moisture on Compaction and Compression. Pharmaceutical Technology, 2005: 46–66.
- (59) Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME: Handbook of pharmaceutical excipients. 6. Izdaja, Pharmaceutical Press, London, 2009: 404–407.