

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

URŠKA SUŠEK

MAGISTRSKA NALOGA

Industrijska farmacija

Ljubljana, 2015

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

URŠKA SUŠEK

**ŠTUDIJ VPLIVA RAZMERIJ SESTAVIN NA SEGREGACIJO V
VERTIKALNIH CEVNIH POVEZAVAH**

**STUDY OF THE COMPONENTS RATIO IMPACT ON
SEGREGATION IN VERTICAL CHUTE CONNECTIONS**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2015

Magistrsko nalogo sem opravljala v podjetju Lek d.d. in na Fakulteti za farmacijo, pod mentorstvom prof. dr. Stanka Srčiča, mag. farm. in raziskovalca Mihe Jakliča, mag. farm.

ZAHVALA

Za pomoč in nasvete pri nastajanju magistrske naloge se iskreno zahvaljujem mentorju prof. dr. Stanku Srčiču, mag. farm.

Posebna zahvala gre somentorju Mihi Jakliču, mag. farm, za vse strokovne razprave, nasvete, podajanje znanja in neomejeno pomoč.

Hvala podjetju Lek d. d. za omogočeno praktično izvedbo raziskovalnega dela.

Nenazadnje hvala družini in mojim najbližjim, ki so mi ves čas študija stali ob strani, me podpirali in vedno verjeli vame. Hvala fantu Nejcju za vso ljubezen, potrpežljivost in motivacijo. Hvala tudi prijateljem za nepozabna študijska leta.

IZJAVA

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Stanka Srčiča, mag. farm.

Urška Sušek

Ljubljana, junij 2015

Predsednica komisije: prof. dr. Marija Bogataj, mag. farm.

Član komisije: doc. dr. Janez Mravljak, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
1.1	SEGREGACIJA ZMESI PRAŠKOV	1
1.1.1	<i>Mehanizmi segregacije</i>	3
1.1.2	<i>Vrste segregacije</i>	6
1.1.3	<i>Pomen segregacije.....</i>	7
1.2	SEGREGACIJA V VERTIKALNIH CEVNIH POVEZAVAH	8
1.2.1	<i>Mehanizmi segregacije v vertikalnih cevni povezavah.....</i>	8
1.3	POMEN SEGREGACIJE V VERTIKALNIH CEVNIH POVEZAVAH	12
1.4	VPLIV LASTNOSTI DELCEV NA SEGREGACIJO V CEVI	12
1.4.1	<i>Velikost delcev in distribucija velikosti delcev.....</i>	13
1.4.2	<i>Prava gostota in distribucija gostote delcev.....</i>	14
1.4.3	<i>Nasipna in zbita gostota</i>	14
1.4.4	<i>Oblika in distribucija oblike delcev.....</i>	14
1.5	PRETOČNOST ZMESI PRAŠKOV	15
1.5.1	<i>Izboljšanje pretočnosti z aglomeracijo.....</i>	17
1.6	VPLIV VIŠINE IN PREMERA CEVI NA SEGREGACIJO	17
1.7	PREPREČEVANJE SEGREGACIJE	18
1.7.1	<i>Tvorba interakcijske zmesi</i>	19
1.8	DIREKTNO TABLETIRANJE	20
2	NAMEN NALOGE.....	22
3	MATERIALI IN METODE:.....	23
3.1	LAKTOZA, SUŠENA Z RAZPRŠEVANJEM	23
3.2	MIKROKRISTALNA CELULOZA (MCC)	24
3.3	KROSPVIDON (PPVP).....	25
3.4	KOPOVIDON (VPVA)	25
3.5	KOLOIDNI, BREZVODNI SILICIJEV DIOKSID (KSD).....	26
3.6	METODE, UPORABLJENE ZA DOLOČEVANJE VSEBNOSTI EKSCIPIENTOV V ZMESI	29
3.6.1	<i>Polarimetrija.....</i>	29
3.6.2	<i>Gravimetrija</i>	29
3.6.3	<i>UV-VIS Spektrofotometrija</i>	29
3.7	LABORATORIJSKO TESTIRANJE SEGREGACIJE V VERTIKALNIH CEVNIH POVEZAVAH	31
3.7.1	<i>Priprava zmesi za testiranje segregacije</i>	32
3.7.2	<i>Merjenje vsebnosti LSR v testiranih vzorcih s polarimetrično metodo</i>	35
3.7.3	<i>Merjenje vsebnosti krosprovidona z gravimetrično metodo.....</i>	37
3.7.4	<i>Spektrofotometrična določitev vsebnosti kopovidona preko tvorbe jodovega kompleksa</i>	38
3.8	MERJENJE PRETOČNOSTI, NASIPNEGA IN ZBITEGA VOLUMNA ZMESI PRAŠKOV	39
4	REZULTATI	41
4.1.1	<i>Segregacijski profili LSR v kombinaciji z MCC200.....</i>	41

4.1.2	<i>Segregacijski profili LSR v kombinaciji z MCC102.....</i>	43
4.1.4	<i>Segregacijski profil zmesi LSR in MCC102 z dodatkom drsila (KSD)</i>	45
4.1.5	<i>Segregacijski profil zmesi LSR in PPVP.....</i>	46
4.1.6	<i>Segregacijski profili zmesi LSR in VPVA</i>	47
4.2	PRETOČNOST, NASIPNA IN ZBITA GOSTOTA UPORABLJENIH MATERIALOV	48
4.2.1	<i>Optimizacija količine drsila za doseganje maksimalne pretočnosti zmesi LSR/MCC.....</i>	49
5	RAZPRAVA.....	51
5.1	SEGREGACIJSKI PROFILI RAZLIČNIH RAZMERIJ SESTAVIN V ZMESI.....	51
5.1.1	<i>Segregacijski profili LSR v kombinaciji z MCC200.....</i>	51
5.1.2	<i>Segregacijski profili LSR v kombinaciji z MCC102.....</i>	55
5.1.3	<i>Segregacijski profil zmesi LSR in MCC102 z dodanim drsilom (KSD)</i>	56
5.1.4	<i>Segregacijski profil zmesi PPVP in LSR.....</i>	57
5.1.5	<i>Segregacijski profil zmesi VPVA in LSR.....</i>	58
5.2	PRETOČNOST, NASIPNA IN ZBITA GOSTOTA UPORABLJENIH MATERIALOV	59
5.2.1	<i>Optimizacija količine drsila za doseganje maksimalne pretočnosti zmesi LSR/MCC.....</i>	60
5.3	POVZETEK RAZPRAVE	61
5.3.1	<i>Alternativne rešitve, za preprečitev segregacije</i>	62
6	SKLEP.....	64
7	LITERATURA.....	65
8	PRILOGE.....	73

KAZALO SLIK

SLIKA 1: PRIKAZ POPOLNE SEGREGACIJE, POPOLNEGA MEŠANJA IN NAKLJUČNE, REALNE ZMESI	1
SLIKA 2: SHEMATIČEN PRIKAZ PERKOLACIJE.	3
SLIKA 3: SEGREGACIJA Z IZPODRIVANJEM OB VIBRACIJAH.	4
SLIKA 4: PRIKAZ MEHANIZMA SEGREGACIJE S SIPANJEM (SEJANJE).....	4
SLIKA 5: TRAJEKTORNA SEGREGACIJA.....	5
SLIKA 6: UREDITEV MAJHNH IN VELIKIH DELCEV V KONIČASTEM SEDIMENTU.....	6
SLIKA 7: PRIKAZ SEGREGACIJE V VERTIKALNI CEVNI POVEZAVI, POVZROČENE Z IZSTOPNIM ZRAKOM (SEGREGACIJA V ZRAČNEM TOKU).	9
SLIKA 8: ZGOŠČENINE.....	10
SLIKA 9: UČINEK HISTEREZE ZA VISKOELASTIČEN IN PLASTIČEN MATERIAL.....	13
SLIKA 10: PRIKAZ ELASTIČNE IN PLASTIČNE DEFORMACIJE TER FRAGMENTACIJE.....	16
SLIKA 11: ALFA-LAKTOZA IN BETA-LAKTOZA	24
SLIKA 12: VERTIKALNA CEVNA POVEZAVA ZA TESTIRANJE SEGREGACIJE, DETAJLI ZASUNA IN LOPUTA ZA VZORČENJE	31
SLIKA 13: POLARIMETER RUDOLPH RESEARCH ANALYTICAL	35
SLIKA 14: MERILEC PRETOČNOSTI IN NASIPNEGA KOTA ZMESI: PHARMA TEST IN NAPRAVA ZA MERJENJE NASIPNEGA IN ZBITEGA VOLUMNA: ERWEKA	40
SLIKA 15: GRAFIČNI PRIKAZ SEGREGACIJSKIH PROFILOV ZMESI LAKTOZE, SUŠENE Z RAZPRŠEVANJEM (LSR) IN MIKROKRISTALNE CELULOZE 200 (MCC200) V MASNIH RAZMERJIH 10/90, 30/70, 50/50, 70/30, 90/10	41
SLIKA 16: GRAFIČNI PRIKAZ RELATIVNIH STANDARDNIH ODKLONOV VZORCEV ZMESI LAKTOZE, SUŠENE Z RAZPRŠEVANJEM (LSR) IN MIKROKRISTALNE CELULOZE 200 (MCC200) V MASNIH RAZMERJIH 10/90, 30/70, 50/50, 70/30, 90/10.....	42
SLIKA 17: GRAFIČNI PRIKAZ SEGREGACIJSKIH PROFILOV ZMESI LAKTOZE, SUŠENE Z RAZPRŠEVANJEM (LSR) IN MIKROKRISTALNE CELULOZE 102 (MCC102) V MASNIH RAZMERJIH 10/90, 50/50 IN 90/10	43
SLIKA 18: GRAFIČNI PRIKAZ RELATIVNIH STANDARDNIH ODKLONOV VZORCEV ZMESI LAKTOZE SUŠENE Z RAZPRŠEVANJEM (LSR) IN MIKROKRISTALNE CELULOZE 102 (MCC102) V MASNIH RAZMERJIH 10/90, 50/50, 90/10.	44
SLIKA 19: GRAFIČNI PRIKAZ SEGREGACIJSKIH PROFILOV ZMESI LAKTOZE, SUŠENE Z RAZPRŠEVANJEM (LSR) IN MIKROKRISTALNE CELULOZE 102 (MCC102) V RAZMERJU 50/50, PRED IN PO DODATKU 0,05 % (UT/UT) DRSILA, KOLOIDNEGA, BREZVODNEGA SILICIJEVEGA DIOKSIDA (KSD)	45
SLIKA 20: GRAFIČNI PRIKAZ SEGREGACIJSKIH PROFILOV ZMESI LAKTOZE, SUŠENE Z RAZPRŠEVANJEM (LSR) IN PREMREŽENEGA POLIVINILPIROLIDONA (PPVP) V MASNEM RAZMERJU 95/5.....	46
SLIKA 21: GRAFIČNI PRIKAZ SEGREGACIJSKIH PROFILOV ZMESI LAKTOZE, SUŠENE Z RAZPRŠEVANJEM (LSR) IN KOPOLIMERA VINILPIROLIDONA IN VINILACETATA (VPVA) V MASNEM RAZMERJU 85/15	47
SLIKA 22: DELCI MIKROKRISTALNE CELULOZE (MCC) SE HOMOGENO PORAZDELJUJO MED DELCI LAKTOZE SUŠENE Z RAZPRŠEVANJEM (LSR).....	51
SLIKA 23: UREDITEV DELCEV PO PERKOLACIJSKI TEORII	52
SLIKA 24: PRIKAZ ZAGOZDITVE DELCEV	52
SLIKA 25: GRAFIČNI PRIKAZ ODVISNOSTI PERKOLACIJSKE VERJETNOSTI OD VERJETNOSTI, DA BO ZMES ELEKTRIČNO PREVODNA. ...	53
SLIKA 26: PREPREČITEV INTERAKCIJ MED DELCI KOT POSLEDICA UREDITVE DRSILA (KSD) OKOLI DELCEV ZMESI	57
SLIKA 27: PRIKAZ VEZAVE DELCEV KOPOLIMERA VINILPIROLIDONA IN VINILACETATA (VPVA) NA POLNILO LAKTOZO SUŠENO Z RAZPRŠEVANJEM (LSR).....	58
SLIKA 28: MEŠALNA KAPSULA, S PERFORIRANIM OGRODJEJEM.	63
SLIKA 29: PERFORIRANA VERTIKALNA CEVNA POVEZAVA.	63

KAZALO PREGLEDNIC

PREGLEDNICA 1: UPORABLJENE POMOŽNE SNOVI PRI EKSPERIMENTALNEM DELU	23
PREGLEDNICA 2: SPECIFIKACIJE UPORABLJENIH MATERIALOV	26
PREGLEDNICA 3: OBLIKA DELCEV UPORABLJENIH POMOŽNIH SNOVI	27
PREGLEDNICA 4: PREGLED TESTIRANIH ZMESI.	30
PREGLEDNICA 5: POGOJI MERITEV V PROSTORU IN VIZUALNA OCENA PRETOČNOSTI ZMESI	34
PREGLEDNICA 6: IZRAČUN STANDARDNE IN RELATIVNE STANDARDNE DEVIACIJE GRAVIMETRIČNE METODE.	37
PREGLEDNICA 7 : PODATKI O UMERITVENI KRIVULJI	38
PREGLEDNICA 8: IZMERJENE PRETOČNE LASTNOSTI IN NASIPNI KOTI POMOŽNIH SNOVI LSR, MCC200, MCC102 IN NJIHOVIH ZMESI.....	48
PREGLEDNICA 9: PRETOČNOSTI IN NASIPNI KOTI ZMESI LAKTOZE, SUŠENE Z RAZPRŠEVANJEM (LSR) IN MIKROKRISTALNE CELULOZE (MCC) V MASNEM RAZMERJU 50/50, OB DODATKU RAZLIČNIH KONCENTRACIJ DRSILA (KSD)	49
PREGLEDNICA 10: PARAMETRI, KI KLJUČNO VPLIVAJO NA SEGREGACIJO ZMESI LSR IN MCC200.	73
PREGLEDNICA 11: PARAMETRI, KI KLJUČNO VPLIVAJO NA SEGREGACIJO ZMESI LSR IN MCC102	73
PREGLEDNICA 12: PARAMETRI, KI KLJUČNO VPLIVAJO NA SEGREGACIJO ZMESI LSR IN PPVP	74
PREGLEDNICA 13: PARAMETRI, KI KLJUČNO VPLIVAJO NA SEGREGACIJO ZMESI LSR IN VPVA	74

POVZETEK

Segregacija med pretokom zmesi praškov po vertikalnih cevni povezavah pri direktnem tabletiranju (pa tudi v nekaterih drugih tehnoloških procesih) predstavlja resen problem v farmacevtski industriji, ki se odraža kot neenakomerna vsebnost učinkovine in/ali pomožnih snovi v tabletah. S pomočjo laboratorijskega modela proizvodnih vertikalnih povezav z zaprtim dnom smo testirali stopnjo segregacije zmesem z različnimi masnimi deleži pomožnih snovi. Rezultati so pokazali, da ima lahko pri nastanku segregacije masno razmerje komponent z velikimi in majhnimi delci v zmesi odločilno vlogo. Segregacijo smo testirali na zmesih laktoze, sušene z razprševanjem in mikrokristalne celuloze in ugotovili, da je segregacija prisotna le, kadar je delež laktoze sušene z razprševanjem nizek ($\leq 10\%$). Na podlagi rezultatov sklepamo, da laktoza, sušena z razprševanjem, na testiranih zmesih zavira segregacijo. Segregacijski trend zmesi pri različnih razmerjih komponent se razlikuje v odvisnosti od velikosti delcev v zmesi; pri poenotenju velikosti delcev mikrokristalne celuloze in laktoze sušene z razprševanjem je segregacija manj obsežna.

S testiranjem segregacije na zmesih laktoze, sušene z razprševanjem in kopolimera vinilpirolidona in vinilacetata, smo potrdili pričakovano obsežno segregacijo na podlagi razlik v velikosti delcev.

Kadar imamo med komponentama v zmesi razlike v partikularni gostoti in obliki delcev, ne pa velikosti (zmes laktoze, sušene z razprševanjem in premreženega polivinilpirolidona), je segregacijski trend značilen za tovrstno segregacijo: vsebnost lažje komponente konstantno narašča proti koncu segregacijskega profila.

Vrednotili smo vpliv drsila (koloidnega, brezvodnega silicijevega dioksida) na segregacijo in ugotovili, da se le-ta bistveno poveča po dodatku drsila.

S tem magistrskim delom doprinašamo k raziskovanju segregacije v vertikalnih cevni povezavah in iskanju optimalnih zmesi praškov za uporabo pri procesu direktnega tabletiranja.

Ključne besede: segregacija v zračnem toku, razmerje zmesi praškov, pomožne snovi, direktno tabletiranje, vertikalna cevna povezava, pretočnost.

ABSTRACT

Segregation of direct tableting powder blends during the movement through the vertical pipe connections is a serious problem in the pharmaceutical industry which is reflected as an uneven content of active ingredients and/or excipients in the tablet. By means of a laboratory model of the production scale vertical pipes with a closed bottom, we tested the level of segregation of mixtures with different weight proportions of the excipients. The results have shown that the ratio of components with large and small particles in the blend has a decisive role on the extent of segregation. The segregation was tested on mixtures of spray-dried lactose and microcrystalline cellulose and the result showed that the segregation is only present when the proportion of lactose is low ($\leq 10\%$). Based on the results we conclude that spray-dried lactose inhibits segregation on the tested blends. The segregation trend of the blends at different ratios of components is different depending on the size of the particles in the blend; by unifying the particle size of microcrystalline cellulose and spray dried lactose the segregation becomes less extensive.

By testing the segregation on mixtures of spray-dried lactose and copolymer of vinylpyrrolidone and vinyl acetate, we have confirmed the expected large-scale segregation on the basis of differences in size of particles.

When components in a blend differ only in granular density and not in size (mixture of spray-dried lactose and crosslinked polyvinylpyrrolidone), the segregation trend is characteristic for this type of segregation: the content of the easier component constantly increases towards the end of the segregation profile.

We tested and evaluated the influence of a glidant (colloidal anhydrous silica) on the segregation and found that the segregation significantly increases with the addition of a glidant.

This thesis contributes to the research of segregation in vertical pipe connections and the search for the optimal mixtures of powders for use in direct compression process.

Key words: air induced segregation, ratio of components, powder blend, pharmaceutical excipients, direct compression, vertical chute, powder flow.

SEZNAM OKRAJŠAV

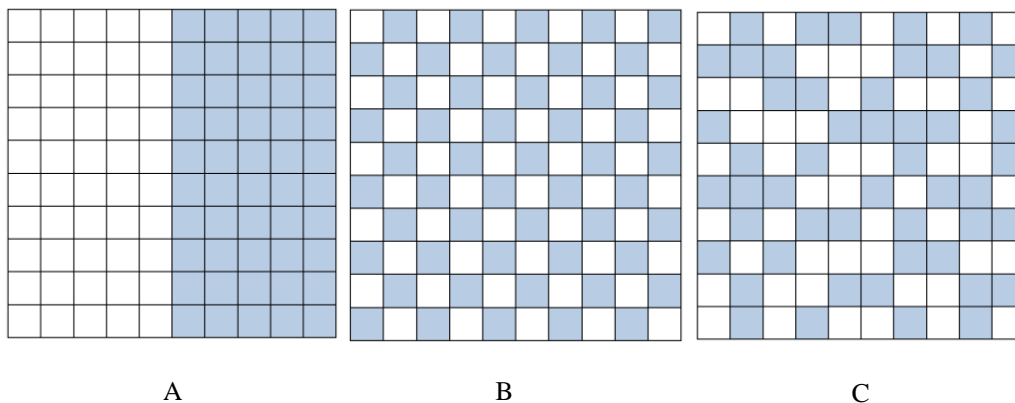
DPP	dobra proizvodna praksa
KSD	koloidni, brezvodni silicijev dioksid
LSR	laktoza, sušena z razprševanjem
MCC	mikrokristalna celuloza
MCC102	mikrokristalna celuloza s povprečno velikostjo delcev 100 μm
MCC200	mikrokristalna celuloza s povprečno velikostjo delcev 200 μm
PPVP	premerežen polivinilpirolidon
RV	relativna vlaga
RSD	relativna standardna deviacija
SD	standardna deviacija
T	temperatura
UK	umeritvena krivulja
VDW	van der Waalove sile
VPVA	kopolimer vinilpirolidona in vniacetata

1 UVOD

1.1 Segregacija zmesi praškov

Segregacija trdnih delcev pomeni ločevanje delcev na podlagi različnih lastnosti [1]. Delci, ki imajo enake fizikalne lastnosti, potujejo z enako hitrostjo in se ločujejo od delcev z drugačno hitrostjo [2][3]. Do segregacije lahko pride v zmesi ali znotraj ene same snovi, tako da se ta loči na predele z majhnimi in predele z velikimi delci [4]. Do segregacije lahko pride med transportom, shranjevanjem in rokovanjem z zmesjo praškov [1].

Segregacija trdnih delcev je pojav, ki je nasproten mešanju [4] in bolj kot zmes segregira, manj je homogena. Če zmes mešamo predolgo, lahko zmes tudi razmešamo, kar pa pomeni ponovno povečano segregacijo [5][6].



Slika 1: Prikaz popolne segregacije (A), popolnega mešanja (B) in naključne, realne zmesi (C) [7].

Najpomembnejše lastnosti, ki vplivajo na segregacijo zmesi praškov, so velikost, gostota, oblika, površina delcev, elastničnost, koeficient trenja, adhezivnost in kohezivnost delcev [1].

Velikost delcev

Znotraj zmesi praškov imamo lahko npr. delce velike od 1 μm do 1 mm, kar lahko pomeni zelo velike variacije v velikosti delcev (za faktor 1000). Pri ostalih parametrih nimamo tako velikih razlik, zato je segregacija na podlagi velikosti delcev najpogostejša. Širša, kot je distribucija velikosti delcev v zmesi, obsežnejša je segregacija [1].

Gostota delcev

Gostota lahko varira le za faktor 10 ali manj, pa kljub temu zelo pomembno vpliva na obseg segregacije. Gosti delci se bodo v toku zraka gibal skupaj z velikimi delci in se združevali v sredini sedimenta [1].

Oblika delcev

Sferični delci se bodo obnašali kot veliki delci (zelo mobilni), tako v mirujoči zmesi kot tudi v zračnem toku. Nesferični delci se bodo zadrževali v centru sedimenta. Zrak bo sferične delce ponesel dlje kot nesferične, saj imajo zaradi manjše kontaktne površine manjši zračni upor [1]. Oblika delcev ima vpliv tudi na povezave med delci in na pretočnost (bolj sferični delci so bolj pretočni).

Elastičnost

Delci, ki so bolj elastični, so bolj mobilni in posledično bolj segregirajo. Pri presipavanju zmesi praškov se bodo bolj elastični delci odbijali dlje stran od že napadlega sedimenta kot manj elastični delci [1]. Večja elastičnost delcev pomeni zaradi večje mobilnosti tudi bolj pretočno zmes.

Koeficient trenja

Trenje ima velik vpliv pri drsenju praškov in zato tudi pri segregaciji. Delci, na katere deluje velika sila trenja, se bodo ali gibal počasneje ali mirovali (lepenje), medtem ko se bodo delci z majhnim trenjem pomikali hitreje in zato tudi lažje segregirali [1].

Površina delcev

Površina delcev vpliva na aglomeracijo delcev in na povezave med delci ter posledično na ureditev delcev v zmesi. Delci s hrapavo in nesferično površino imajo na voljo več površine za vezavo [1].

Kohezija / adhezija

Kohezija je lastnost zmesi, kjer se istovrstni delci vežejo med seboj, adhezija pa lastnost dveh različnih komponent v zmesi, da se povezujeta med seboj [1]. Zmes je kohezivna oz. adhezivna, kadar so sile med delci večje od sile gravitacije na delce [8]. Sile med kohezivnimi oz. adhezivnimi zmesmi praškov so lahko posledica površinske energije

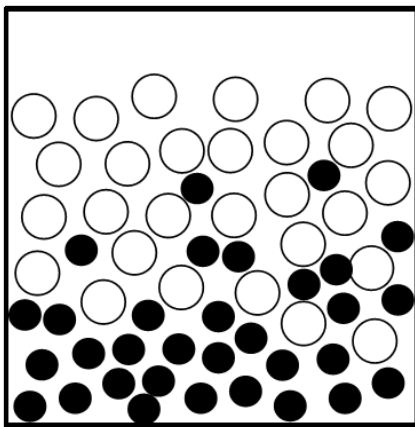
delcev, zaradi prisotnosti vlage (kapilarne sile), elektrostatskih sil (triboelektrični efekt - kadar je vlaga v zmesi zelo nizka), van der Waalsovih sil, zagozditev med delci ali plastične deformacije delcev. Kohezija oz. adhezija je večja kadar imamo v zmesi manjše delce, zaradi večje kontaktne površine [1]. Ponavadi so praški kohezivni, kadar so manjši od 100 μm [8]. Ob povečani kohezivnosti se navadno segregacija zmanjša, zaradi zmanjšane mobilnosti delcev [1].

1.1.1 Mehanizmi segregacije

Najpogostejši mehanizmi segregacije, do katerih pride med transportom, presipavanjem in shranjevanjem zmesi praškov so sledeči [1]:

Perkolacijska segregacija

Perkolacija je splošen izraz za prehajanje majhnih delcev skozi praznine med velikimi delci. Veliki delci so medtem v mirovanju ali se zelo počasi premikajo (kot posledica lokacijskega striga), toliko da se med njimi tvorijo dovolj velike pore za prehajanje majhnih delcev pod vplivom gravitacije [3][9]. Majhni delci se posledično koncentrirajo na dnu, veliki pa ostajajo na vrhu nasute zmesi (Slika 2) [4].

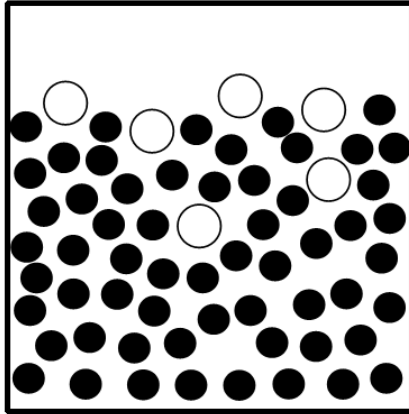


Slika 2: Shematičen prikaz perkolacije.

Majhni delci potujejo skozi prazne prostore med velikimi delci in se zbirajo na dnu zmesi.

Podvrsta perkolacijske segregacije je segregacija z izpodrivanjem ob vibracijah (Slika 3). Pri tovrstni segregaciji majhni delci zaradi vpliva vibracij izpodrivajo večje. Vibracije povzročijo gibanje velikih delcev proti vrhu sedimenta, medtem ko majhni delci perkolirajo skozi nastale prazne prostore in zasedejo predhodne pozicije velikih delcev ter

jim tako onemogočijo vrnitev na predhodno pozicijo [3]. Veliki delec je tako počasi izpodrinen s strani majhnega, zato se pomika proti vrhu sedimenta, saj je to še edino gibanje, ki mu je ostalo na voljo [9].

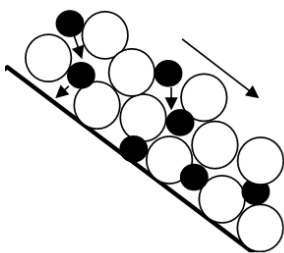


Slika 3: Segregacija z izpodrivanjem ob vibracijah.

Pomikanje velikih delcev proti vrhu zmesi pod vplivom vibracij.

Segregacija s sipanjem (sejanje)

Pri mehanizmu sejanja gre za sočasno prehajanje majhnih delcev skozi intersticijske prostore med velikimi (perkolacija) in plazenje zmesi po pobočju sedimenta (Slika 4) [3]. Posledično dobimo nasuti sediment, ki ima v sredini skoncentrirane majhne delce, veliki delci pa se nahajajo na obrobju sedimenta [3].



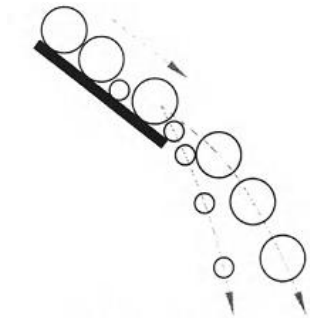
Slika 4: Prikaz mehanizma segregacije s sipanjem (sejanje).

Majhni delci difundirajo skozi pore velikih ob sočasnem drsenju zmesi (predvsem velikih delcev) proti obrobju sedimenta.

Podvrsti mehanizma sejanja sta trajektorna in strižna segregacija.

Do mehanizma trajektorne segregacije pride zaradi razlik v zračnem upor in silah na delec (gravitacija) med velikimi in majhnimi delci, kadar so delci izpostavljeni

horizontalnemu gibanju (Slika 5). Zračni upor je proporcionalen premeru delca, medtem ko so sile na delec proporcionalne masi oz. volumnu delca. Sile na delec bodo prevladovale pri velikih delcih, zračni upor pa bo imel večji vpliv na majhne delce. Zrak bo torej bolj upočasnil majhne delce zaradi česar bodo ti opravili krajšo pot, pa tudi sila gravitacije je pri manjših delcih manjša [3][9].

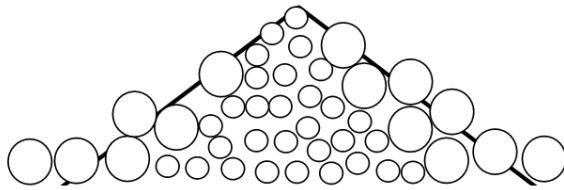


Slika 5: Trajektorna segregacija.

Veliki in gostejši delci bodo med horizontalnim premikanjem opravili daljšo pot kot majhni in lažji delci [3].

Strižno segregacijo povzročijo strižne sile, ki povzročijo premikanje velikih delcev po pobočju sedimenta. Kadar imamo prisotne strižne sile se velikost in pozicija por med delci s časom spreminjata [8][3]. Plast delcev na vrhu sedimenta začne izpodrivati delce pod njimi. Do izpodrivanja pride kadar ima material dovolj močan izpodriv in kadar delci drsijo po pobočju sedimenta. V zmesih, kjer je velika strižna napetost (v območjih izpodrivanja), se majhni delci pomikajo skozi praznine v zmesi (perkolirajo), ki se med gibanjem odpirajo in zapirajo. Delci, ki so večji od praznin, pa se zaradi velike sile pomikajo proti obrobju sedimenta [3].

Najbolj verjetna ureditev majhnih in velikih delcev v nasutem koničastem sedimentu je, da se majhni delci skoncentrirajo v sredini sedimenta, veliki delci pa na obrobju (Slika 6). Obratna ureditev je mogoča, kadar večji in težji delci zaradi večje moči odbijejo manjše, lažje delce ter zasedejo njihovo mesto [3][9]. Kateri delci se bodo nahajali v sredini nasutega sedimenta, je odvisno od njihovega koeficienta odboja, delci z večjim se bodo nahajali dlje od sredine sedimenta [3]. Koeficient odboja je odvisen od gostote, velikosti in elastičnosti delcev [9].



Slika 6: Ureditev majhnih in velikih delcev v koničastem sedimentu.

Najpogosteje se majhni delci skoncentrirajo v sredini sedimenta, veliki pa se zaradi aktivnega mehanizma sejanja nahajajo na obrobju [3].

Segregacija zaradi razlik v aerodinamičnem premeru delcev

Aerodinamični premer delca je definiran kot premer sferičnega delca z gostoto 1 g/cm^3 . Delci, ki so enako veliki, gosti in enake oblike imajo enak aerodinamični premer. Manjši kot je aerodinamični premer delca, dlje časa se bo delec zadrževal v zraku, preden bo sedimentiral [10]. Do tovrstne segregacije pride zaradi različnih fizikalnih lastnosti delcev v zmesi praškov kot so velikost, gostota in oblika delcev. Večje, kot so razlike med delci v zmesi, bolj obsežna bo segregacija.

Pasovna segregacija

Pasovna segregacija se najpogosteje pojavi v rotirajočih mešalnih bobnih. Do pasovne segregacije pride, ker je mobilnost majhnih delcev večja kot velikih, kar povzroči ločevanje delcev v pasovih. Ob mešalu se koncentrira plast drobnih delcev, v katero veliki delci ne morejo prehajati (barierni efekt). Mobilnost majhnih delcev je večja v pasu velikih delcev zaradi večjih por med velikimi delci, kar povzroči gibanje majhnih delcev proti pasu drobnih delcev in njihovo koncentriranje ob mešalu [3][9].

1.1.2 Vrste segregacije

- Segregacija zaradi vpliva vibracij: Tovrstna segregacija je opisana v poglavju 1.1.1, pod mehanizmom segregacije z izpodrivanjem ob vibracijah.
- Segregacija pri sipanju snovi: Pri tej segregaciji je aktiven mehanizem sejanja, pod katerega spadata tudi trajektorna segregacija in strižna segregacija (opisano v poglavju 1.1.1).
- Segregacija pri mešanju: Pri mešanju so lahko aktivni mehanizmi sejanja, perkolacije in pasovne segregacije (mehanizmi so opisani v poglavju 1.1.1).

- Segregacija ob mešalu: Ob mešalu je prisoten mehanizem strižne segregacije (opisan v poglavju 1.1.1).
- Segregacija v vrtničnoslojnim mešalniku,
- Segregacija pri pnevmatskem transportu,
- Segregacija v vertikalnih cevnih povezavah (segregacija v zračnem toku): Pride do segregacije na podlagi razlik v aerodinamičnem premeru delca (opisano v poglavju 1.1.1).

1.1.3 Pomen segregacije

Segregacija trdnih delcev je kompleksen fenomen, ki vpliva na enakomernost vsebnosti v trdnih farmacevtskih oblikah. Trdni, sipki delci lahko privedejo do segregacije vedno, kadar imamo opravka z nasutimi praški [4][11]. V mnogih primerih imamo zmesi praškov, kjer je majhna količina učinkovine v zmesi z veliko količino pomožnih snovi s precej različnimi fizikalnimi lastnostmi, kar lahko vodi do velikih težav pri zagotavljanju in vzdrževanju homogene zmesi [12].

V farmacevtski industriji morajo vse trdne odmerne oblike ustrezati strogim zahtevam, kot so enakomernost vsebnosti, razpadnost, ustrezna hitrost raztapljanja, stabilnost, ki so navedene v farmakopeji in jih moramo zagotavljati tekom razvoja in proizvodnje. S preprečevanjem segregacije vplivamo predvsem na enakomernost vsebnosti, potencialno pa tudi na druge biofarmacevtske lastnosti [13].

Do segregacije najpogosteje pride med transportom, shranjevanjem, vzorčenjem in prenosom zmesi praškov od zalogovnika do polnilne matrice tabletirke. Sipki, prosto gibajoči se delci so mobilni in ponovljivo tečejo (zaradi velike elastičnosti med pretokom ne pride do trajne deformacije delcev, kar pomeni ponovljiv pretok), kar ima za posledico segregacijo. Do mešanja in segregacije pride, kadar so takšni sistemi podvrženi gibanju v mešalniku, ali ko z njimi rokujemo po mešanju. Kohezivne praškaste zmesi po drugi strani ne tečejo tako enostavno. Mešanje in segregacija pri njih vključujeta premagovanje vezi med delci, odgovornih za kohezijo in adhezijo. Med sipkimi in kohezivnimi delci ni čiste meje, zato zmesi delcev ni mogoče preprosto ločiti na segregirajoče in nesegregirajoče [4]. Kadar imamo v zmesi velik delež majhnih delcev, se ti lahko med seboj zlepljajo in posledično vodijo v strjevanje zmesi (»caking«). Tvorijo se aglomerati, ki so posledica

mehanskih ali kemijskih lastnosti delcev, najpogostejši razlog za pojav le-teh pa je adsorpcija vlage iz okolja [14].

1.2 Segregacija v vertikalnih cevni povezavah

Do segregacije v vertikalnih cevni povezavah pride zaradi različnih lastnosti delcev komponent v zmesi. Vpliv na segregacijo pa imajo tudi drugi dejavniki, ki niso neposredno povezani s samo zmesjo, kot so vlaga v zraku, dolžina vertikalnih povezav, premer vertikalnih povezav in interakcije delcev s steno cevi. Sklepamo, da sta za segregacijo v vertikalnih cevni povezavah odgovorna predvsem mehanizma segregacije v zračnem toku in perkolacijske segregacije (kot posledica razlik v aerodinamičnem premeru delcev).

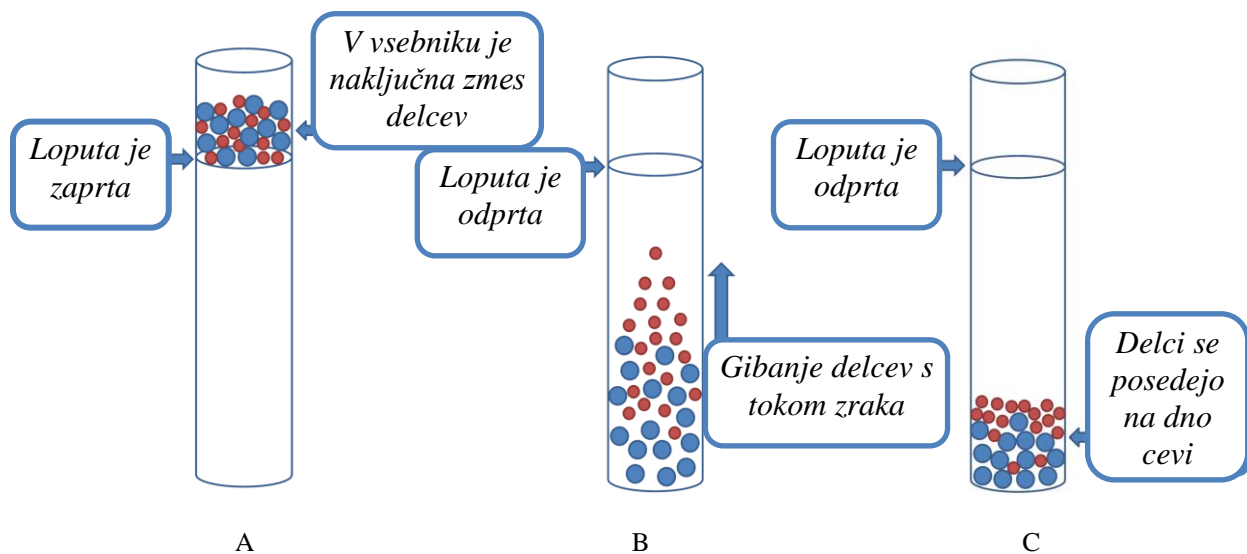
1.2.1 Mehanizmi segregacije v vertikalnih cevni povezavah

Segregacija v zračnem toku

Segregacija je v prisotnosti zraka veliko večja kot v vakuumu [15]. Do segregacije v zračnem toku pride zaradi upora zračnih tokov, ki povzročajo prerazporeditve in zakasnelo odlaganje drobnih delcev [16]. Vstopni zrak izpodrine manjše delce zmesi, od hitrosti vstopnega zraka pa je odvisno, kako velika bo pot, ki jo bodo ti majhni delci opravili [17]. Pri polnjenju zalogovnika se med padanjem delcev ustvari vrtničasti tok zraka, ki potuje od sredine sedimenta proti stenam, in tako odnese majhne delce proti stenam zalogovnika [3].

Na segregacijo v zračnem toku vpliva še mnogo drugih dejavnikov, najpomembnejši pa so [12][18]:

- količina izstopnega zraka,
- fizikalne lastnosti delcev vsake posamezne komponente (velikost in velikostna porazdelitev delcev, oblika delcev, kohezivnost),
- interakcije med delci,
- višina padca zmesi (pri zmanjšanju le-te je tudi segregacija manjša).



Slika 7: Prikaz segregacije v vertikalni cevni povezavi, povzročene z izstopnim zrakom (segregacija v zračnem toku).

Začetno stanje: zmes praškov se nahaja v vsebniku, loputa je zaprta (A), vmesno stanje: loputa se odpre, zmes praškov potuje po cevi navzdol, izstopajoči zrak zajame majhne in lažje delce ter jih ponese proti vrhu cevi, veliki in težji delci se posedejo na dno cevi (B), končno stanje: Zmes se posede na dno cevi, sledi vzorčenje (C).

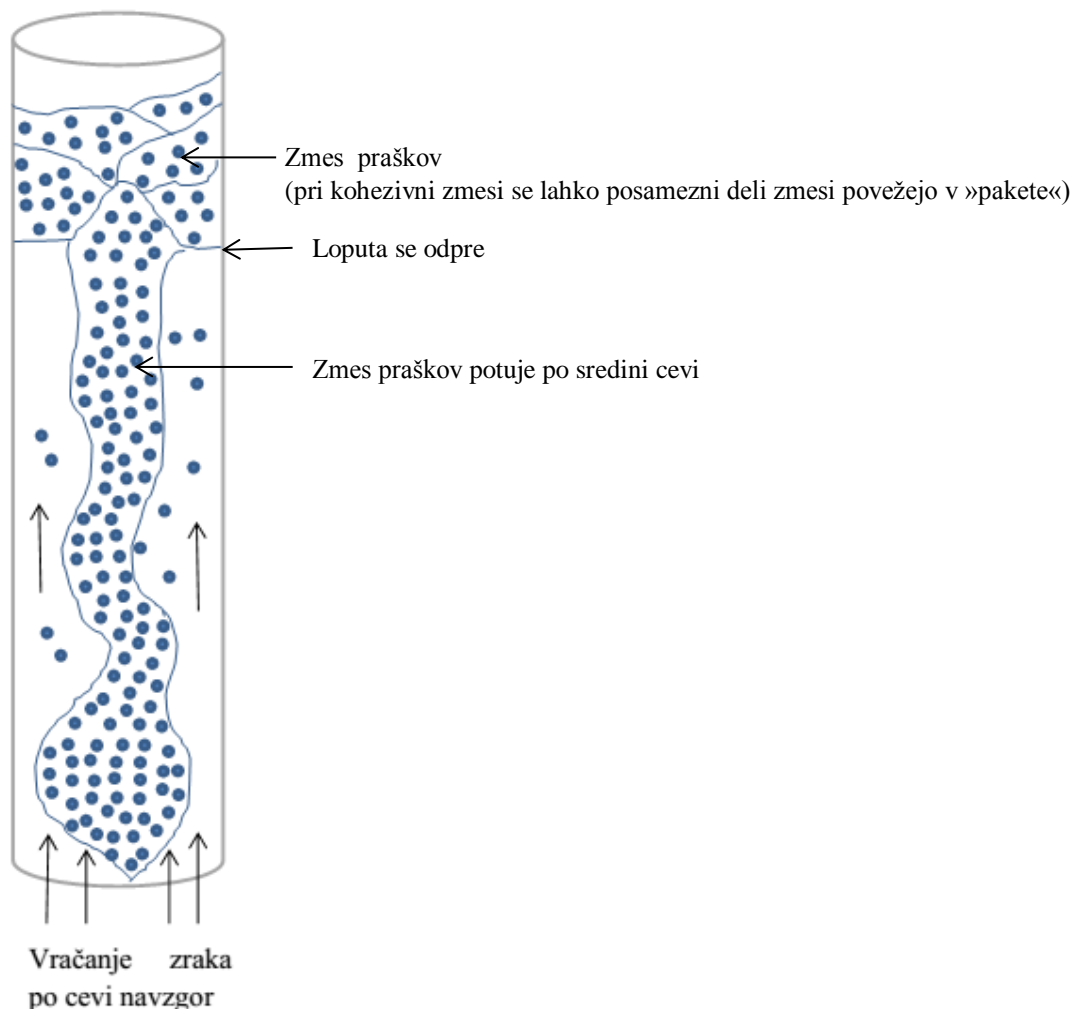
Kadar imamo delce s široko distribucijo velikosti in neprezračevan sistem, ki onemogoča izstop zraka na dnu cevi (npr.: cevna povezava med vsebnikom in tabletirko), bo verjetno prišlo do segregacije, tako da se bodo manjši (lažji) delci dvignili navzgor, skupaj z izpodrinjenim tokom zraka, hitreje kot večji (težji) delci. Pri vertikalnem spustu snovi po cevi vsebujejo zgornje plasti sedimenta več majhnih delcev. Vsaka višja plast sedimenta vsebuje več drobnih delcev [12]. Če povečamo velikostno razmerje delcev, se delež majhnih delcev na dnu ne spremeni, se pa bistveno poveča na vrhu [12].

Interakcija zraka s padajočimi delci igra glavno vlogo pri odlaganju delcev in pri končni porazdelitvi delcev v zmesi [18][19][20]. Kadar cevna povezava ni prezračevana in je zato izstop zraka oviran, se segregacija poveča. Zrak se dvigne po cevi navzgor skozi zmes praškov. Dno nasutega sedimenta vsebuje majhno koncentracijo drobnih delcev zmesi, temu sledi homogen srednji del in porast majhnih delcev v zgornjem delu sedimenta [21].

Zygan in sod. so odkrili, da se segregacija v zračnem toku poveča, če je hitrost polnjenja praškov in/ali pretok zraka zmanjšan [22][23].

Zgoščenine

Pri pretoku zmesi skozi vertikalne cevne povezave delci pod vplivom gravitacije ne tečejo enakomerno porazdeljeno po cevi. V sredini toka delcev je koncentracija delcev največja in se manjša proti stenam cevi. Ustvarijo se področja z veliko koncentracijo delcev, ki tečejo po cevni povezavi in so obdana z manj kot povprečno količino teh delcev [24]. Te strukture skupkov delcev se pojavljajo v valovitih, imenujemo jih zgoščenine (Slika 8). Zgoščenine omogočijo toku zraku, da poteka po ceveh mimo skupkov delcev in ne enakomerno mimo vseh delcev, kjer bi v povprečju prišlo do manjšega skupnega upora. Delci bi v tem primeru potovali bolj hitro in enakomerno, kar bi pomenilo manj segregacije [12].



Slika 8: Zgoščenine.

Po odprtju lopute praškasta zmes potuje po sredini vertikalne cevne povezave v valovitih strukturah (zgoščeninah). Vračanje zraka po straneh cevi navzgor spodbudi tvorbo zgoščenin in povzroči dviganje drobnih delcev.

Najpomembnejši dejavnik za pojav zgoščenin je interakcija med delci in zrakom [25]. Za zelo pomembna sta se izkazala tudi disipacija kot posledica neelastičnih trkov med delci in trenje zaradi hrapave stene [26][27]. Simulacija brez intersticijske tekočine je pokazala, da neelastični trki med delci lahko vodijo do oblikovanja zgoščenin [24][26][28][29][30][31]. Delci med potovanjem po cevi neprestano trkajo med seboj. Če so delci plastično deformabilni, bodo po trkih spremenili obliko. Zaradi manjše elastičnosti se po trku ne bodo odbili z enako močjo, kot so trčili skupaj, saj se del energije porabi za plastično deformacijo delcev. Plastično deformirani delci bodo po vsakem trku tako bližje skupaj, kar ima za posledico nastanek zgoščenin.

Zgoščenine se med spustom zmesi po cevi pojavijo takoj, njihov pojav pa je povečan v prisotnosti zraka [29][32][33]. Utesnjeni delci in zrak povzročijo vračanje zraka ob straneh cevi navzgor, s čimer se spodbudi tvorjenje zgoščenin [32].

Moriyama je v svoji študiji raziskoval pojav zgoščenin na zelo ozkih ceveh (premera 3 mm), zato se ta vrsta zgoščenin razlikuje od predhodno opisanih. Njegove ugotovitve o pomembnosti interakcij delcev z zrakom pa so zelo podobne. Potrdil je, da igra intersticijska tekočina (v našem primeru zrak) pomembno vlogo pri tvorbi zgoščenin, tako da je zaprl celotno vertikalno cevno povezavo in reguliral količino izstopnega zraka. Opazil je, da kadar je dovod in odvod zraka velik, zgoščenin ni. Po omejitvi količine pobeglega zraka iz sistema je le-te opazil [34].

V drugi študiji je Moriyama eksperimentalno pokazal (na isti cevi), kako se zgoščenine pojavljajo med pretokom skozi vertikalno stekleno cev pri kontroliranem pretoku zraka. Kadar je bil ventil za odvod zraka popolnoma odprt, je zrak potoval s padajočimi delci. V tej situaciji zgoščenin ni opazil. S postopnim zapiranjem ventila je znotraj cevi postopoma nastajal večji gradient tlaka, kar je povzročilo razlike v hitrosti pretoka med delci in zrakom. Kot rezultat so se pojavile zgoščenine [25]. Zgoščenine se torej pojavijo, kadar je odvodna odprtina na dnu cevi na pol zaprta, med tem ko se nikoli ne pojavijo, kadar je odprtina popolnoma odprta. To dokazuje, da je najbolj pomemben dejavnik za nastanek zgoščenin interakcija med delci in zrakom [35][36][37][38]. Za izognitev zgoščeninam je torej potrebno odvesti ujeti zrak iz cevi [25].

Perkolacijska segregacija

Perkolacija je mehanizem tako mešanja kot segregacije [4]. Pri mehanizmu perkolacije

majhni delci spontano prehajajo skozi prazne prostore med velikimi delci. Do perkolacije pride, če so med delci v zmesi dovolj velike razlike v velikosti (navadno je dovolj razmerje 1:2 [9]), dovolj velik povprečni premer velikih delcev, sipkost delcev in če je med delci prisotno gibanje. Pod vplivom gravitacije zaradi perkolacije veliki delci ostanejo zgoraj, majhni pa potujejo proti dnu cevi [12] (Slika 2). Stanadish je eksperimentalno raziskoval segregacijo, povzročeno zaradi velikostne distribucije delcev med praznjenjem zalogovnika in ugotovil, da je koncentracija majhnih delcev pri praznjenju visoka na začetku in nizka na koncu toka, zaradi perkolacije majhnih delcev skozi prazne prostore matriksa velikih delcev [39][40].

Spontana perkolacija med delci se lahko zgodi le, kadar so delci, ki perkolirajo tako majhni, da je mogoča penetracija skozi pore v zmesi (majhni delci morajo biti manjši od ene tretjine velikih delcev). Že majhne razlike v velikosti delcev lahko vodijo do merljive segregacije [4][19].

Perkolacija je lahko spontana ali inducirana z vibracijami ali s strigom [3].

1.3 Pomen segregacije v vertikalnih cevni povezavah

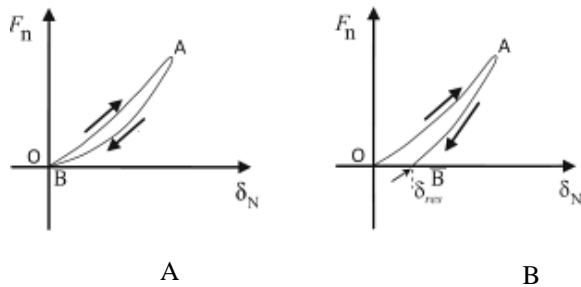
Segregacija v vertikalnih cevni povezavah je najbolj opazna pri prenosu zmesi od vsebnika do polnilne matrice pri procesu direktnega tabletiranja. Polnilno zmes za tabletiranje dovajamo preko vertikalne cevne povezave. Med transportom zmesi po cevi pride do segregacije, kar se odraža v neenakomerni vsebnosti tablet. Tovrstno segregacijo je potrebno omejiti in tako preprečiti variacije vsebnosti tablet med serijami.

1.4 Vpliv lastnosti delcev na segregacijo v cevi

Glavni parametri, ki vplivajo na segregacijo v vertikalni cevni povezavi, so: velikost in distribucija velikosti delcev, gostota in distribucija gostote delcev, oblika in distribucija oblike delcev, koeficient trenja, hrapavost površine, vlaga, oblika in površina vsebnika in razlike v elastičnosti delcev [4].

Zmesi praškov se obnašajo zelo kompleksno, kar nam otežuje računalniške simulacije obnašanja delcev, saj je potrebno upoštevati tudi disipacijo energije med delci, vpliv interakcij delcev s steno, razlike v oblikah delcev in učinek histereze [41]. Učinek

histereze pomeni, da je sposobnost za raztezanje delca, ki je plastično deformabilen že pri majhnih silah, po trku manjša kot pred trkom. V primeru delca, ki je viskoelastičen pa se njegova sposobnost za elastično deformacijo po trku ohrani (za take delce so potrebne večje sile, za dosego plastične deformacije delcev) [42]. Delci, ki se med trki plastično deformirajo, ne tečejo ponovljivo. Takšni delci so po trkih manj mobilni in zmes je posledično slabše pretočna.



Slika 9: Učinek histereze za viskoelastičen (A) in plastičen material (B) [42].

1.4.1 Velikost delcev in distribucija velikosti delcev

Razlike v velikosti delcev predstavljajo poglavitni razlog za pojav segregacije [43]. Kadar je povprečna razdalja med velikimi delci v zmesi večja od premera majhnih delcev, bo prišlo do segregacije [4]. Kadar imamo v zmesi dve komponenti z veliko razliko v velikosti delcev, vedno obstaja možnost, da bodo manjši delci pod vplivom gravitacije odtekali mimo velikih delcev. Veliki in majhni delci neprestano tekmujejo za prazen prostor, ki nastane pri gibanju delcev [4]. V primeru, da imata praška delce enake velikosti, se lahko to zgodi le, če je nasipna struktura zmesi dovolj porozna, ali če so delci mobilni zaradi obremenitve [44].

Da bi se izognili segregaciji, bi morali poskrbeti za enako velikost delcev tako učinkovine kot pomožnih snovi [45]. Za podobno velikost delcev lahko poskrbi tudi že fragmentacija velikih delcev med samim pretakanjem zmesi [46]. S poenotenjem velikosti delcev se posledično zmanjša tudi variabilnost v teži tablet [47][48].

Arteaga in Tüzün trdita, da se segregacija skoraj ne pojavi, če je koncentracija majhnih delcev v zmesi dovolj velika [49].

1.4.2 Prava gostota in distribucija gostote delcev

Kadar imamo zmes, katere komponente imajo različno gostoto, bodo delci težili k segregaciji, kadarkoli bo njihovo gibanje pospešeno ali upočasnjeno [50]. Med trki gostih in lažjih delcev se gostejši delci prednostno gibljejo proti dnu. Težji delci torej tečejo po cevi hitreje kot lažji. Posledično imamo v spodnjih plasteh nasutega sedimenta več gostih delcev, količina le-teh pa se proti vrhnjim plastem zmanjšuje [51]. Kakorkoli, gostota delcev ima na segregacijo manjši vpliv kot velikost delcev [15][52][53]. Kadar imamo delce enake velikosti in gostote, segregacija ni pričakovana [4].

1.4.3 Nasipna in zbita gostota

Segregacija povzroči ločevanje komponent v zmesi (ločevanje majhnih in velikih delcev), kar vodi do področij z nizko in visoko nasipno gostoto. To je posledično eden od glavnih vzrokov variacij v masi tablet in kapsul [4]. Bolj kot so delci gosto skupaj, manjša je težnja k segregaciji [11]. Sklepamo lahko, da imamo pri manjšem nasipnem volumnu manj praznih prostorov med velikimi delci, skozi katerega lahko majhni delci prehajajo. Predvidevamo, da se ustvari področje z veliko zbito gostoto, ki zmes praškov drži tesno skupaj.

Nasipna gostota ima pomemben vpliv tudi na pretočne in kompresijske lastnosti delcev. Za zagotovitev dobrih pretočnih in kompresijskih lastnosti pomožnih snovi moramo imeti veliko nasipno gostoto in podobno velikost delcev v zmesi [54].

1.4.4 Oblika in distribucija oblike delcev

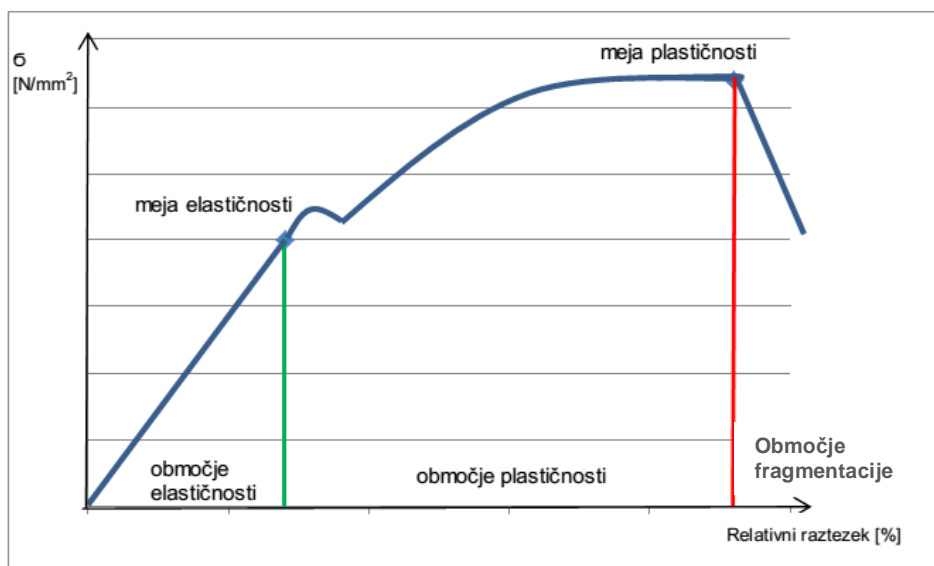
Kadar imamo v zmesi delce različnih oblik, bo prišlo pri gibanju delcev do segregacije zaradi različnih nasipnih kotov delcev [4]. Najbolj homogene in najstabilnejše zmesi dobimo, kadar imajo delci v zmesi enak ekvivalentni premer [4]. V splošnem je segregacija sistemov, ki vsebujejo nesferične delce, pokazala netipičen vzorec. Kadar oglate delce mešamo s sferičnimi, se oglati prvotno naključno orientirajo, nato pa se začno pomikati proti vrhu zmesi in na strani proti stenam vsebnika. Razlike v obnašanju zmesi so lahko posledica že manjših razlik v obliki delcev [4].

Delci, ki so majhni in nepravilnih oblik imajo na površini večji upor trenja kot večji, bolj sferični delci [55].

Od oblike delcev pa je odvisna tudi pretočnost zmesi [56]. Janike je v svoji raziskavi potrdil, da je pri zagotavljanju dobre pretočnosti zmesi bolj pomembna oblika kot velikost delcev [57]. Tudi hrapavost površine delcev lahko pomembno vpliva na pretok zmesi, saj lahko takšni delci povzročijo zagozditve, ki posledično ovirajo mobilnost delcev [8].

1.5 Pretočnost zmesi praškov

Pretočnost zmesi praškov je pojav, ki je odvisen od mehanskih, fizikalnih in kemijskih lastnosti delcev. Delci med padanjem po cevi pretvorijo svojo potencialno energijo v kinetično in pridobijo hitrost. Kinetično energijo nato razpršijo med seboj pri trkih (disipirajo), jo dovedejo do medija (zraka) ali do stene cevi kot toplotno energijo [25]. Velik del energije se porabi pri neprestanem trkanju delcev med seboj. Od elastičnih in plastičnih lastnosti materiala je odvisno, ali se bo delec po trku sposoben vrniti v prvotno stanje. Viskoelastični delci (s širokim območjem elastičnosti) so se sposobni po trkih vrniti v prvotno obliko, delci so zato po trkih enako mobilni kot pred njimi. Kadar je delec izpostavljen večjim napetostim (velika sila na delec), lahko ta preseže mejo elastičnosti in preide v območje plastičnosti. V območju plastičnosti so delci po trkih manj mobilni (zaradi nepovratne deformacije) in posledično je zmes slabše pretočna. Če je sila med delci še večja, material preseže mejo plastičnosti in delci se začnejo lomiti [58]. Pretočnost zmesi praškov je odvisna predvsem od porušene meje plastičnosti [56]. Po presegu te meje sledi krhki lom delcev, ki ustvari bolj kompaktno vendar slabše pretočno zmes. Meja elastičnosti in plastičnosti je odvisna od lastnosti posameznega materiala, zato so materiali z večjim območjem elastičnosti in plastičnosti bolj pretočni [58].



Slika 10: Prikaz elastične in plastične deformacije ter fragmentacije.

Material se obnaša elastično, dokler ne preseže meje elastičnosti in preide v območje plastičnosti. Pred mejo elastičnosti se je material sposoben vrniti v prvotno stanje, v območju plastičnosti pa pride do ireverzibilne deformacije materiala (material permanentno spremeni obliko). Ko sila preseže mejo plastičnosti, se material začne lomiti. Na y osi je prikazana natezna napetost, na x osi pa relativni raztezek materiala, ki nam pove sposobnost raztezanja materiala (do točke deformacije oz. loma) [58].

Slaba pretočnost praškov je vir mnogih težav v farmacevtski industriji, tudi pri procesu direktnega tabletiranja. Nad tabletirko se nahaja vertikalna cev, preko katere polnimo zmes praškov, namenjeno tabletiranju. Zmes potuje po vertikalni cevi do tabletirke. Vsak pretok zmesi pomeni gibanje delcev, med gibanjem delcev pa lahko pride do segregacije. Segregacija se odraža v neenakomerni vsebnosti učinkovin in pomožnih snovi med tabletami iste serije, variabilnosti v masi tablet, stisljivosti in posledično v različnih razpadnostih in profilih raztapljanja tablet. Najpogosteje uporabljena rešitev za izboljšanje pretočnosti je dodatek drsil. Izbira drsil in njihova koncentracija je odvisna od lastnosti pomožnih snovi, katerim želimo izboljšati pretočnost [59]. Dodatek majhnih količin drsil poveča pretok snovi do optimuma, nato začne hitrost pretoka upadati [60]. Potrebno se je izogniti preseganju optimuma deleža drsil in s tem poslabšanju pretočnosti [61].

Ena od metod za merjenje pretočnosti praškov je merjenje nasipnega kota [62]. Zmes praškov oz. granulata prosto pade skozi v za to namenjeno odprtino na ravno površino in tvori konični nasip. Kot med površino stožca in vodoravno ravnino je poznan kot nasipni kot. Velik nasipni kot kaže na slabo pretočnost, majhen na dobro pretočnost materiala. Rezultati študije so pokazali, da je povečanje nasipnega kota povezano z zmanjšanjem

pretočnosti in obratno, povečanje pretočnosti z zmanjšanjem kota. Merjenje nasipnega kota pa sama po sebi ni dovolj natančna in zanesljiva metoda za določanje pretočnosti materiala [62]. Podatki raziskave so namreč pokazali, da imata lahko pri skoraj identičnih velikostih kota dva materiala povsem različno pretočnost in obratno, pri identični pretočnosti različne kote [63].

Profil pretoka določa sama pretočnost delcev, zelo pomembno vlogo pa igra tudi vlaga. Preveč vlage lahko povzroči zamašitev cevi zaradi kapilarnih sil med delci, ali interakcij med delci in steno. Po drugi strani pa, če je ozračje preveč suho, nastanejo elektrostatske sile, kar lahko prav tako vodi do ustavitve pretoka [64]. Optimalna vlaga v zraku nedvomno zmanjša tribolektrični efekt, kar vodi do boljše pretočnosti praškov [65][66].

1.5.1 Izboljšanje pretočnosti z aglomeracijo

Zmes praškov, sestavljena iz posameznih, nemodificiranih delcev, je pogosto neprimerna kot polnilo zaradi slabe pretočnosti, slabih vezivnih lastnosti in občutljivosti na maziva. Kljub temu, da lahko vezivne lastnosti izboljšamo s fizikalnimi modifikacijami, kot sta dehidracija in oblaganje, pretočnost ponavadi še vedno ostane nezadovoljiva. Zato je vedno več polnil proizvedenih z metodami, kot sta vrtinčnoslojna aglomeracija in sušenje z razprševanjem. Aglomerirana polnila imajo veliko prednosti, ker izboljšajo pretočnost in kompaktibilnost materialov in so ti posledično manj nagnjeni k drobljenju [67].

1.6 Vpliv višine in premera cevi na segregacijo

Segregacija se poveča pri večji višini padca in zmanjša, če povečamo premer cevi [12]. Takoj pod vsebnikom je pretok po vertikalni cevi nekoliko drugačen od pretoka nižje spodaj. Razlike se pojavijo zaradi različnih zgoščevanj delcev, saj so takoj pod vsebnikom delci bolj gosto skupaj in pogosteje trkajo med seboj. Ko delci padajo nižje po cevi, se dispergirajo v toku zraka in število trkov se zmanjša [25].

Ko se pretečena pot delcev podaljša, se pojavijo zgoščenine. Če imamo zelo ozko cev in je pretečena dolžina večja od 50 cm, potem obnašanje zmesi ni zelo drugačno kot pri popolnoma zaprti cevi [25].

Segregacija je povezana s premerom cevi zaradi hidrodinamske nestabilnosti delcev pri

pretoku, ki vodijo v področja skupkov (zgoščenin) [68][69][70][71]. Zrak predstavlja silo upora, ki nasprotuje gibanju delcev. Pri zelo ozkih cevni povezavah je dotok zraka do vseh delcev, ki potujejo po cevi, oviran, zato pride do prekinitev, znotraj katerih se ustvarjajo skupki delcev. Obstaja določena kritična širina cevi, pri kateri se ta nestabilnost pojavi (1,27 cm). Sila upora na delce je v povprečju večja kot pri večjih premerih cevi, kar povzroči počasnejši padec delcev oz. ustavljanje zmesi med pretokom [12].

1.7 Preprečevanje segregacije

Preprečevanja segregacije se lahko lotimo na tri načine: tako da spremenimo procesno opremo, spremenimo sestavo oz. lastnosti praškov v zmesi ali da spremenimo procesne pogoje [9].

Sprememba procesne opreme:

Da bi preprečili segregacijo, bi se morali izogniti transportu trdnih delcev v dolgih cevni povezavah (tako bi dosegli krajši čas pretoka in s tem bi skrajšali čas za pojav segregacije) [72].

Sprememba lastnosti praškov v zmesi:

Za preprečitev segregacije je potrebno zmanjšati razlike v velikosti delcev [72]. Velikost delcev lahko poenotimo, tako da zmanjšamo velikost delcev z drobljenjem, povežemo majhne delce v velike z granulacijo, ali pa granuliramo celotno zmes na enako velikost [9]. Če imamo to možnost, lahko tudi spremenimo osnovno sestavo zmesi, tako da upoštevamo velikost delcev [73]. Poleg velikosti delcev je zelo pomembno tudi upoštevati gostoto in obliko delcev.

Segregacijo lahko omejimo tudi s povečanjem interakcij med različnimi komponentami v zmesi [4]. Pri raziskovanju prostega pada trdnih delcev se je izkazalo, da so večji delci učinkovine bolj podvrženi segregaciji kot manjši. Zmleta učinkovina, sestavljena iz večjih delcev, se je pri naključnem mešanju prednostno mešala z večjimi delci pomožne snovi, kar je privedlo do segregacije. Pri uporabi učinkovine, sestavljene iz manjših delcev, pa se je le-ta prednostno vezala na večje delce pomožne snovi. Tvorila se je interaktivna zmes, vezani delci so bili posledično manj nagnjeni k segregaciji [11].

Zmesi praškov lahko dodamo tudi tretjo komponento, ki bo povzročila adhezijo med delci

in tako omeji segregacijo [73].

Sprememba procesnih pogojev:

Johanson je razložil, da lahko dodatek vlage prepreči segregacijo, saj delci nato aglomerirajo, kar pa ima za posledico stabilnejšo zmes [74]. Druga možnost je sprememba hitrosti polnjenja zmesi, saj bo pri večjih hitrostih segregacije manj [9]. Segregacijo bi lahko omejili tudi z zmanjšanjem upora zraka na delce v zmesi. To redukcijo lahko dosežemo s prezračevanjem cevi, tako da zrak odvedemo na dnu iz cevi in preprečimo njegovo vračanje skozi zmes praškov.

V splošnem bomo segregacijo najlažje omejili, če bomo uspeli identificirati potencialni mehanizem segregacije. Potrebno je omejiti rokovanje z zmesjo in shranjevanje, pred uporabo zmesi pa je priporočljivo konstantno mešanje [9].

1.7.1 Tvorba interakcijske zmesi

Prave farmacevtske zmesi skoraj nikoli niso popolnoma neinterakcijske. Stopnja interakcij med delci v zmesi je odvisna od lastnosti posameznih komponent. Kadar je razlika v velikosti delcev med komponentami heterogene zmesi velika, se manjši, bolj drobni delci, pod vplivom sil (VDW, elektrostatskih in površinskih sil) adherirajo na površino večjih delcev. To oblaganje večjih delcev z manjšimi delci vodi do tvorbe interakcijske zmesi [11].

Med mešanjem interakcije povzročijo adhezijo med nevezanimi delci in ločitev že adheriranih delcev, kar vodi do ravnotežja med vezanimi, nevezanimi in adheriranimi delci. Interakcijske zmesi so nestabilne, ko imamo prisotne vibracije in gibanja, kot na primer pri prenosu zmesi od mešalnika do zalogovnika, kar privede do segregacije.

Segregacija v interakcijskih zmesih praškov je odvisna od moči vezi med delci dveh sestavin [75]. Kadar so sile med delci velike, kot na primer, kadar se delec veže na drug delec s svojo oblogo, morajo biti sile v zmesi dovolj velike, da prekinejo to adhezijsko silo in da posledično privedejo do segregacije. Če se zelo majhni delci učinkovine vežejo na velike delce pomožne snovi ali na nosilca, lahko te posamezne interaktivne enote prav tako segregirajo, kar pa vodi do bogatih in revnih predelov z učinkovino. V interakcijskih zmesih torej pride do dveh različnih vrst segregacije; do segregacije interaktivnih enot, ki vodi do bogatih in revnih predelov z učinkovino in segregacije posameznih komponent, kjer pride do popolne segregacije dveh različnih sestavin. Segregacija interaktivnih enot

nastane zaradi nosilnih delcev, navadno različnih velikosti, ki imajo na površini različna razmerja majhnih adheriranih delcev. Segregacija komponent v interakcijskih zmesih se pojavi, kadar se adherirani majhni delci odtrgajo od nosilnega delca ali kadar so nosilni delci nezmožni vezave vseh drobnih delcev v zmesi. V obeh primerih se prosti drobni delci gibljejo neodvisno od nosilnih delcev in težijo k segregaciji [11]. V raziskavi so celo pokazali, da so interakcije med učinkovino in pomožno snovjo v zmesi bolj pomembne pri zagotavljanju homogene zmesi kot enakomerna velikost delcev [76]. Segregacijo lahko preprečimo tudi s spremembo naboja pomožnih snovi in tako vzdržujemo homogenost posameznih formulacij [11].

1.8 Direktno tabletiranje

Direktno tabletiranje je proces tabletiranja zmesi brez predhodne granulacije ali procesa agregacije. Zmes za direktno tabletiranje vsebuje učinkovino v kombinaciji z eno ali več pomožnimi snovmi [77].

Pri direktnem tabletiranju so tablete proizvedene s stiskanjem negranuliranih praškov takoj po mešanju. Pri tipičnem procesu odmerimo pravo razmerje učinkovine in pomožnih snovi v vsebnik in homogeniziramo. Zmes nato potuje po vertikalni cevi v tabletirki. Med gibanjem zmesi od vsebnika po vertikalni cevi do tabletirke pride pogosto do segregacije.

V študiji so analizirali vsebnost učinkovine v različnih serijah tablet in potrdili, da je v vseh serijah v začetnih tabletah vsebnost učinkovine višja kot v kasneje stisnjenih tabletah [21]. Vertikalna cev je bila med procesom zaprta, zato bi lahko bila neenakomerna vsebnost učinkovine posledica segregacije, nastale v toku zraka. Zadnje študije priporočajo direktno tabletiranje pri katerem ločimo učinkovino od ostalih komponent in jih do polnilne matrice tabletirke pošljemo po ločenih ceveh ter se tako izognemo segregaciji [21].

Direktno tabletiranje zahteva manj procesnih korakov in je bolj ekonomično v primerjavi z drugimi procesi tabletiranja. Potrebujemo manj procesne opreme, manj energije, manj prostora, manj časa, manj vodenja dela, torej stroški proizvodnje tablet so nižji. Primerno je tudi za učinkovine, ki so občutljive na toploto in vlago. Možnosti za spremembe v profilih raztapljanja so manjše kot pri granulaciji. Snovi se manj časa zadržujejo v procesu, zato so manjše možnosti kontaminacije ali navzkrižne kontaminacije in s tem

lažje zagotovimo pogoje DPP. Zaradi odsotnosti vode je možnost rasti mikroorganizmov minimalna. Manj procesnih korakov pa pomeni tudi zmanjšan obseg dokumentacije in validacije [78][79].

Glavne težave pri direktnem tabletiranju predstavljajo segregacija, neprimernost za pomožne snovi z majhno nasipno gostoto (pretanke tablete), neprimernost za pomožne snovi, ki so slabo pretočne, med mešanjem lahko pride do tvorbe statičnega naboja na delcu, kar lahko vodi do aglomeracije in posledično segregacije [54]. Večina direktno stisljivih pomožnih snovi lahko oblikuje kompaktno oz. tableto z ne več kot 40 % slabo stisljive učinkovine, velike tablete pa so lahko problematične pri požiranju [78].

Direktno stisljiva pomožna snov mora imeti visok potencial redčenja, da ima končna dozirna oblika minimalno maso. Pomožna snov mora biti stabilna na zraku, vlagi in toploti, kompaktilna, enakomerno mora sprejeti barvila, biti brez barve, okusa, ekonomična, na razpolago in biti neobčutljiva na maziva [78]. Ocenjeno je, da je manj kot 20 % farmacevtskih materialov primernih za direktno tabletiranje. Ostalih 80 % preslabo teče ali pa so premalo kohezivni in mazljivi, kar pa je za uspešnost procesa nujno potrebno. Večina formulacij vsebuje večje koncentracije pomožnih snovi od učinkovine, posledično pomožne snovi pomembno vplivajo na funkcionalnost formulacije in procesa [78].

2 NAMEN NALOGE

Namen magistrske naloge je preveriti vpliv sestave zmesi pomožnih snovi na obseg segregacije in posledično raziskati, katera razmerja pomožnih snovi segregirajo pri transportu zmesi praškov po vertikalnih cevni povezavah. V ta namen bomo testirali segregacijo dveh binarnih zmesi pri različnih masnih razmerjih posameznih pomožnih snovi: zmes LSR in MCC200 v razmerjih 10 % / 90 %, 30 % / 70 %, 50 % / 50 %, 70 % / 30 %, 90 % / 10 %, ter zmes LSR in MCC102 v razmerjih 10 % / 90 %, 50 % / 50 % in 90 % / 10 %.

Naša hipoteza je, da bodo zmesi z različnimi razmerji sestavin različno segregirale. Nato bomo preverili vpliv drsila na obseg segregacije, tako da bomo slabše pretočni zmesi dodali optimalno količino drsila in preverili obseg segregacije glavnih komponent. Delovna hipoteza je, da bo segregacija ob prisotnosti drsila povečana.

Sledilo bo vrednotenje segregacije pomožnih snovi (veziva, razgrajevala), ki se v formulacije dodajajo v nizkih koncentracijah: zmes 85 % LSR / 15 % VPVA in zmes 95 % LSR / 5 % PPVP. Naša hipoteza je, da bosta zmesi segregirali.

3 MATERIALI IN METODE:

Pri eksperimentalnem delu smo uporabili naslednje ekscipiente:

Preglednica 1: uporabljene pomožne snovi pri eksperimentalnem delu

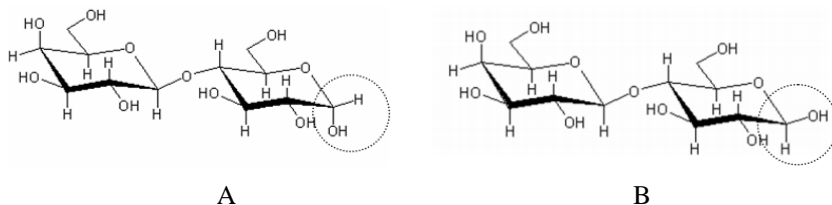
Snov	Komercialno ime	Proizvajalec	Funkcija
Laktoza, sušena z razprševanjem (LSR)	SuperTab 14SD	DMV-Fonterra Excipients GmbH (Nörten-Hardenberg, Nemčija)	polnilo
Mikrokristalna celuloza (MCC200)	Avicel PH 200	FMC BioPolymer (Cork, Irska)	polnilo
Mikrokristalna celuloza (MCC102)	Avicel PH 102	FMC BioPolymer (Cork, Irska)	polnilo
Krospovidon (PPVP)	Kollidon CL	BASF (Nemčija)	razgrajevalo
Kopovidon (VPVA)	Kollidon VA 64 fine	BASF (Nemčija)	suho vezivo
Koloidni, brezvodni silicijev dioksid (KSD)	Aerosil 200	Degussa (Nemčija)	drsilo

3.1 Laktoza, sušena z razprševanjem

Laktoza je disaharid, sestavljen iz glukoze in galaktoze. Laktoza se lahko nahaja v dveh osnovnih kristalnih oblikah α in β ali v amornem stanju. α -laktoza je lahko monohidrat ali brezvodna [80]. Izomerni obliki α in β sta si različni v orientaciji hidroksilne skupine na prvi poziciji glukoze (Slika 11) [81].

Izomera α in β sta različno topna v vodi, kar je pomembno pri določitvi kristalizacije laktoze iz vodne raztopine. Pri sušenju z razprševanjem se raztopljena laktozna komponenta posuši v trenutku in zato ne pride do bistvene mutarotacije. V raztopini je razmerje med α in β obliko v ravnotežju. Da pride do vzpostavitve ravnotežja pri sobni temperaturi lahko traja več ur [84]. Ravnotežje je odvisno od temperature: α -laktoza monohidrat, stabilna kristalinična oblika, se lahko pri visoki temperaturi pretvori v

nestabilno brezvodno β obliko [83]. Pri sušenju pod $93,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ je raztopina laktoze nasičena z α -laktozo monohidrat in zato ta kristalizira v α -laktozo monohidrat. Nasprotno je nad $93,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ nasičena z β -laktozo, zato ta prednostno kristalizira v β -laktozo [81].



Slika 11: α -laktoza (A) in β -laktoza (B) [81].

LSR ima odlične pretočne lastnosti zaradi ozke velikostne distribucije sferičnih delcev [81]. Proizvedena je s sušenjem z razprševanjem (»spray drying«). Produkt vsebuje 80-85 % kristalov α -laktoze monohidrata in 15-20 % amorfne laktoze, povezanih v sferične aglomerate [54][82].

Kompaktibilnostne lastnosti laktoze so boljše, kadar imamo majhne delce, saj imajo manjši delci več vezavne površine in so bolj plastično deformabilni [85]. Tudi RV v prostoru ima velik vpliv na kompaktibilnostne lastnosti laktoze, saj se voda obnaša kot plastifikator. Kadar je laktoza izpostavljena nizki RV (10 %) so kompaktibilnostne lastnosti slabe, izboljšajo pa se, če RV povečamo na 30 %. Previsoka RV (60 %) ponovno poslabša kompaktibilnostne lastnosti laktoze [83].

Pri direktnem tabletiranju ima lahko LSR funkcijo polnila, razgrajevala in/ali drsila [86].

3.2 Mikrokristalna celuloza (MCC)

MCC je čista, delno depolimerizirana celuloza, ki je proizvedena z obdelavo α -celuloze z mineralnimi kislinami, pri čemer se tvorijo svežnji igličastih mikrokristalov. Je bel kristalinični prah sestavljen iz poroznih aglomeratov [87]. Kristal MCC predstavlja več verig glukoze paralelno povezanih z vodikovo vezjo [85]. Testi raztapljanja in razpadnosti tablet z MCC kažejo, da je lahko odpuščanje učinkovine regulirano s spreminjanjem stopnje kristaliničnosti MCC [88].

MCC je lahko uporabljena kot anti-adherent (15 do 20 %), razgrajevalo (5 do 15 %) in kot

polnilo (20 do 90 %) [87]. Mikrokristalne celuloze v splošnem štejejo za polnila z najboljšimi vezivnimi lastnostmi [89].

V raziskavi sta Shangraw in Demarest povzela, da je mnogo formulacijskih raziskovalcev označilo mikrokristalno celulozo kot najbolj uporabno polnilo pri direktnem tabletiranju, zaradi njene zelo dobre kompaktilnosti pri nizkih tlakih, zaradi visokega potenciala redčenja in zelo dobrih razgrajevalnih lastnosti [90]. Mikrokristalna celuloza je kemijsko inertna in kompatibilna z večino učinkovin [91].

Khan in sod. so raziskali, da se kompaktilnostne lastnosti MCC manjšajo z zmanjšanjem vsebnosti vlage. Kadar je pa vsebnost vlage previsoka (večja od 7 %), bodo take tablete podvržene odpadanju kopic [85].

3.3 Krosponon (PPVP)

Krosponon je v vodi netopen premrežen polivinilpirolidon. PPVP-ji so v farmaciji zelo uporabljani zaradi svojih dobrih razgrajevalnih sposobnosti. Kot razgrajevala delujejo tako, da vežejo vodo in z njeno pomočjo nabrekajo. To ima za posledico povečanje volumna tablete, kar povzroči hitrejši razpad tablete. Zaradi sposobnosti hitrega razgrajevanja in raztapljanja se uporablja predvsem v velikih tabletah, ki bi se v nasprotnem primeru raztapljale prepočasi. V tabletah se uporablja v koncentraciji 2 - 5 % [92]. PPVP je zaradi majhnosti delcev iz vidika segregacije pogosto problematičen tako pri polnjenju kapsul kot pri tabletiranju [93].

3.4 Koponon (VPVA)

Koponon je v vodi topen kopolimer vinilpirolidona in vinilacetata. Uporablja se kot vezivo za tablete, pripravljene z mokro granulacijo ali kot suho vezivo pri direktnem tabletiranju. Pri direktnem tabletiranju se uporablja v nizkih koncentracijah, tipično med 2 in 5 %. Koponon z manjšimi delci (Kollidon VA 64 fine) se uporablja v nekoliko višjih koncentracijah, tudi do 15 %. Je visoko plastičen material z nepravilno strukturo delcev, nizko higroskopnostjo in dobrimi pretočnimi lastnostmi [82].

3.5 Koloidni, brezvodni silicijev dioksid (KSD)

KSD (SiO_2) je v farmaciji pogosto uporabljano drsilo z velikostjo delcev 15 nm [94] in veliko specifično površino ($200 \text{ m}^2/\text{g}$). Izboljša pretočnost formulacij, tudi tistih, ki že vsebujejo druga drsila. KSD lahko zmanjša nasipno gostoto trdno zbitih zmesi praškov [7].

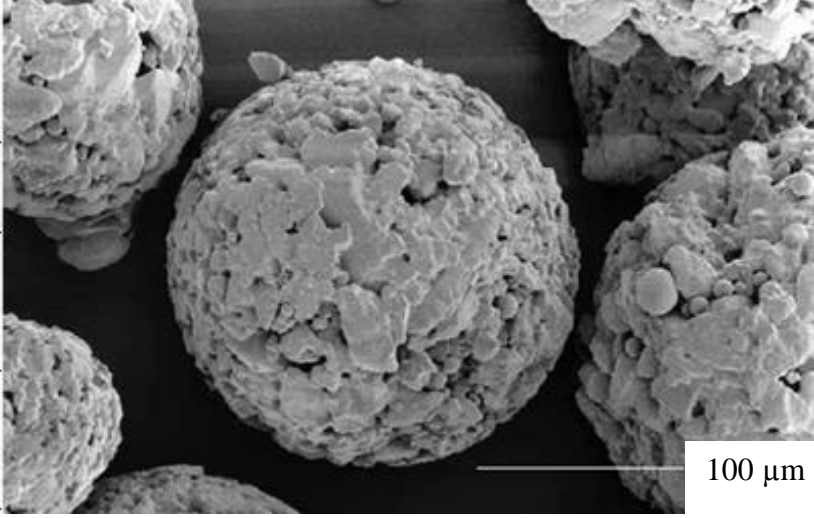
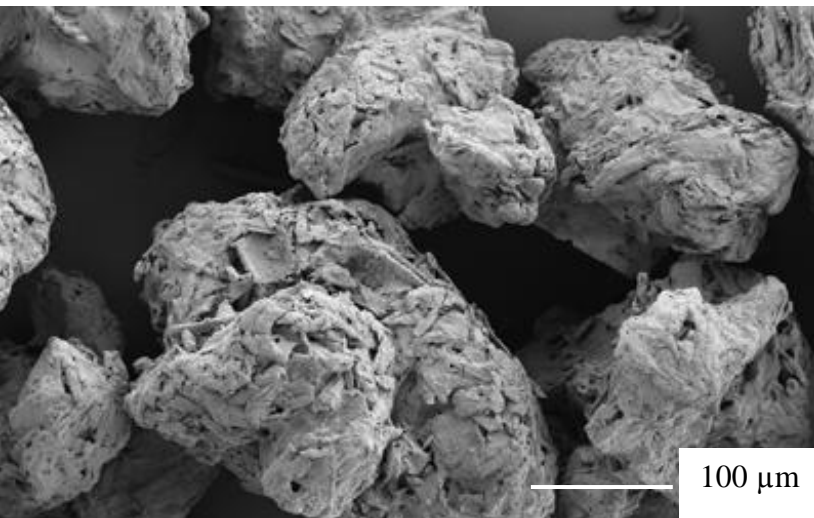
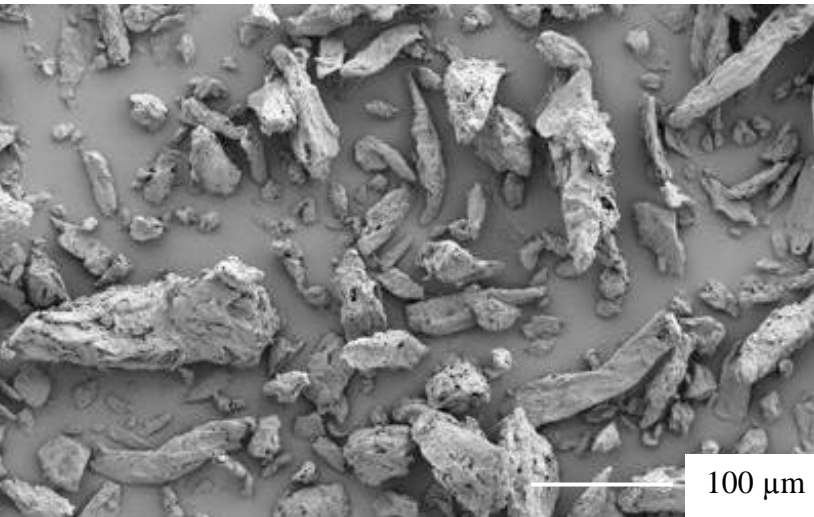
Preglednica 2: Specifikacije uporabljenih materialov [95] [96][97] [98][99] [92][100] [101][102][103]

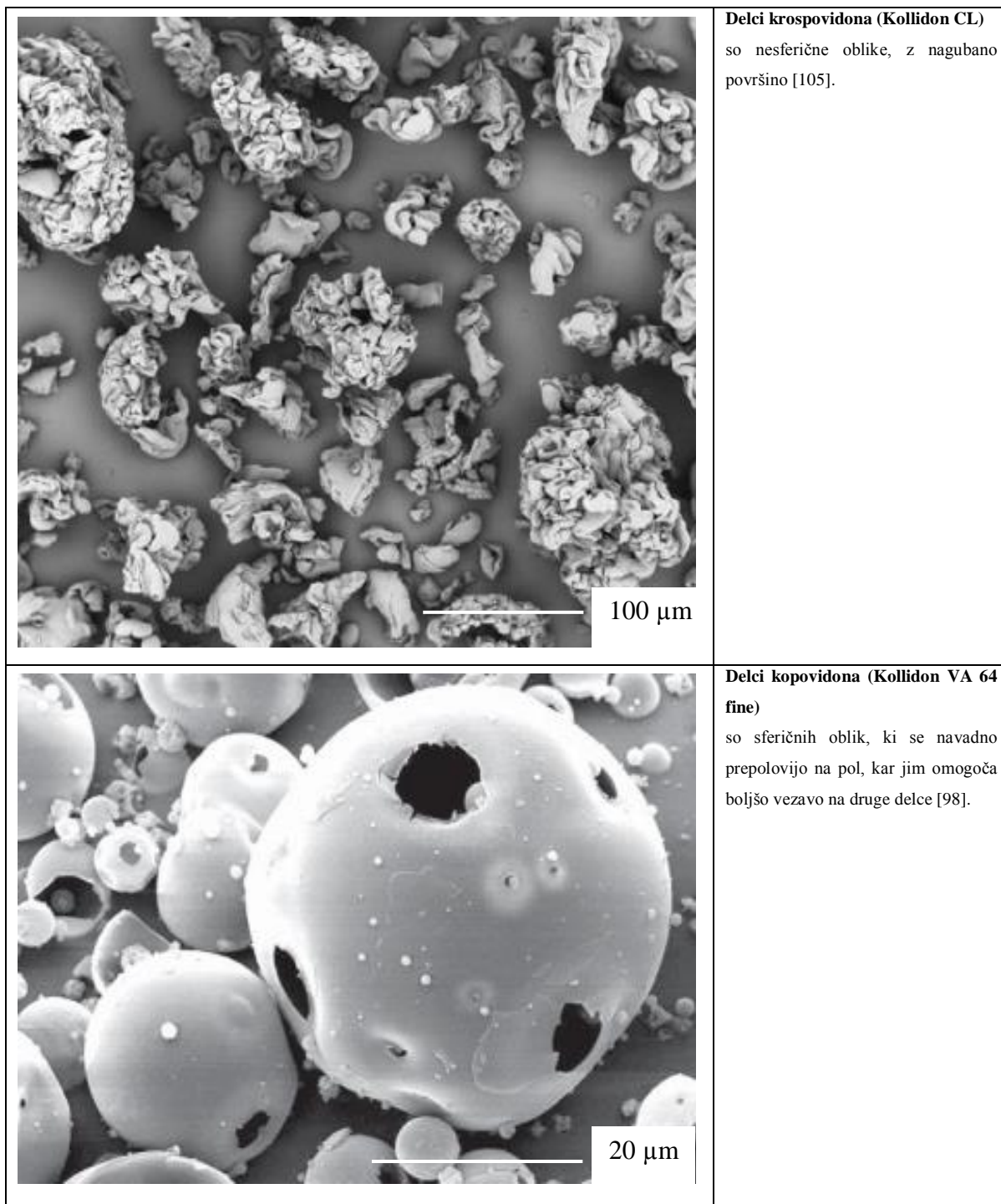
Snov	Povprečna velikost delcev (μm)	Prava gostota (g/ml)	Nasipna gostota (g/ml)	Zbita gostota (g/ml)	Nasipni kot ($^\circ$)
Laktoza sušena z razprševanjem (LSR)	100	1,54	0,61	0,71	28,20
Mikrokristalna celuloza (MCC200)	180	1,54	0,32 0,35	0,43	29,40
Mikrokristalna celuloza (MCC102)	100	1,52	0,38 0,35	0,47	33,70
Krospovidon (PPVP)	90 - 130	1,22	0,30 - 0,40	0,40 - 0,50	31,00
Kopovidon (VPVA)	20	1,20	0,08 - 0,15	0,14 - 0,20	-
Aerosil 200 (SiO_2)	15 nm	-	-	-	-

Oblika delcev uporabljenih pomožnih snovi

Preglednica 3: Oblika delcev uporabljenih pomožnih snovi.

Na slikah so prikazani delci laktoze, sušene z razprševanjem (LSR), delci mikrokristalne celuloze 200 in 102 (MCC200 in MCC102), delci krospovidona (PPVP) in delci kopovidona (VPVA).

	<p>Delci laktoze, sušene z razprševanjem (LSR) so sferične oblike, s porozno površino [81].</p>
	<p>Delci mikrokristalne celuloze (MCC200) so nesferični, nepravilnih oblik, s porozno, nagubano površino [104].</p>
	<p>Delci mikrokristalne celuloze (MCC102) so nesferični delci, nepravilnih oblik z nagubano površino [104].</p>



3.6 Metode, uporabljene za določevanje vsebnosti ekscipientov v zmesi

3.6.1 Polarimetrija

Polarimetrija je metoda, ki uporablja edinstveno lastnost kiralne komponente, da vrtilno polarizirano svetlobo v levo in desno.

Odvisna je od mnogih dejavnikov, kot so koncentracija raztopine, dolžina poti polarizirane svetlobe, topilo, temperatura, uporabljena valovna dolžina itd. Kot vrtenja je pri definiranih parametrih konstanten. Odvisen je od koncentracije optično aktivne snovi v raztopini. S specifično rotacijo je definirana sučnost posameznega sladkorja:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = 100 * \alpha / l * c$$

[Enačba 1]

Pri čemer je α merjena optična rotacija, T temperatura v °C, l je dolžina pretočne celice oz. poti v dm in c je koncentracija snovi v g/100 ml [106].

3.6.2 Gravimetrija

Gravimetrija je metoda, ki jo farmakopeja opisuje kot eno izmed bolj ustreznih za kvantitativno določanje krosprovidona. Pri gravimetrični metodi izmerimo vsebnost krosprovidona v vzorcih preko sušine. Vzorec raztopimo v vodi in sušimo 3 ure pri 105 °C. Masa sušine krosprovidona je večja od 98 %, do 2 % krosprovidona se torej v vodi raztopita [103].

3.6.3 UV-VIS Spektrofotometrija

UV-VIS spektrofotometrija je ena najpogosteje uporabljenih metod pri farmacevtskih analizah. Meri količino UV oz. vidnega sevanja, ki ga absorbira raztopljena analizirana substanca. UV-VIS spektrofotometri merijo razmerje ali funkcijo razmerja intenzivnosti dveh žarkov svetlobe v UV vidnem polju. Absorbanca je proporcionalna koncentraciji, kar nam omogoča kvantitativno detekcijo snovi. Vključuje valovne dolžine od 400 do 750 nm [107].

Sestava zmesi za testiranje segregacije*Preglednica 4: Pregled testiranih zmesi.**Pripravili smo 11 zmesi z različnimi utežnimi deleži pomožnih snovi, na katerih smo v treh paralelkah testirali segregacijo v vertikalni cevni povezavi.*

Sestava zmesi	Analizna metoda	Analizirana komponenta
50 % LSR in 50 % MCC200	Polarimetrija	Določanje vsebnosti LSR
10 % LSR in 90 % MCC200	Polarimetrija	Določanje vsebnosti LSR
90 % LSR in 10 % MCC200	Polarimetrija	Določanje vsebnosti LSR
70 % LSR in 30 % MCC200	Polarimetrija	Določanje vsebnosti LSR
30 % LSR in 70 % MCC200	Polarimetrija	Določanje vsebnosti LSR
50 % LSR in 50 % MCC102	Polarimetrija	Določanje vsebnosti LSR
50 % LSR in 50 % MCC102 + 0,05 % KSD	Polarimetrija	Določanje vsebnosti LSR
5 % PPVP in 95 % LSR	Gravimetrija	Določanje vsebnosti PPVP
15 % VP/VA in 85 % LSR	Spektroskopija	Določanje vsebnosti VP/VA
90 % LSR in 10 % MCC102	Polarimetrija	Določanje vsebnosti LSR
10 % LSR in 90 % MCC102	Polarimetrija	Določanje vsebnosti LSR

3.7 Laboratorijsko testiranje segregacije v vertikalnih cevnih povezavah

S pomočjo laboratorijskega modela vertikalne cevi (izdelal Miha Jaklič, Lek d. d.), namenjene transportu praškastih zmesi od zalogovnika do tabletirke, smo testirali stopnjo segregacije različnim zmesem praškov. Dimenzije cevi so geometrijsko pomanjšane za faktor 0,4 glede na proizvodnjo, kar nam omogoči uporabo manjših količin materiala. Cev je steklena, zato imamo podroben vpogled v samo dogajanje med pretokom zmesi. Uporabili smo zalogovnik višine 30 cm, ki smo ga z zmesjo napolnili do višine 20 cm. Na koncu eksperimenta plastovito vzorčimo stolpce zmesi praškov, ki ob uporabi ustreznih analiz omogočajo spremljanje trenda segregacije. Cev se nahaja na oddelku za Farmcevtško tehnologijo v podjetju Lek d. d.

Cevna povezava je sestavljena iz vsebnika, zasuna, vertikalne cevne povezave in lopute za plastovito vzorčenje zmesi praškov.



Slika 12: Vertikalna cevna povezava za testiranje segregacije (levo), detajli zasuna (desno zgoraj) in loputa za vzorčenje (desno spodaj) [101].

3.7.1 Priprava zmesi za testiranje segregacije

Pred pripravo zmesi smo vedno preverili vlago in temperaturo v laboratoriju. Previsoka vlaga v prostoru bi lahko imela vpliv na zatehto zaradi higroskopnosti materialov. V dovolj veliko, ustrezno označeno PE vrečko smo natehtali potrebno količino posameznih komponent (Preglednica 4). Vrečka je morala biti po zatehti zmesi praškov na pol prazna, da smo jo lahko do vrha napolnili z zrakom in jo tako pripravili na mešanje. Zmes smo dobro ročno premešali: 5 min pri 30 - 40 obratih (min^{-1}) (ročno obračamo zmes za 180° 30 - 40 krat na minuto).

Zmes smo morali mešati v vseh dimenzijah, zato smo vrečko krožno obračali. Praškasto zmes smo nato presejali čez ročno sito z velikostjo odprtin 1 mm. Presejano zmes smo nato vrnili v PE vrečko in ponovno ročno mešali 2 min pri 30 - 40 obratih (min^{-1}). Zmes je bila tako pripravljena na testiranje segregacije. Kadar zmesi nismo testirali takoj po pripravi, smo jo pred nasipom v cev ponovno mešali 2 min pri 30 - 40 obratih (min^{-1}).

Priprava zmesi za testiranje segregacije pri dodatku drsila

Osnovno zmes smo pripravili po zgoraj opisanem postopku priprave zmesi za testiranje segregacije. Drsilo (KSD) smo natehtali na tehtalno ladjico in ga prenesli v terilnico. Zmes smo mešali po pravilu rastočih mas. Točni zatehti KSD smo dodali enako količino osnovne zmesi (LSR/MCC). Nato smo postopno podvajali maso in mešali. Ko je bila masa zmesi prevelika za mešanje v terilnici, smo jo presipali v PE vrečko in nadaljevali z mešanjem. Po zaključku smo mešali še 5 min pri 30 - 40 obratih (min^{-1}) in nato zmes presejali čez 1 mm ročno sito. Zmes smo nato vrnili v PE vrečko in jo ponovno ročno mešali 2 minuti pri 30 - 40 obratih (min^{-1}). Po končanem mešanju je bila zmes pripravljena na testiranje segregacije.

Izvedba testa segregacije

Pred izvedbo vsakega testa segregacije smo sprva pobrisali zunanje površine cevi s suho krpo, saj so neprestano izpostavljene prašenju v laboratoriju.

Sproti smo prilagajali privitost vijakov nad obema loputama in s tem zagotovili zrakotesnost in preprečili sunkovito ustavljanje zasuna ter posledično tresenje v vertikalni cevni povezavi. Nato smo preverili vzmet na zaskočno/prožilnem mehanizmu. Zasun oz. zgornja loputa za spuščanje praškov je loputa, ki jo poganja vzmet, proženje pa je izvedeno preko prožilnega mehanizma. Pred začetkom eksperimenta je bil zasun v

odprtem položaju in vzmet zatakajena v ustrezni za v to namenjeni luknjici. Zasun smo z močnim potegom k sebi zaprli, tako da se je zaskočil v mehanizmu za proženje in se je vzpostavil napet prožilni mehanizem. Zasun je moral biti pred nasutjem pripravljene zmesi v cev zaprt, da se je zmes napolnila v zalogovnik in ni predčasno stekla po cevi. Ko je bil zasun še zaprt, smo privili vse 4 vijake do te mere, da so silikonska tesnila ustavila loputo, preden je le-ta butnila ob ohišje zasuna. Tako smo dobili zrakotesen zasun, ki ni povzročal dodatnega stresanja celotne naprave in s tem posedanja testirane zmesi. Za tem smo postavili še spodnjo loputo v srednjo, zaprto pozicijo in privili vse vijake nad njo, da smo tako zagotovili zrakotesnost tudi te lopute. V cev z zaprtim zasunom smo nasuli testno zmes, ki smo jo pred tem po potrebi ponovno 2 minuti ročno mešali. Po nasutju zmesi v zalogovnik smo odprli zasun preko prožilnega mehanizma. Z desno roko smo konstantno vlekli vrstico na zadnjem delu zasuna proti steni, da smo tako zagotovili popolno odprtje zasuna. Zasun se je odprl zelo hitro in s tem omogočil enakomeren padec zmesi po cevi. Zmes je ob padcu po cevi segregirala. Sledilo je vzorčenje sedimenta po plasteh. Vzorčenju je bila namenjena spodnja loputa debeline 10 mm, ki ima dve odprtini, s pomočjo katerih smo vzorčili stolpec zmesi praškov. Odvili smo vse 4 vijake na vzorčevalni spodnji loputi in s premikanjem le-te levo-desno vzorčili plasti zmesi v steklene 35 ml prahovke. Volumen ene plasti zmesi praškov je bil 39 ml. Zbirali smo vsako drugo frakcijo in tako za vsako paralelko zbrali 10 vzorcev. Poskrbeli smo, da smo res zajeli prvo in zadnjo plast sedimenta. Za vsako kombinacijo zmesi smo izvedli 3 paralelke. Vzorcem smo določili vsebnost ene izmed komponent, analitika je bila odvisna od kombinacije teh komponent. Med eksperimenti smo cevno povezavo vedno očistili (posesali).

Pogoji meritev**Preglednica 5: Pogoji meritev v prostoru in vizualna ocena pretočnosti zmesi**

Zmes	RH v prostoru	T v prostoru	Vizualna ocena pretočnosti*
90 % LSR in 10 % MCC 200	40,3	20,1	Dobro pretočna zmes
70 % LSR in 30 % MCC 200	40,3	20,2	Dobro pretočna zmes
50 % LSR in 50 % MCC 200	39,2	20,4	Zelo dobro pretočna zmes
30 % LSR in 70 % MCC 200	40,3	20,2	Dobro pretočna zmes
10 % LSR in 90 % MCC 200	40,3	20,2	Dobro pretočna zmes
90 % LSR in 10 % MCC 102	40,1	20,1	Dobro pretočna zmes
50 % LSR in 50 % MCC 102	40,0	20,1	Slaba pretočnost zmesi; med pretokom se je ustvaril čep, pretok zmesi se je ustavil
10 % LSR in 90 % MCC 102	40,2	20,2	Slaba pretočnost zmesi; Zmes se med pretokom ustavlja
50 % LSR in 50 % MCC 102 + 0,05 % KSD	41,1	20,2	Dobro pretočna zmes
5 % PPVP in 95 % LSR	46,8	20,9	Slaba pretočnost zmesi; Zmes se med pretokom ustavlja
15 % VPVA in 85 % LSR	42,0	20,1	Slaba pretočnost zmesi; Zmes se med pretokom ustavlja

*med izvajanjem testov segregacije smo vizualno ocenili pretočnost zmesi praškov

3.7.2 Merjenje vsebnosti LSR v testiranih vzorcih s polarimetrično metodo

Polarimetrija je metoda, s katero merimo kot zasuka ravnine linearno polarizirane svetlobe, s strani optično aktivnih snovi (sladkorjev). Velikost kota rotacije je odvisen od koncentracije sladkorja, temperature in dolžine celice polarimetra. Določili smo vsebnost LSR v vzorcih zmesi LSR/MCC. Meritve smo izvajali s pomočjo polarimetra Rudolph Research Analytical na oddelku Analitika v podjetju Lek d. d.



Slika 13: Polarimeter Rudolph Research Analytical.

Polarimetrijo smo izbrali, ker je zelo specifična metoda, ki zazna vsebnost samo tistih snovi, ki so optično aktivne, kot je v našem primeru LSR. Metoda se je izkazala za enostavno, hitro in zelo natančno, kar je omogočilo določitev vsebnosti LSR z natančnostjo na stotinko stopinje. Pri merjenju smo uporabili pretočno celico, ker je izvajanje meritev in čiščenje z njo hitrejše. V času meritev je bila temperatura v prostoru od 21,0 do 22,5 °C, zato predvidevamo, da le-ta ni vplivala na razlike med meritvami.

Za lažjo optimizacijo postopka metode smo na začetku spremljali časovno kinetiko meritev na enem vzorcu in ugotovili, da je za stabilizacijo optične rotacije LSR potrebnih več ur. Po 20 minutah se je optična rotacija zmanjšala za slabih 8°. Ponovno smo preverili stanje po dveh urah in ugotovili, da se je zmanjšala še za dodatni 2°. Rezultat meritve se je še naprej spreminjal. Naslednji dan smo istemu vzorcu izmerili za 15° nižjo optično

rotacijo. Zaradi dolgega časa potrebnega za uravnanje ravnotežja v raztopini smo se odločili, da temu prilagodimo postopek, tako da smo meritve na polarimetru izvajali naslednji dan po pripravi vodnih raztopin.

Priprava vzorcev za umeritveno krivuljo:

V 100 ml bučko smo natehtali 5 g LSR in jo do oznake dopolnili z destilirano demineralizirano vodo. Vsebino bučke smo dobro premešali, tako da se je vsa LSR raztopila in smo dobili bistro raztopino. Za pospešitev raztapljanja smo si pomagali s segrevanjem bučke pod tekočo toplo vodo. Naslednji dan smo raztopino prefiltrirali skozi 0,45 μm PTFE filter. Na začetku vsakega dneva smo pripravili novo umeritveno krivuljo, ki je bila sestavljena iz petih točk.

Izvedba postopka

V 50 ml plastično cetrifugirko smo natehtali 3 g vzorca. Z merilno pipeto smo dodali vzorcu 40 ml destilirane vode. Centrifugirke smo 2-krat dobro ročno premešali in postavili na stojalo. Vzorce smo pustili stati čez noč pri sobni T, da se je mutarotacija LSR stabilizirala.

Naslednji dan smo umerili polarimeter s čisto destilirano vodo (vrednost rotacije vode je bila 0,00). Iz pripravljene raztopine LSR za UK smo pripravili 5 redčitev (0,1 g/ml, 0,05 g/ml, 0,025 g/ml, 0,0125 g/ml in 0,00625 g/ml) in jim izmerili specifično rotacijo pri 589 nm. Po umeritveni krivulji smo pomerili še pripravljene vzorce. V raztopinah vzorcev se je čez noč pojavila usedlina (netopna, nabrekla MCC). Z brizgo smo vzorčili 20 ml supernatanta. Vzorcev ni bilo potrebno centrifugirati, saj se je MCC lepo posedla na dno in ni povzročala težav pri analiziranju optične sučnosti. Supernatant smo nato prefiltrirali skozi 0,45 μm filter. Z nekaj ml prefiltrirane raztopine smo sprva sprali pretočno celico nato pa smo jo napolnili z raztopino. Pri vsakem posameznem vzorcu smo se sproti prepričali, da niso nastali mehurčki, saj bi ti lahko povzročili napačen odčitek specifične sučnosti. Po postopku smo pomerili vrednost optične rotacije vseh pripravljenih vzorcev. Vrednosti rotacije, ki so se izpisale na ekranu polarimetra je bilo potrebno preračunati glede na dolžino celice po Enačbi 1. Naša pretočna celica je v dolžino merila 10 cm.

Iz podatka o optični rotaciji smo preračunali vsebnost LSR, pri čemer smo upoštevali korekcijski faktor.

3.7.3 Merjenje vsebnosti krosprovidona z gravimetrično metodo

Z gravimetrično metodo smo analizirali vsebnost vzorcev zmesi LSR/PPVP po opravljenem testu segregacije. Zmesi so bile sestavljene iz 95 % LSR in 5 % PPVP. Za to metodo smo se odločili, ker je standardna metoda za določanje krosprovidona, poleg tega je preprosta in ne zahteva veliko opreme in kemikalij. Eksperimente smo izvajali na Fakulteti za farmacijo, na katedri za Farmacevtsko tehnologijo.

Ustreznost načrtovanega postopka izvedbe smo preverili s točno zatehto treh koncentracij vzorcev v treh paralelkah. Rezultati so pokazali ustreznost metode (Preglednica 6).

Preglednica 6: Izračun standardne in relativne standardne deviacije gravimetrične metode.

Ustreznost metode smo preverili na treh zmesih z različnim masnim razmerjem LSR/PPVP, v treh paralelkah.

Zmes LSR/PPVP	SD	RSD [%]
90 % LSR / 10 % PPVP	0,3055	0,3063
95 % LSR / 5 % PPVP	1,5275	1,5326
98 % LSR / 2 % PPVP	1,3614	1,3542

Izvedba eksperimenta

Testne frakcije in filtre smo pustili stati en dan pri sobni temperaturi in vlagi in tako zagotovili natančno zatehto vzorcev. Pomembno je bilo, da smo vse izvajali v enem prostoru oz. laboratoriju. Naslednji dan smo frakcijo iz 35 ml prahovke stresli na ladjico in jo z žličko dobro premešali (mešali smo vsaj eno minuto). Ko smo ocenili, da je bila zmes dobro premešana, smo natehtali 5 g vzorca na novo ladjico. Vzorec smo stresli v 250 ml časo in mu dodali 150 ml destilirane vode. Raztopino smo premešali z žličko, da se je LSR kar se da hitro raztopila. Raztopino smo nato pustili stati 20 min in nato ponovno premešali. Sledilo je nučanje čez acetatno celulozni filter z 0,45 μ m porami. Na filter papirju je ostal neraztopljen PPVP. Ostanek PPVP smo skupaj s filter papirjem prenesli v majhno čašo in postavili v konvekcijski sušilnik. Sušili smo 3 ure pri 105 °C. Posušen vzorec smo pred tehtanjem pustili stati čez noč pri sobni T in vlagi. Naslednji dan smo

produkt stehali. Za tehtanje smo uporabili analitsko tehtnico Mettler Toledo AG245 (Scherzenbach, Švica), na Fakulteti za farmacijo.

3.7.4 Spektrofotometrična določitev vsebnosti kopovidona preko tvorbe jodovega kompleksa

Vsebnost kopovidona smo določali preko tvorbe jodovega kompleksa, katerega smo uspešno kvantitativno analizirali s spektrofotometrijo. Testne frakcije iz 35 ml prahovk smo dobro premešali na ladjici s pomočjo žličke. Natehtali smo 1,5 g vzorca in ga prenesli v 200 ml bučko. Do oznake smo dopolnili z destilirano vodo. Za spektrofotometrično merjenje so potrebni vzorci zelo nizke koncentracije (ne več kot 50 μm), zato smo morali vzorce ustrezno razredčiti. Z avtomatsko pipeto smo prenesli 1 ml vzorca v 100 ml bučko in jo dopolnili do oznake. V 50 ml bučko smo prelili nekaj ml razredčenega vzorca (približno 20 ml) in dodali 15 ml 0,2 M citronske kisline. Raztopino smo premešali, dodali še 6 ml 0,006 N jodove raztopine in dopolnili do oznake z razredčeno raztopino vzorca. Raztopino smo premešali in počakali na tvorbo kompleksa. Pripravili smo tudi slepo probo, ki je bila sestavljena iz 15 ml 0,2 M citronske kisline, 6 ml 0,006 N jodove raztopine in dopolnjena do oznake 50 ml bučke z destilirano vodo. Absorbanco smo izmerili pri 435 nm po točno 30 minutah, v tem času se namreč tvori jodov kompleks [108][103].

Med eksperimentom smo lahko opazovali nastanek kompleksa, preko katerega smo po intenzivnosti rdečkaste barve lahko že vizualno ocenili koncentracijo kopovidona.

Podatke rezultatov smo umerili na pripravljeno umeritveno krivuljo. Vzorce za UK smo redčili iz ene osnovne raztopine. Raztopili smo 1,5 g kopovidona na 200 ml vode. Pripravili smo 5 redčitev, 2-krat iz dveh pripravljenih osnovnih raztopin. Po enakem postopku smo pomerili tudi čisto LSR in se tako prepričali, da ta ne vpliva na rezultate.

Preglednica 7 : Podatki o umeritveni krivulji

Kalibracijska krivulja	$C=k_1 \cdot A$
Koeficient k_1	68.96000 $\mu\text{g/ml}$
SD od k_1	0,62671 $\mu\text{g/ml}$
SD od kalibracije	1,47980 $\mu\text{g/ml}$
R^2 (korelacijski koeficient)	0,99909

Priprava raztopin

0,2 M citronske kisline: 38,4 g citronske kisline smo raztopili v 1000 ml vode.

0,006 N jodove raztopina: 1,44 g KI in 0,81 g joda smo raztopili v 1000 ml vode.

Jodov kompleks se je tvoril po 30 minutah. Takrat smo morali takoj izmeriti absorbanco, saj bi kasneje lahko začel jodov kompleks razpadati, kar bi nam lahko dalo zmotno informacijo o nižji koncentraciji VPVA.

Eksperimente smo izvajali na Fakulteti za farmacijo, na katedri za Farmaceutsko tehnologijo, s pomočjo UV-VIS spektrofotometra (Hewlett Packard 8453, Agilent Technologies, Nemčija).

3.8 Merjenje pretočnosti, nasipnega in zbitega volumna zmesi praškov

Hitrost pretoka zmesi praškov in nasipni kot smo merili v podjetju Lek d. d., s pomočjo naprave Pharma test. Zmes praškov smo zmešali v PE vrečki in nasuli v 100 ml v za to namenjeno plastično posodico. Nasipano zmes smo poravnali in vanjo spustili mešalo. Loputa pod posodico se je odprla in zmes je začela v ozkem toku padati na krožno podlago, kjer se je oblikoval stožec. Naprava je avtomatsko beležila čas pretoka zmesi praškov in na koncu izmerila nasipni kot stožca nasute zmesi praškov. Pred meritvijo in po meritvi smo stehali maso stojala na katerega je zmes nasipala stožec. Pravilnost meritev časa pretoka smo preverili s sočasnim merjenjem časa z dodatno štoparico, ki ni bila del naprave.

Nasipni in zbiti volumen smo merili s pomočjo naprave proizvajalca Erweka v podjetju Lek d. d.

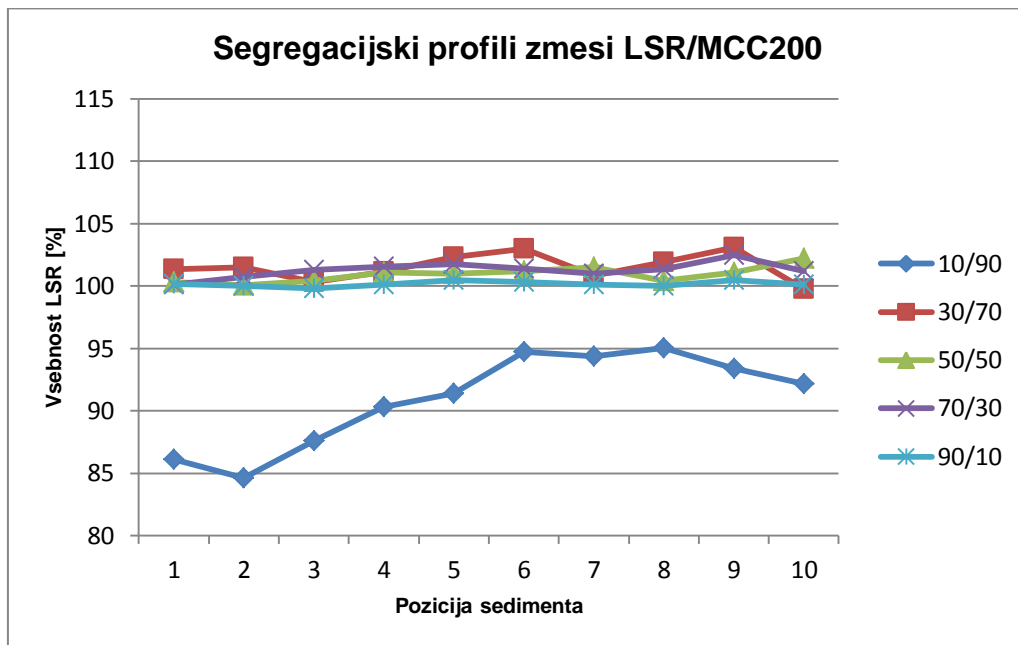
Na ladjico smo natehtali 50 g vzorca in ga s pomočjo lijaka prenesli v 250 ml merilni valj s tesnilom. V merilni valj smo prenesli vzorec, tako da smo ga sipali v curku po sredini, da se zmes ni ustavljala in lepila na površino. Nato smo odčitali nasipni volumen. Merilni valj smo vstavili v napravo za merjenje zbitega volumna in jo nastavili na 1250 udarcev. Na koncu smo ponovno odčitali volumen, ki pa je predstavljal zbiti volumen. Iz zbitega in nasipnega volumna smo preračunali zbito in nasipno gostoto.



Slika 14: Merilec pretočnosti in nasipnega kota zmesi: Pharma test (levo) in naprava za merjenje nasipnega in zbitnega volumna: Erweka (desno).

4 REZULTATI

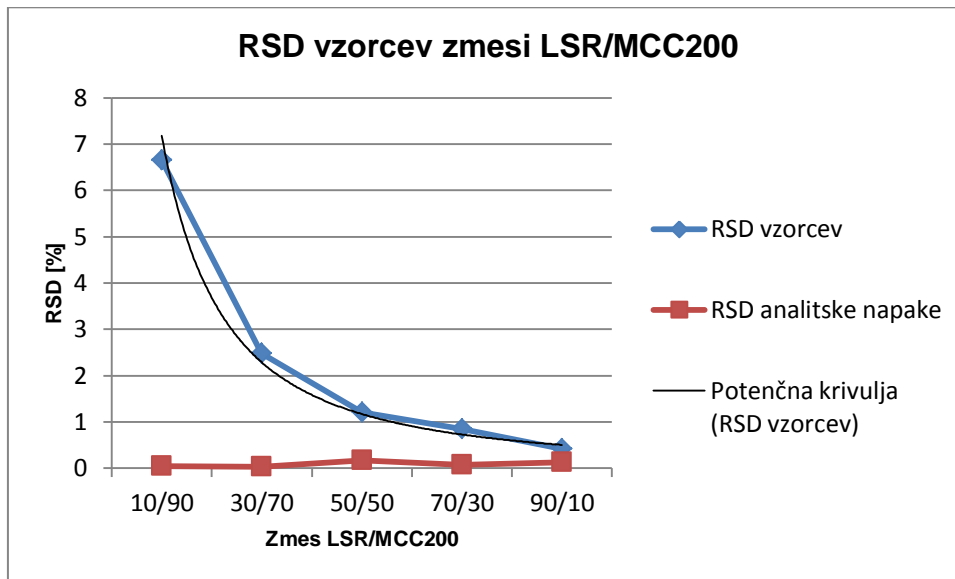
4.1.1 Segregacijski profili LSR v kombinaciji z MCC200



Slika 15: Grafični prikaz segregacijskih profilov zmesi laktoze, sušene z razprševanjem (LSR) in mikrokrystalne celuloze 200 (MCC200) v masnih razmerjih 10/90, 30/70, 50/50, 70/30, 90/10. Segregacijski profili prikazujejo analizirane vsebnosti laktoze, sušene z razprševanjem.

Prikazane so povprečne vrednosti treh testiranih paralelk. Segregacijski profil je sestavljen iz 10-ih točk, ki predstavljajo sledeče si plasti napadlega sedimenta po spustu zmesi po vertikalni cevi. Točka ena predstavlja dno sedimenta, točka 10 predstavlja vrh sedimenta. Vzorcimo vsak drugi cm napadlega sedimenta (od spodaj): 1 cm, 3 cm, 5 cm, 7 cm, 9 cm, 11 cm, 13 cm, 15 cm, 17 cm, 19 cm. Zadnji vzorec vedno predstavlja zgornji del napadlega sedimenta (med 19 in 22 cm, odvisno od višine sedimenta).

Segregacija je najizrazitejša pri razmerju 10/90. Celoten profil ima nizko vsebnost, glede na pričakovane vrednosti (84 do 94 %). Vsebnost LSR je v prvih točkah segregacijskega profila najnižja, nato naraste in na koncu ponovno nekoliko pade. Pri razmerju 30/70, kjer smo povečali delež LSR v zmesi, je segregacija bistveno manjša (vsebnost LSR se giblje med 100 in 103 %), opazimo lahko le manjša nihanja v vsebnosti LSR. Pri zmesih s še večjim masnim deležem LSR je segregacija zanemarljiva. Zmes 50/50 in 70/30 nihata v vsebnosti LSR od 100 do 102 %, zmes 90/10 ne segregira (vsebnost LSR je skozi ves profil 100 %).

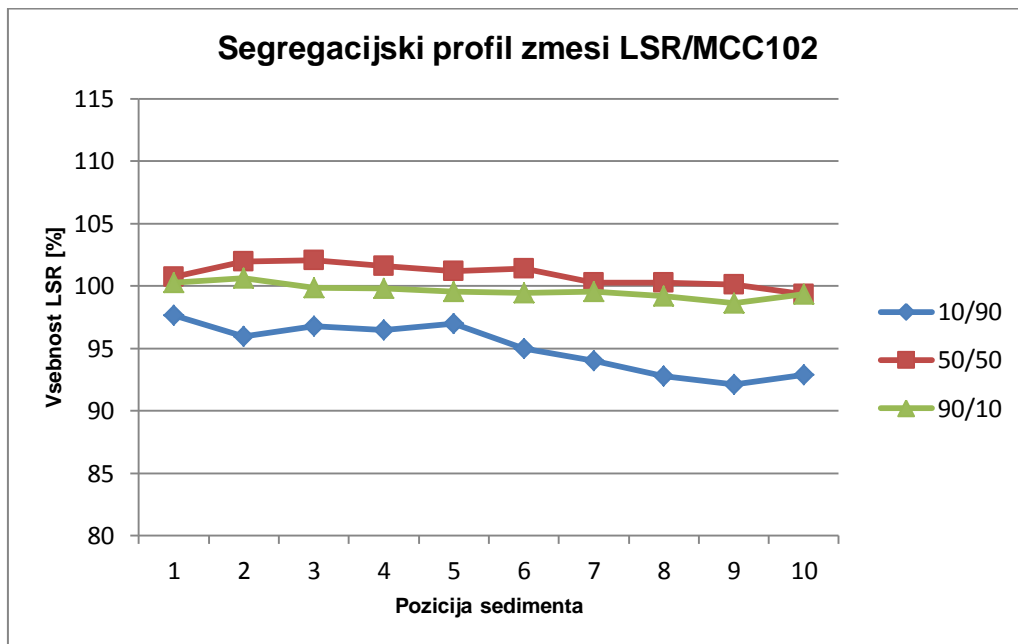
RSD vzorcev zmesi LSR in MCC200

Slika 16: Grafični prikaz relativnih standardnih odklonov vzorcev zmesi laktoze, sušene z razprševanjem (LSR) in mikrokristalne celuloze 200 (MCC200) v masnih razmerjih 10/90, 30/70, 50/50, 70/30, 90/10. Za izračun so uporabljene analizirane vsebnosti laktoze, sušene z razprševanjem.

RSD je izračunan na podlagi izmerjenih vrednosti treh paralelk. RSD analitske napake predstavlja obseg segregacije kot posledica analitske napake metode (izračunan iz 3 ponovljenih vzorcev).

Izračunali smo RSD povprečij vseh desetih točk. RSD je merilo za obseg segregacije znotraj enega razmerja. Kot je razvidno iz grafa vrednost RSD z zmanjšanjem deleža LSR oziroma povečanjem deleža MCC200 v zmesi potenčno narašča. To nam pove, da manjši kot je delež LSR v zmesi, bolj vsebnost LSR niha. S povečanjem deleža LSR se RSD manjša in s tem se manjša tudi segregacija. Največji RSD je torej pri zmesi 10/90 (6,65 %), najmanjši pri zmesi 90/10 (0,42 %). RSD analitske napake smo določili s točno zatehto vzorcev v treh paralelkah. Z izmerjenim RSD-jem analitske napake smo ugotovili, da je vpliv metode na sam rezultat pri vseh zmesih majhen (odstopanja se gibljejo med 0,04 in 0,18 %).

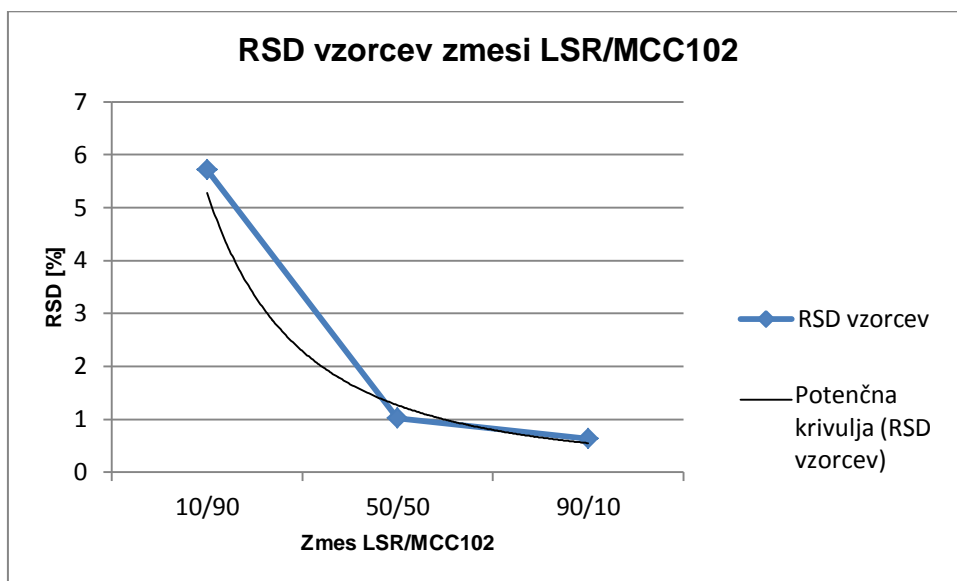
4.1.2 Segregacijski profili LSR v kombinaciji z MCC102



Slika 17: Grafični prikaz segregacijskih profilov zmesi laktoze, sušene z razprševanjem (LSR) in mikrokristalne celuloze 102 (MCC102) v masnih razmerjih 10/90, 50/50 in 90/10. Segregacijski profili prikazujejo analizirane vsebnosti laktoze, sušene z razprševanjem.

Prikazane so povprečne vrednosti treh testiranih paralelk. Segregacijski profil je sestavljen iz 10-ih točk, ki predstavljajo sledeče si plasti napadlega sedimenta po spustu zmesi po vertikalni cevi. Točka ena predstavlja dno sedimenta, točka 10 predstavlja vrh sedimenta. Vzorcimo vsak drugi cm napadlega sedimenta (od spodaj): 1 cm, 3 cm, 5 cm, 7 cm, 9 cm, 11 cm, 13 cm, 15 cm, 17 cm, 19 cm. Zadnji vzorec vedno predstavlja zgornji del napadlega sedimenta (med 19 in 22 cm, odvisno od višine sedimenta).

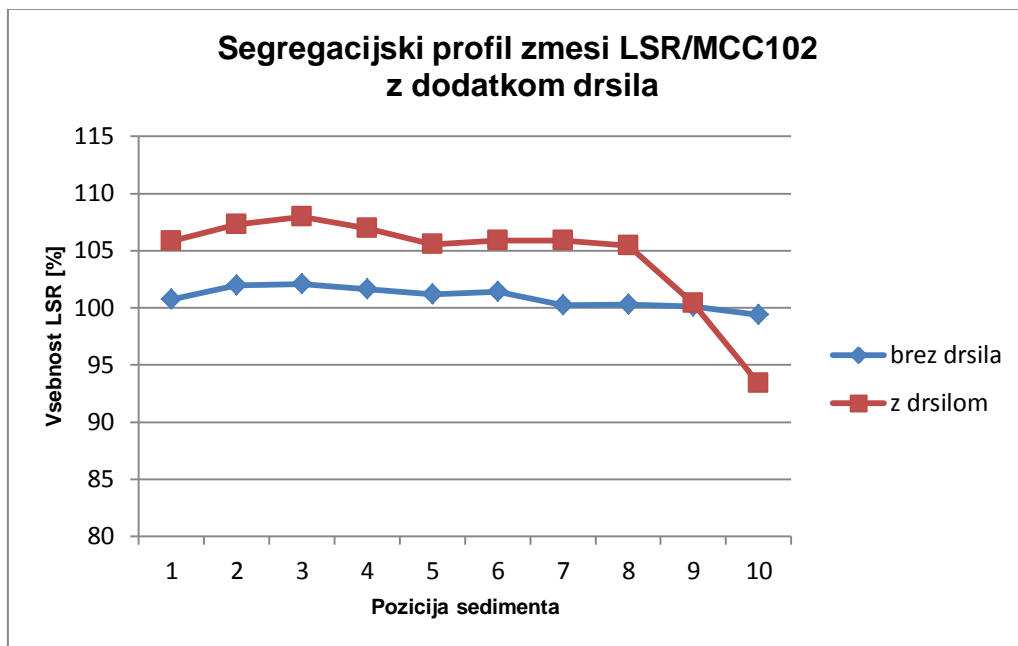
Segregacija je največja pri razmerju 10/90. Celoten profil ima nizko vsebnost (92 do 98 %), glede na pričakovane vrednosti (100 %). Vsebnost LSR je v prvih točkah segregacijskega profila najvišja in počasi pada skozi ves profil. Pri zmesi 50/50 je segregacija precej manjša, vsebnost LSR je višja (99 do 102 %). Na začetku profila vidimo porast v vsebnosti LSR, sledi počasen padec proti koncu profila. Segregacija zmesi 90/10 je majhna, vsebnost LSR se skozi ves profil giblje med 99 in 100 %.

RSD vzorcev zmesi LSR in MCC102

Slika 18: Grafični prikaz relativnih standardnih odklonov vzorcev zmesi laktoze sušene z razprševanjem (LSR) in mikrokristalne celuloze 102 (MCC102) v masnih razmerjih 10/90, 50/50, 90/10. Za izračun so uporabljene analizirane vsebnosti laktoze, sušene z razprševanjem. RSD je izračunan na podlagi izmerjenih vrednosti treh paralelk.

Izračunali smo RSD povprečij vseh desetih točk. RSD je merilo za obseg segregacije znotraj enega razmerja. Kot je razvidno iz grafa vrednost RSD z zmanjšanjem deleža LSR oziroma povečanjem deleža MCC102 v zmesi potenčno narašča. To nam pove, da manjši kot je delež LSR v zmesi, bolj vsebnost LSR niha. S povečanjem deleža LSR se RSD manjša in s tem se manjša tudi segregacija. Največji RSD je torej pri zmesi 10/90 (5,71 %), najmanjši pri zmesi 90/10 (0,63 %).

4.1.4 Segregacijski profil zmesi LSR in MCC102 z dodatkom drsila (KSD)



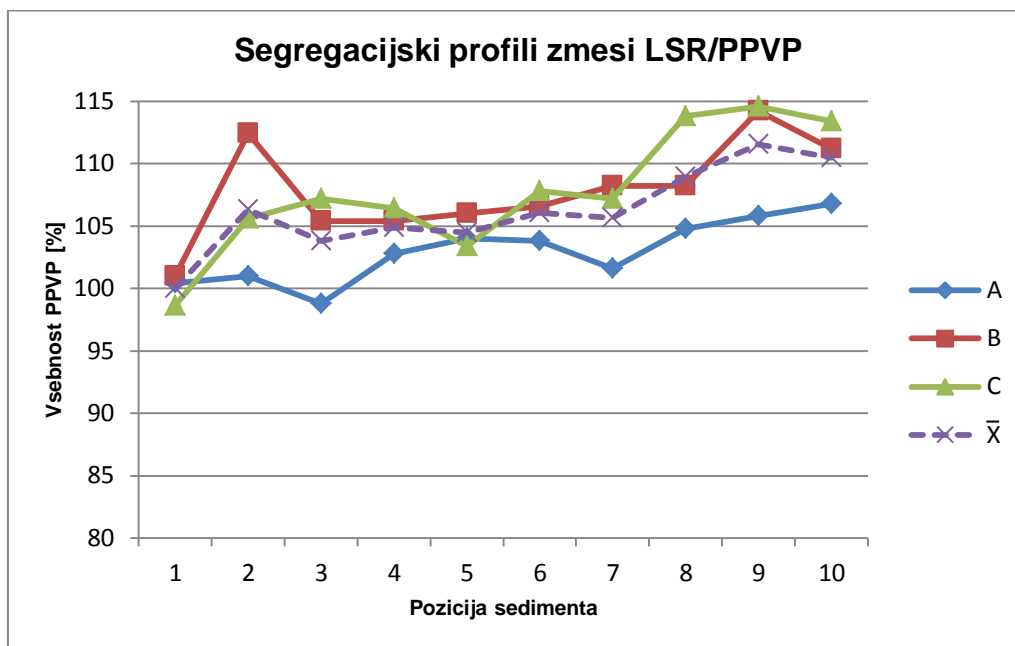
Slika 19: Grafični prikaz segregacijskih profilov zmesi laktoze, sušene z razprševanjem (LSR) in mikrokristalne celuloze 102 (MCC102) v razmerju 50/50, pred in po dodatku 0,05 % (ut/ut) drsila, koloidnega, brezvodnega silicijevega dioksida (KSD). Segregacijska profila prikazujeta analizirane vsebnosti laktoze, sušene z razprševanjem.

Prikazane so povprečne vrednosti treh testiranih paralelk. Segregacijski profil je sestavljen iz 10-ih točk, ki predstavljajo sledeče si plasti napadlega sedimenta po spustu zmesi po vertikalni cevi. Točka ena predstavlja dno sedimenta, točka 10 predstavlja vrh sedimenta. Vzorčimo vsak drugi cm napadlega sedimenta (od spodaj): 1 cm, 3 cm, 5 cm, 7 cm, 9 cm, 11 cm, 13 cm, 15 cm, 17 cm, 19 cm. Zadnji vzorec vedno predstavlja zgornji del napadlega sedimenta (med 19 in 22 cm, odvisno od višine sedimenta).

Za osnovno zmes smo uporabili zmes LSR/MCC102 (50/50), katere segregacijski profil je že bil prikazan na Sliki 17. Pri osnovni zmesi, kateri nismo dodali drsila, je segregacija majhna (vsebnost LSR se giblje med 99 in 101 %). Po dodatku drsila se segregacija bistveno poveča. Skozi večji del segregacijskega profila je vsebnost LSR višja od pričakovane (105 do 108 %), v zadnjih točkah pa močno pade (na 93 %).

Standardni odklon vzorcev treh paralelk vzorca z drsilom je 0,046 in RSD vzorcev je 4,40 %, kar nam pove, da je segregacija precej obsežna.

4.1.5 Segregacijski profil zmesi LSR in PPVP



Slika 20: Grafični prikaz segregacijskih profilov zmesi laktoze, sušene z razprševanjem (LSR) in premreženega polivinilpirolidona (PPVP) v masnem razmerju 95/5. Segregacijski profili prikazujejo analizirane vsebnosti premreženega polivinilpirolidona.

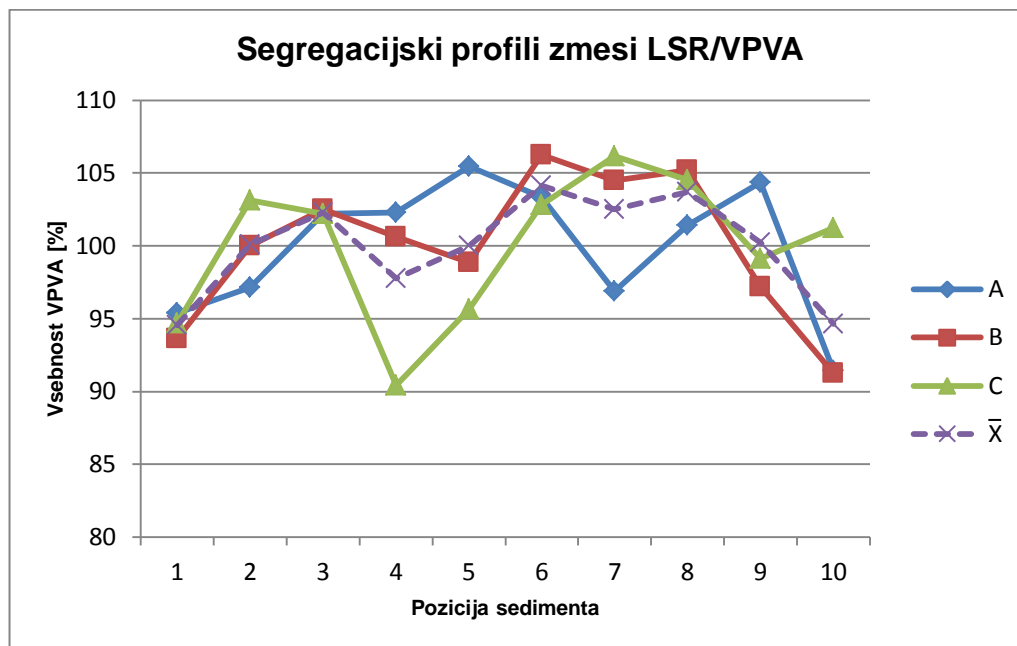
Prikazani so segregacijski profili treh paralelek (A, B, C) in segregacijski profil povprečja treh paralelek (\bar{X}). Segregacijski profil je sestavljen iz 10-ih točk, ki predstavljajo sledeče si plasti napadlega sedimenta po spustu zmesi po vertikalni cevi. Točka ena predstavlja dno sedimenta, točka 10 predstavlja vrh sedimenta. Vzorcimo vsak drugi cm napadlega sedimenta (od spodaj): 1 cm, 3 cm, 5 cm, 7 cm, 9 cm, 11 cm, 13 cm, 15 cm, 17 cm, 19 cm. Zadnji vzorec vedno predstavlja zgornji del napadlega sedimenta (med 19 in 22 cm, odvisno od višine sedimenta).

Zmes segregira, izmerjena vsebnost PPVP se giblje med 100 in 112 % (srednja vrednost okoli 106 %), kar je višje od pričakovanih vrednosti (okoli 100 %). Vse tri paralelke (A, B, C) kažejo zelo podoben segregacijski trend v treh lokih. Vzponi in padci med paralelkami pa se ne zgodijo na istih pozicijah, kar se odraža na segregacijskem profilu povprečja paralelek. V prvih točkah je vsebnost PPVP pri vseh segregacijskih profilih najnižja in se skozi ves profila postopoma večja.

Standardni odklon vzorcev treh paralelek je 0,045 in RSD vzorcev je 4,20 %, kar nam pove da je segregacija velika.

SD in RSD gravimetrične metode sta relativno nizka. Najnižja odstopanja smo izmerili pri vzorcih z 10 % PPVP (0,3063 %), najvišja pri vzorcih s 5 % PPVP (1,5326 %).

4.1.6 Segregacijski profili zmesi LSR in VPVA



Slika 21: Grafični prikaz segregacijskih profilov zmesi laktoze, sušene z razprševanjem (LSR) in kopolimera vinilpirolidona in vinilacetata (VPVA) v masnem razmerju 85/15. Segregacijski profili prikazujejo analizirane vsebnosti kopolimera vinilpirolidona in vinilacetata.

Prikazani so segregacijski profili treh paralelek (A, B, C) in segregacijski profil povprečja treh paralelek (\bar{X}). Vsebnost paralelek in povprečja paralelek je transformirana: profili so pomaknjeni višje za povprečno vrednost, za katero odstopajo skozi posamezno paralelko, segregacijski trend ostaja enak. Segregacijski profil je sestavljen iz 10-ih točk, ki predstavljajo sledeče si plasti napadlega sedimenta po spustu zmesi po vertikalni cevi. Točka ena predstavlja dno sedimenta, točka 10 predstavlja vrh sedimenta. Vzorčimo vsak drugi cm napadlega sedimenta (od spodaj): 1 cm, 3 cm, 5 cm, 7 cm, 9 cm, 11 cm, 13 cm, 15 cm, 17 cm, 19 cm. Zadnji vzorec vedno predstavlja zgornji del napadlega sedimenta (med 19 in 22 cm, odvisno od višine sedimenta).

Zmes segregira, analizirana vsebnost VPVA se giblje med 89 in 98 %. Standardni odklon vzorcev treh paralelek je 0,083, RSD vzorcev je 8,81 %, kar nam pove, da je segregacija velika.

Opazimo lahko določene podobnosti in razlike med paralelkami. Vsebnost vseh treh paralelek (A, B in C) se vzpenja in pada v dveh lokih. Vse tri paralelke imajo na začetku nizko vsebnost VPVA, ki se nato v loku zvišuje in pada. Padec v vsebnosti paralelek B in C se odvije na bližnjih pozicijah (4 in 5), končni padec v vsebnosti pa se zgodi na enaki poziciji pri paralelkah A in B.

4.2 Pretočnost, nasipna in zbita gostota uporabljenih materialov

Preglednica 8: Izmerjene pretočne lastnosti in nasipni koti pomožnih snovi LSR, MCC200, MCC102 in njihovih zmesi

Snov / zmes [%]	Čas volumskega pretoka 100 ml [s]	Nasipni kot [°]	Pretočnost [g/s]	Nasipni volumen za 50 g snovi [ml]	Zbiti volumen za 50 g snovi [ml]	Nasipna gostota [g/ml]	Zbita gostota [g/ml]
MCC200	11,3	29,0	2,97	**142	**117	*0,350	*0,426
MCC102	26,0	36,4	1,26	**144	**106	*0,347	*0,470
LSR	11,5	27,7	5,38	**82	**70	*0,610	*0,711
LSR / MCC200 10/90	10,6	28,1	3,36	138	112	0,362	0,446
LSR / MCC200 30/70	10,6	28,5	3,70	124	104	0,403	0,481
LSR / MCC200 50/50	10,8	27,7	4,07	112	94	0,446	0,532
LSR / MCC200 70/30	10,8	27,5	4,59	101	85	0,495	0,588
LSR / MCC200 90/10	10,9	27,8	5,17	92	75	0,543	0,667

*Podatki iz literature.

**Preračunani podatki.

LSR in MCC200 sta zelo dobro pretočna ekscipienta, zato je hitrost volumskega pretoka zmesi, sestavljenih iz teh dveh komponent velika (100 ml/11 s). Med različnimi razmerji LSR/MCC200 ni opaziti bistvenih razlik v volumskem pretoku. Prav tako so nasipni koti zmesi majhni (27,5 do 29°), kar nakazuje na dobro pretočnost. Masni pretok LSR (5,38 g/s) je boljši od MCC200 (2,97 g/s), kot posledica večje gostote LSR. Kot predvideno, se masni pretok zmesi povečuje s povečanjem deleža gostejše LSR. MCC102 je slabše pretočen ekscipient, za pretok enakega volumna zmesi potrebuje veliko več časa (26 s), kar vidimo tudi iz precej večjega izmerjenega nasipnega volumna (36,4°).

4.2.1 Optimizacija količine drsila za doseganje maksimalne pretočnosti zmesi LSR/MCC

Preglednica 9: Pretočnosti in nasipni koti zmesi laktoze, sušene z razprševanjem (LSR) in mikrokristalne celuloze (MCC) v masnem razmerju 50/50, ob dodatku različnih koncentracij drsila (KSD).

Drсило [%]	Čas volumskega pretoka [s]	Nasipni kot [°]	Masa [g]	Pretočnost [g/s]
50 % LSR in 50 % MCC200				
0,01	10,8	27,4	45,5	4,21
0,03	10,6	27,8	46,5	4,39
0,05	9,9	26,6	47,6	4,81
0,07	10,7	25,8	47,5	4,44
0,09	11,2	28,1	47,8	4,27
0,1	11,3	28,0	48,0	4,25
0,2	11,7	27,8	48,8	4,17
0,3	12,5	29,2	48,2	4,17
0,5	13,7	28,8	48,0	3,50
1	11,9	28,7	46,6	3,92
2	15,9	30,7	46,0	2,89
50 % LSR / 50 % MCC102				
0	16,5	32,6	43,0	2,61
0,05	13,1	31,2	46,90	3,58
0,1	13,9	31,0	48,69	3,50
0,3	14,9	32,4	49,69	3,33
1	16,6	33,1	49,26	2,97
2	22,3	34,4	46,49	2,08

Pretočnost se pri obeh zmesih (LSR/MCC200 in LSR/MCC102) povečuje z dodajanjem višje koncentracije drsila do 0,05 % (ut/ut), nato se zmanjšuje. Pri preveliki količini dodanega drsila dobimo zmes, ki je slabše pretočna kot osnovna zmes, brez drsila. Razlike med nasipnimi koti zmesi niso tako velike, da bi lahko z zagotovostjo pokazali najbolj pretočno zmes.

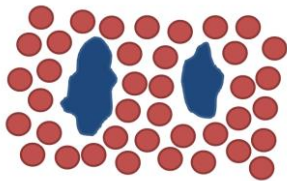
5 RAZPRAVA

5.1 Segregacijski profili različnih razmerij sestavin v zmesi

5.1.1 Segregacijski profili LSR v kombinaciji z MCC200

Rezultati meritev segregacije (4.1.1) kažejo na obsežno segregacijo zmesi laktoze, sušene z razprševanjem in mikrokristalne celuloze 200 pri uporabljenem razmerju 10/90, pri ostalih razmerjih pa je segregacija znatno nižja 30/70 ali pa je ni, pri razmerjih 50/50, 70/30 in 90/10.

Pri razmerju 90/10 segregacije ni, vsebnost LSR je skozi ves profil 100 % (glede na začetno zatehto). Segregacije prav tako ni pri razmerjih 70/30 in 50/50, opazno so le manjša nihanja v vsebnosti LSR (od 100 do 102 %).



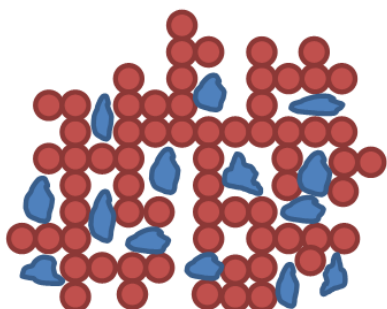
Slika 22: Delci mikrokristalne celuloze (MCC) se homogeno porazdelijo med delci laktoze sušene z razprševanjem (LSR).

Delci MCC so označeni z modro, delci LSR z rdečo barvo.

Zmesi 70/30 in 90/10 že sami po sebi nista podvrženi segregaciji, saj so delci, ki so v zmesi v manjšem deležu večji, kar pomeni, da le-ti nimajo možnosti prehajanja skozi nasipno strukturo delcev LSR, prazni prostori med delci LSR so namreč premajhni. Zanimivo pa je, da do segregacije ne pride, kadar imamo v zmesi enako razmerje sestavin (50/50). Homogeno urejenost zmesi si lahko razložimo s perkolacijsko teorijo [9].

Perkolacijski sistem si lahko predstavljamo kot mrežo, ki jo sestavljajo med seboj povezani delci. Povezave med delci so lahko omejene ali neskončne. Kadar so povezave omejene, imamo več skupkov delcev, ki ne tvorijo kontinuirane faze. Neskončna mreža povezanih delcev nastane, ko presežemo perkolacijski prag in tako dobimo v celoti povezan sistem. Predvidevamo, da imamo v naši zmesi povezane delce LSR, ki tvorijo kontinuirano fazo, znotraj katere so ujeti delci MCC, ki tvorijo omejeno fazo. V binarnih zmesih je

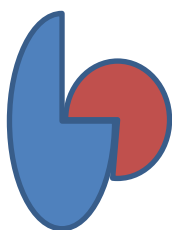
bistvenega pomena razmerje sestavin v zmesi. Od perkolacijskega praga je odvisno, kakšno razmerje sestavin je potrebno za tvorbo kontinuirane faze vsaj ene snovi v zmesi.



Slika 23: Ureditev delcev po perkolacijski teoriji.

Delci LSR se med seboj povezujejo in tvorijo kontinuirne povezave znotraj katerih se ujamejo in homogeno porazdelijo delci MCC.

Manj verjetna razlaga za urejenost zmesi so zagozditve (»interlocking«) manjših delcev LSR v večje, nesferične, porozne delce MCC200. Delci LSR se ujamejo in ugnezdijo v delce MCC, ti aglomerati pa so nato manj mobilni, kar ima za posledico manjši obseg segregacije [7].



Slika 24: Prikaz zagozditve delcev (»interlocking«).

Prosto gibajoči se delec LSR se med potovanjem po cevi ujame v porozno, nesferično površino delca MCC, se vanj zagozdi in tako ostane nanj priključen tudi med nadaljnim rokovanjem z zmesjo.

Pri zmesi 30/70 je prisotno izrazitejše nihanje vsebnosti LSR (od 100 do 103 %). Predvidevamo, da se pri tem razmerju kontinuirana faza delcev LSR začne rušiti, delcev LSR je premalo za tvorbo kontinuirane faze, zato pride do prekinitev, ki omogočijo segregacijo delcev na podlagi razlik v velikosti. Razmerje 30/70 torej lahko predstavlja perkolacijski prag. Pod točko perkolacijskega praga segregacija ni ovirana.

Za lažjo predstavo perkolacijske teorije si lahko predstavljamo npr. urejenost prevodnih delcev v zmesi z neprevodnimi, da bo zmes prevajala električno energijo. Prevodni delci

morajo biti kontinuirano povezani, da bo prišlo do prevodnosti, v nasprotnem primeru se bo prevodnost prekinila.



Slika 25: Grafični prikaz odvisnosti perkolacijske verjetnosti od verjetnosti, da bo zmes električno prevodna.

Na začetku profila, do dosega praga perkolacije prevodnost ni mogoča, po presegu praga pa se verjetnost, da bo material prevoden povečuje.

Pri zmesi 10/90 je prisotna obsežna segregacija. Predvidevamo, da smo daleč pod pragom perkolacije (razmerje 30/70), kar ima za posledico neurejeno strukturo zmesi. Delcev LSR v zmesi ni dovolj za tvorbo kontinuirane faze, zato so delci bolj mobilni.

Za segregacijo je odgovoren velik nasipni volumen oziroma majhna nasipna gostota delcev MCC200. V zmesi imamo velik delež delcev MCC200, ki tvorijo porozno strukturo zmesi, katere pore so dovolj velike za prehajanje majhnih delcev LSR s perkolacijo proti dnu (v mirujoči zmesi) ali skupaj z izstopnim zrakom proti vrhu cevi (med padcem v vertikalni cevni povezavi). Zaradi praznega prostora med delci MCC200 zrak lažje dodatno razredči zmes, kar ima za posledico lažjo ločitev oz. segregacijo delcev LSR in MCC200.

Perkolacija se odvija med mirovanjem zmesi in je ponavadi najbolj izražena na začetku profila (kot vidimo na Sliki 15), saj ta predstavlja najnižji sediment v cevi. Tekom vzorčenja se ves čas odvija segregacija na osnovi perkolacije, kar se pokaže kot ponovni padec v koncentraciji LSR v zadnjih točkah. Majhni delci LSR neprestano prehajajo skozi prazne prostore velikih delcev MCC proti dnu cevi. Porozna struktura olajša perkoliranje delcev LSR proti dnu cevi, kar ima za posledico obsežno segregacijo.

Po začetnem mehanizmu perkolacije vidimo dvig v vsebnosti LSR, kar je posledica izhajanja ujetega zraka. Po odprtju zasuna zmes vstopi v cev in potuje proti dnu. Zrak je ujet na dnu cevi in mora iz cevi izstopiti. Med izstopom iz cevi zrak delce povleče navzgor, proti odprti loputi. Manjše delce LSR potegne zrak navzgor lažje in hitreje kot večje delce MCC200. Manjši delci padajo proti dnu počasneje (zaradi manjšega razmerja med maso in površino delca) kot večji in težji delci, zato se na segregacijskem profilu vidi postopen dvig v koncentraciji LSR proti končnim točkam. Zrak je povlekel LSR navzgor, proti izhodu iz cevi, skozi porozno strukturo dilatirane MCC200.

Na Sliki 15 opazimo, da je koncentracija LSR v vzorcih LSR/MCC200 (10/90) za približno 9 % prenizka. Možne obrazložitve za opaženi pojav so sledeče:

- Izgube LSR zaradi adhezije na steno cevi ali na PE vrečko, v kateri smo zmes predhodno mešali.
- Zrak je nekaj delcev LSR odpihnil iz cevi, kar se odraža v nižji vsebnosti delcev.
- Med analiziranjem se del LSR ujame v nabreklo strukturo MCC. Ta možnost je malo verjetna, ker smo zaradi tovrstnih razlogov meritev korigirali z referenčno meritvijo na zmesi s točnim razmerjem 10/90.

RSD vzorcev je merilo za obseg segregacije. Na Sliki 16 vidimo, da se RSD večja z zmanjševanjem deleža LSR v zmesi. To nam pove, da je obseg segregacije in razpršenost vsebnosti LSR največja pri razmerju 10/90 in se potenčno zmanjšuje do razmerja 90/10.

Zmesi 50/50, 70/30 in 90/10 predstavljajo idealne zmesi za direktno tabletiranje, saj med transportom po vertikalnih cevni povezavah ne bodo segregirale. Izbiro razmerja pomožnih snovi in učinkovin pa narekujejo tudi druge želene lastnosti izdelka, kot so stabilnost in biofarmacevtske lastnosti (npr. od vsebnosti MCC je odvisen razpad in raztapljanje učinkovine, saj bo pri večji količini MCC le-to upočasnjeno zaradi nabrekanja in počasnega odpuščanja učinkovine).

Z uporabo zmesi enakih ekscipientov v različnih masnih razmerjih smo dokazali, da je pri segregaciji v vertikalnih cevni povezavah ključnega pomena razmerje komponent v

zmesi, katerih delci imajo različne fizikalne lastnosti. Pokazali smo, da je segregacija znatna, kadar je LSR z manjšimi delci v zmesi manj kot 30 %.

Običajno uprabljana količina MCC v formulacijah za direktno tabletiranje je med 10 in 30 %, kar pomeni, da bi v primeru sestave, ki bi vsebovala LSR kot glavno polnilo ne prišlo do segregacije teh dveh komponent.

5.1.2 Segregacijski profili LSR v kombinaciji z MCC102

Rezultati meritev segregacije (4.1.2) kažejo na obsežno segregacijo zmesi pri uporabljenem razmerju 10/90 (LSR/MCC102), pri ostalih razmerjih pa je segregacija znatno nižja (50/50) ali pa je ni (90/10).

Odsotnost segregacije pri zmesi v razmerju 90/10 bi si lahko razlagali s perkolacijsko teorijo (kot pri zmesi z MCC200). Tvorijo se kontinuirane povezave delcev LSR, znotraj katerih se ujamejo in porazdelijo delci MCC102. Delce MCC102, ki so v manjšini, delci LSR razredčijo in tako poskrbijo za urejeno zmes.

Pri zmesi z manjšim deležem LSR (50/50) so opazna izrazitejša nihanja v vsebnosti LSR (od 99 do 102 %). Predvidevamo, da LSR še vedno tvori kontinuirano fazo, znotraj katere se relativno homogeno porazdelijo delci MCC102. Manj delcev LSR (kot pri razmerju 90/10) pomeni nekoliko manj stabilno strukturo zmesi, saj je kontinuirana faza posledično na več lokacijah prekinjena (zaradi pomanjkanja delcev, ki bi lahko tvorili obširnejšo kontinuirano fazo). Večja količina delcev MCC102 ruši kontinuirano fazo, kar se vidi v izrazitejših nihanjih vsebnosti.

Pri zmesi 10/90 je segregacija znatno večja, sklepamo, da je kontinuirana faza LSR prekinjena. Segregacijski trend je drugačen kot pri zmesi LSR/MCC200 zaradi uporabljene MCC z manjšimi delci (v povprečju 100 μm). Zmanjšana velikost delcev vpliva na poslabšanje pretočnosti zaradi povečane kohezivnosti med delci. Vsebnost LSR skozi ves profil pada, na začetku počasi, na koncu bolj hitro in strmo, kar pomeni, da LSR prehaja proti dnu cevne povezave hitreje kot MCC102 (predvsem kot posledica boljše pretočnosti in večje nasipne gostote).

Med padcem v vertikalni cevni povezavi pride do obsežne segregacije predvsem zaradi boljše pretočnosti sferičnih delcev LSR, ki tako hitreje in lažje potujejo proti dnu cevi.

Slabša pretočnost zmesi pa jim omogoči še več časa za ločevanje.

Med eksperimentom se izgubi 4,9 % LSR. Vzroki za izgube so najverjetneje enaki tistim, ki smo jih našli pri zmesi LSR/MCC200; delci LSR se lahko adherirajo na cev in/ali PE vrečko, določen del LSR se iz cevi odpraši.

Tudi pri teh kombinacijah ekscipientov v zmesi (kot pri zmesih LSR/MCC200), RSD vzorcev pada z naraščanjem koncentracije LSR v zmesi (kot vidimo na Sliki 18). V primerjavi z zmesmi LSR/MCC200 (Slika 16) vidimo enak trend naraščanja oz. upadanja vrednosti RSD s spreminjanjem koncentracije LSR v zmesi. Pri razmerju 10/90 je v obeh primerih vrednost RSD visoka (pri MCC200 nekoliko višja izhodna vrednost), ki pa se potenčno zmanjšuje z zmanjšanjem vsebnosti LSR. Pri razmerju 50/50 lahko vidimo, da so vrednosti RSD-jev zelo podobne, kar potrjuje enakomeren padec v obsegu segregacije s povečanjem deleža LSR. Kljub temu, da pri razmerju 50/50 (v obeh primerih) ni prišlo do obširne segregacije pa lahko vidimo (Slika 16, Slika 18), da je RSD relativno višji kot pri zmesih z višjo vsebnostjo LSR. Zaključimo lahko, da je obseg segregacije in razpršenost vzorcev največja pri razmerju 10/90 in se potenčno zmanjšuje do razmerja 90/10.

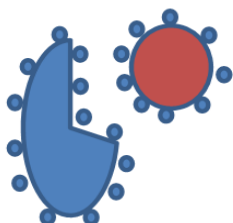
Zmesi 90/10 in 50/50 tudi tukaj predstavljata idealne zmesi za direktno tabletiranje, saj med transportom po vertikalnih cevni povezavah ne bota segregirali. Rezultati so ponovno potrdili pomembnost sestave zmesi in njen vpliv na ureditev delcev in segregacijo zmesi. Preskok v segregirajočo zmes predvidevamo da je med razmerjema 50/50 in 10/90.

5.1.3 Segregacijski profil zmesi LSR in MCC102 z dodanim drsilom (KSD)

Rezultati meritev segregacije (4.1.3) kažejo na obsežno segregacijo zmesi po dodatku drsila, brezvodnega, koloidnega silicijevega dioksida (KSD).

Drsilo smo dodali zmesi LSR/MCC102 v razmerju 50/50, katero smo uporabili že pri predhodnem testiranju. Zmes sama po sebi segregira relativno malo, po dodatku drsila (0,05 % ut/ut) pa se segregacija bistveno poveča.

Predvidevamo, da do povečane segregacije pride zaradi porušeni interakcij med delci. Drsilo v celoti prevleče delce LSR in MCC in tako zmanjša interakcije med njimi (onemogoči vezavo delcev). Delcem poveča pretočnost in mobilnost, zato se delci neodvisno eden od drugega gibljejo po cevi, kar se odraža v povečani segregaciji.



Slika 26: Preprečitev interakcij med delci kot posledica ureditve drsila (KSD) okoli delcev zmesi (LSR/MCC102). Rdeči delec predstavlja LSR, modri delec MCC102.

Segregacijski profil po dodatku drsila se pojavi v dveh lokih in strmim padcu. Na začetku profila imamo nizko vsebnost LSR, ki nato rahlo naraste, upade in ponovno naraste ter zaključi profil s strmim padcem. Na koncu imamo strmi padec vsebnosti LSR, za kar lahko predvidevamo, da je posledica spremembe površinskih lastnosti delcev po dodatku drsila.

RSD vzorcev se po dodatku drsila (KSD) poveča iz 1,02 na 4,40 %, kar nam pove, da se je obseg segregacije zelo povečal. Za izognitev segregaciji je zato bolje uporabiti zmes brez KSD.

5.1.4 Segregacijski profil zmesi PPVP in LSR

Rezultati meritev segregacije (4.1.5) kažejo na obsežno segregacijo zmesi.

Velikost delcev LSR in PPVP je podobna (okoli 100 μm), zato pri tej zmesi velikost praviloma ne vpliva na segregacijo. Do segregacije najverjetneje pride zaradi razlik v partikularni gostoti delcev. Tako LSR kot PPVP imata porozne delce, zato lahko s pomočjo prave gostote razložimo razlike in podobnosti med delci. Prava gostota LSR je 1,54 g/cm^3 , PPVP pa 1,22 g/cm^3 . Predvidevamo, da so delci PPVP bolj porozni kot delci LSR in je zato segregacija tako velika. Delci PPVP so lažji od delcev LSR, zato jih izstopajoči zrak lažje zajame in ponese višje, proti vrhu cevi. Skozi ves profil vidimo

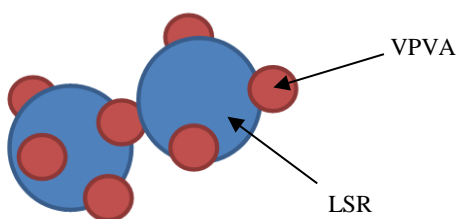
naraščanje vsebnosti PPVP proti zadnjim frakcijam. To se zgodi v treh lokih, z nekaj vmesnimi padci v vsebnosti. Vsak lok na segregacijskem profilu je lahko posledica začetka in ustavitve pretoka. Med trki gostih in lažjih delcev se gostejši delci gibljejo proti dnu prednostno. V našem primeru so gostejši delci (LSR) tudi bolj sferični in zato bolj pretočni, kar še dodatno povzroči prednostno gibanje delcev LSR proti dnu cevi. Razlike v obliki delcev so prav tako zelo pomembne, saj ima na nesferične delce PPVP (z večjo specifično površino) zračni upor večji vpliv, zato se ti delci dlje časa zadržujejo v zraku, kar pa se odraža v koncentriranju delcev PPVP na vrhu napadlega sedimenta.

Perkolacija (v mirovanju zmesi) se tukaj ne pojavi, ker ni dovolj velikih praznih prostorov med delci, ki bi jo omogočili, pa tudi razlika v velikosti med delci ni dovolj velika. Čeprav je med materialoma tudi precejšna razlika v nasipni gostoti, v tem primeru ta nima dovolj velikega vpliva na segregacijo, saj material z nižjo nasipno gostoto predstavlja le majhen del zmesi, zaradi česar ne pride do tvorbe visoko porozne strukture, ki bi omogočala neovirano gibanje delcev.

RSD vzorcev pri različnih pozicijah sedimenta (1-10) je 3,2 %, kar pomeni, da je segregacija precej obsežna. PPVP je razgrajevalo, zato bi lahko nihanje v vsebnosti med tabletami povzročilo razlike v razpadnosti in posledično raztapljanju tablet, kar pa ima lahko vpliv na biološko uporabnost učinkovin.

5.1.5 Segregacijski profil zmesi VPVA in LSR

Rezultati meritev segregacije (4.1.6) kažejo na obsežno segregacijo zmesi.



Slika 27: Prikaz vezave delcev kopolimera vinilpirolidona in vinilacetata (VPVA) na polnilo laktozo sušeno z razprševanjem (LSR) [98].

VPVA ima zelo majhne sferične delce (20 μm), zato predvidevamo, da ima pri pojavu segregacije, poleg velike razlike v razmerju snovi, ključno vlogo velika razlika v velikosti

delcev. Delci VPVA obdajo delce LSR in tako nastanejo skupki, ki bi lahko omejili segregacijo, če bi bile vezave delcev VPVA na LSR dovolj močne. Predvidevamo, da pri vstopu zraka (med padcem po vertikalni povezavi) namreč ta adherirane delce VPVA na večje delce LSR odpihne, kar se odraža v akumulaciji majhnih delcev VPVA na vrhu sedimenta. Majhni delci VPVA prehajajo skozi nasipno strukturo delcev LSR pod vplivom zraka, hkrati pa se (med mirovanjem zmesi) pomikajo proti dnu cevi s prekolacijo. Vsi delci VPVA torej niso vezani, so mobilni in zato segregirajo.

Zmes je slabo pretočna, kar pomeni daljše potovanje delcev po cevi in posledično povečano segregacijo.

RSD vzorcev pri različnih pozicijah sedimenta (1-10) je 8,81 %, kar pomeni, da je segregacija obsežna. Zaradi uporabljenega velikega deleža VPVA (15 %) predvidevamo, da bi bile vezavne lastnosti zadovoljive, težava pa bi se pojavila zaradi posledične neenakomerne vsebnosti preostalih pomožnih snovi in/ali učinkovine.

5.2 Pretočnost, nasipna in zbita gostota uporabljenih materialov

Rezultati merjenja nasipnega kota in pretočnosti zmesi so navedeni v poglavju 4.2. Za primerjavo rezultatov smo uporabili povprečje treh meritev. Tako LSR, kot MCC200 sta sama po sebi izredno dobro pretočna ekscipienta, volumski pretok vseh zmesi (10/90, 30/70, 50/50, 70/30, 90/10) sestavljenih iz teh dveh ekscipientov je skoraj enak. To pomeni, da pretočnost ni bi bila omejitveni faktor homogenega mešanja pri procesu direktnega tabletiranja.

Pri pojavu segregacije v vertikalnih cevni povezavah ima pretočnost zmesi praškov zelo pomembno vlogo. V primeru slabe pretočnosti se namreč zmes praškov med pretokom ustavlja, tvori čep in podaljšuje čas pretoka, kar se lahko odraža v povečani segregaciji. Čep je lahko posledica tudi prevelike vlage v zmesi, ki povzroči vezavo med delci. Močnejše povezave med delci pa pomenijo tudi manj mobilne delce in zatorej manj segregacije.

Najboljše je, če imajo delci obeh komponent binarne zmesi med seboj podobno pretočnost, da ne potuje ena komponenta proti dnu cevi hitreje, druga pa ostaja na vrhu. Slabše pretočna komponenta zmesi določa pretočnost, ker se med pretokom ustavlja, teče

počasi, medtem ko druga bolj hitro pretočna komponenta teče mimo.

Če je pretočnost zmesi praškov slaba, lahko ujeti zrak povzroča pri tabletah odpadanje kopic in laminacijo [7].

Nasipni volumen MCC je precej večji od nasipnega volumna LSR. V Preglednici 8 vidimo, kako s padanjem koncentracije MCC200 in povečevanjem koncentracije LSR, nasipni volumen pada in obratno, nasipna gostota raste. Zaradi manjše nasipne gostote oz. večjega nasipnega volumna MCC200, je le-ta bolj podvržen segregaciji, kadar ga mešamo z manjšimi delci zaradi bolj porozne strukture, skozi katero se lahko manjši delci neomejeno gibljejo. LSR ima nasprotno manjši nasipni volumen, delci so bliže skupaj, kar ovira gibanje delcev, kadar je delež LSR v zmesi večji od deleža komponente z večjimi delci (MCC200). Iz tega lahko sklepamo, da v našem primeru delež LSR v zmesi ne sme biti majhen.

Kadar imamo opravka z nizkim zbitim volumnom oz. veliko zbito gostoto, je lahko to razlog za slabšo pretočnost zmesi po cevi in posledično za povečano segregacijo.

5.2.1 Optimizacija količine drsila za doseganje maksimalne pretočnosti zmesi LSR/MCC

Rezultati optimizacije količine drsila zmesem so navedeni v poglavju 4.2.1. Pretočnost snovi smo poizkusili izboljšati z dodatkom optimalne koncentracije drsila. Zmesi 50 % LSR in 50 % MCC200 smo dodajali in počasi zviševali koncentracijo drsila (KSD). Najbolj pretočna je bila zmes z 0,05 % KSD, ampak razlika v primerjavi z osnovno zmesjo je tako majhna, da bi bila uporaba KSD v tem primeru neracionalna. Izkazalo se je, da KSD tej zmesi skoraj ne izboljša pretočnosti, prišlo je le do velikega poslabšanja pretočnosti pri dodatku 1 % KSD ali več. Zmesi MCC200 in LSR so torej tako dobro pretočne, da jim pretočnost z drsili ni smiselno izboljševati.

Pri nadaljnjih meritvah smo zamenjali MCC200 s precej slabše pretočno MCC102. Izmerili smo pretočnost čiste MCC102 in nato primerjali pretočnost z zmesjo, kateri smo dodali 50 % LSR. Že pri samem dodatku 50 % LSR lahko vidimo bistveno izboljšanje pretočnosti, še pred dodatkom drsila. Najboljšo kombinacijo predstavlja zmes MCC102 in LSR (50/50) z dodanim 0,05 % KSD. Pri višji koncentraciji KSD so se začele pretočne lastnosti zmesi slabšati.

Metoda merjenja nasipnega kota sama po sebi ni dovolj natančna, kar vidimo tudi iz naših rezultatov, saj najnižji nasipni kot zmesi ni najnižji pri zmesi, katere hitrost volumskega pretoka je najboljša.

5.3 Povzetek razprave

Kadar je segregacija v vertikalnih cevni povezavah prisotna, se navadno na enem segregacijskem profilu odražata dva mehanizma segregacije: segregacija povzročena v zračnem toku med pretokom zmesi praškov in perkolacija manjših delcev proti dnu cevi med mirovanjem zmesi praškov.

Rezultati raziskovalnega dela so potrdili vpliv velikosti, pretočnosti in gostote delcev na segregacijo v vertikalni cevni povezavi.

MCC102 in MCC200 v zmesi z LSR sta pokazali različne profile segregacije zaradi razlik v lastnosti delcev. Pri MCC200 vsebnost LSR pri razmerju 10/90 narašča, medtem ko pri MCC102 vsebnost LSR pada, kar kaže na odvisnost segregacije od velikosti in pretočnosti delcev. Segregacija se postopoma povečuje z zmanjševanjem količine LSR v zmesi (pri zmesih z MCC200 in MCC102). Segregacija je torej največja, kadar imamo v zmesi zelo majhen delež LSR (10 %).

S testiranjem segregacije na zmesih LSR/MCC102 smo izključili razlike v velikosti delcev in tako pokazali vpliv oblike in pretočnosti delcev na segregacijo, ki pa je manjši od vpliva razlik v velikosti delcev. Nesferična oblika MCC102 vpliva na poslabšanje pretočnosti delcev in na morebitne povezave med njimi zaradi večje specifične površine in povečane kohezije med delci. Iz tega lahko zaključimo, da je povečana kohezija omejila segregacijo.

Pri razmerjih LSR/MCC200 in LSR MCC102, se je po višanju deleža LSR v zmesi segregacija zmanjševala. Pri zmesih, kjer je bil delež LSR višji od 30 % do segregacije kljub razlikam v velikosti, obliki in pretočnosti delcev ni prišlo, kar lahko razložimo s perkolacijsko teorijo.

Pojav obsežne segregacije, kadar imamo v zmesi ene komponente malo, smo pokazali tudi s testiranjem segregacije na zmesih LSR v kombinaciji z VPVA in PPVP. VPVA ima 5-krat manjše delce kot LSR, kar ponovno potrjuje pomembnost razlik v velikosti delcev na obseg segregacije.

Vpliv partikularne gostote na segregacijo smo pokazali pri testiranju zmesi LSR/PPVP.

Delci PPVP in LSR so enako veliki, zato velikost praviloma nima vpliva na obseg segregacije. Delci PPVP zaradi manjše gostote potujejo po cevi počasneje kot LSR. Poleg tega jih zrak lažje povleče po cevi navzgor, kar se odraža v koncentriranju PPVP na vrhu sedimenta.

Iz pomožnih snovi, uporabljenih v raziskavi bi lahko predlagali naslednjo sestavo zmesi za tabletiranje:

1. 60 % LSR kot polnilo (pri zmesi LSR/MCC s tako velikim deležem LSR ne bo prišlo do segregacije),
2. 30 % MCC200 kot polnilo in vezivo (zelo dobro pretočna pomožna snov, ki v takem deležu v zmesi z LSR ni izkazala segregacije),
3. 10 % PPVP kot razgrajevalo (pri tej koncentraciji je nihanje v vsebnosti med vzorci najmanjše),
4. drsila KSD v formulaciji ne bi uporabili, zaradi dokazanega negativnega vpliva na obseg segregacije. Poleg tega bi bila uporaba drsila nesmiselna, saj je zmes že sama po sebi zelo dobro pretočna.

5.3.1 Alternativne rešitve, za preprečitev segregacije

V zmesi je navadno veliko manjši delež učinkovine kot ekscipientov. Zato uporaba pravega razmerja žal ni vedno rešitev. Pri mešanju bi morali upoštevati pravilo rastočih mas, tako da bi učinkovini počasi dodajali pomožne snovi, ali pa bi bila potrebna popolna ločitev učinkovine od pomožnih snovi, ki bi potovali vsak po svoji cevi, torej bi jih dodajali ločeno in homogenizirali tik pred tabletiranjem.

Rešitev je lahko tudi uporaba substanc z enakimi karakteristikami, tako pomožnih snovi kot učinkovine, kar pa praviloma ni izvedljivo.

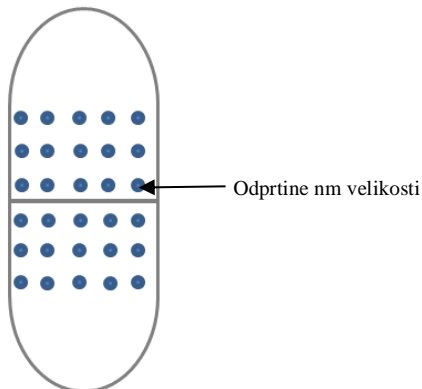
Delce učinkovine bi lahko prvotno mešali tudi s pomožno snovjo, ki bi z učinkovino tvorila homogeno zmes, šele nato bi dodali drugo komponento oz. pomožno snov.

Segregacijo lahko omejimo tudi z uporabo zelo dobro pretočnih komponent, ki so sipke in jim zato ni potrebno dodajati drsil.

Predlogi za preprečevanje segregacije

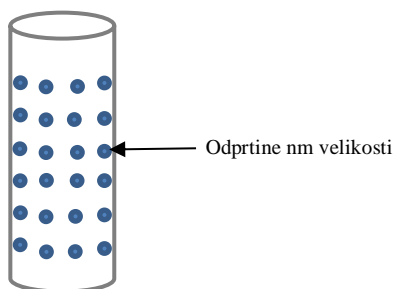
Segregacijo bi lahko zmanjšali z vsebniki oz. mešalniki, ki bi imeli obliko kapsule, ki bi se

vrтела v vseh dimenzijah. Po koncu mešanja bi se zelo hitro postavila v vertikalni položaj in posadila na lijak nad vertikalno cevjo, ki je povezana s tabletirko (morala bi biti pravih dimenzij). Mešalna kapsula bi imela možnost odpiranja na dnu, s čimer bi preprečili dodatno vpihovanje zraka (loputa, ki bi se odprla na vse strani). Vse skupaj bi potekalo v vakuumu (iz mešalne kapsule bi odstranili zrak, skozi perforirane odprtine nm velikosti). Takšno mešalo bi omejilo težave segregacije, ki se pojavljajo pri krožnem mešalu, kjer se delci združujejo na sredini kroga.



Slika 28: Mešalna kapsula, s perforiranim ogrodjem.

Druga možnost za omejitev segregacije je odvajanje zraka iz same cevi, ki se nahaja nad tabletirko. Tako bi preprečili potovanje delcev z izstopnim zrakom proti vrhu cevi. Perforirane odprtine bi morale biti enakomerno razporejene po celotnem obodu cevi, da bi tako preprečili vlek majhnih delcev na samo eno stran. Tudi tukaj bi predlagali čim manjše odprtine (nm velikosti), ki bi bile gosto razporejene po cevi.



Slika 29: Perforirana vertikalna cevna povezava.

Tretja možnost pa je, da bi bil celotni proces tabletiranja v vakuumu.

6 SKLEP

V magistrski nalogi smo preučevali obseg segregacije v vertikalnih cevni povezavah zmesem različnih pomožnih snovi v različnih masnih razmerjih. Ugotovili smo, da je najpomembnejši mehanizem segregacije v vertikalnih cevni povezavah segregacija v zračnem toku, kot posledica razlik v aerodinamičnem premeru delcev.

Bistveni faktor za pojav segregacije pri zmeseh LSR/MCC200 in LSR/MCC102 je masno razmerje komponent v zmesi. Manjši kot je delež LSR, obsežnejša je segregacija. Pri zmeseh LSR/MCC200, se segregacija pojavi kot posledica razlik v velikosti delcev. S poenotenjem velikosti delcev v zmesi se le-ta zmanjša (LSR/MCC102). Pomembnost razlik v velikosti delcev, kadar je manjše komponente v zmesi malo, smo potrdili na zmeseh LSR/VPVA.

Na segregacijo v zračnem toku ima pomemben vpliv tudi partikularna gostota delcev, kadar je lažje komponente v zmesi malo (LSR/PPVP). Pomembna je prav tako oblika delcev, zaradi razlik v zračnem upor na delce; na nesferične delce ima namreč zračni upor večji vpliv.

Ugotovili smo, da drsilo KSD poveča segregacijo zmesi LSR/MCC102, zato bi se bilo pri tako dobro pretočnih zmeseh le-temu smiselno izogniti.

Povzamemo lahko, da je najpomembnejši faktor za nastanek segregacije v binarni zmesi praškov masno razmerje sestavin. Če je v zmesi pravo razmerje med komponentama, do segregacije ne bo prišlo. Kadar je v zmesi delež manjše/lažje komponente majhen, bo segregacija predvidoma prisotna.

Segregaciji se lahko torej izognemo z izbiro pravega masnega razmerja komponent ali s poenotenjem fizikalnih lastnosti delcev v zmesi.

V nadaljnjih raziskavah bi se lahko posvetili tudi morebitnimboljšavam tehnološke opreme (cevni povezav), tako da bi kontrolirano odvajali izstopni zrak in tako omejili segregacijo.

7 LITERATURA

1. Levy A, Kalman H: Handbook of conveying and handling of particulate solids, Elsevier, Amsterdam : London, 2001: 589-665.
2. Rhodes MJ: Introduction to particle technology, John Wiley, Chichester, New York 1998: 224-225.
3. Rosato AD, Blackmore DL: IUTAM Symposium on Segregation in Granular Flows, Proceedings of the IUTAM Symposium held in Cape May, NJ, U.S.A. June 5-10, 1999: 11-127.
4. Chowhan Zak T: Segregation of Particulate Solids, Part 1. Pharm Technol 1995; 19: 56–63.
5. Makse HA, Havlin S, King PR, Stanley HE: Spontaneous stratification in granular mixtures. Nature 1997; 386: 379–381.
6. Ottino J, Khakhar D: Fundamental research in heaping, mixing, and segregation of granular materials: challenges and perspectives. Powder Technol 2001; 121: 117–122.
7. Aulton ME, Taylor K: Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines, 4th ed, Churchill Livingstone/Elsevier, Edinburgh, 2013: 126-517.
8. Bridgwater J: Mixing and Segregation Mechanisms in Particle Flow, in Mehta A: Granular Matter, Springer New York, New York 1994; 161–193.
9. Levin M: Pharmaceutical process scale-up, Informa Healthcare, New York, 2011: 195-227.
10. Problematika onesnaženosti zraka z delci, Agencija RS Za Okolje <https://www.google.si/url?sa=t&rct=j&q=&src=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.arso.gov.si%2Fnovice%2Fdatoteke%2F031398-DELICI.pdf&ei=uUlwVbGUH0mu7Aa59YGoAw&usg=AFQjCNHZf0Gh6kqnG0n2K2pIALhfR2Cp-Q&sig2=Cdpqcd8Bcwe3BcPEhlu1zw&bvm=bv.94911696,d.ZGU> (Dostopano dne 20.5.2015).
11. Chowhan Zak T: Segregation of Particulate Solids, Part 2. Pharm Technol 1995; 19: 80–89.
12. Liss ED, Conway SL, Zega JA, Glasser BJ: Segregation of Powders during Gravity Flow through Vertical Pipes. Pharm Technol 2004; 28: 78–96.
13. Šmid Korbar J, Kristl J: Oficinalne farmacevtske oblike. Dosage Forms in European Pharmacopoeia. Med Razgl 1999; 38: 569–589.

14. Jenike and Johanson <http://jenike.com/bulkmaterialtesting/powder-caking/> (Dostopano dne 1.3.2015).
15. Guo Y, Wu CY, Thornton C: The effects of air and particle density difference on segregation of powder mixtures during die filling. *Chem Eng Sci* 2011; 66: 661–673.
16. Colakyan M, Levenspiel O: Elutriation from fluidized beds. *Powder Technol* 1984; 38: 223–232.
17. Gogolek P: Fundamental hydrodynamics related to pressurized fluidized bed combustion. *Prog Energy Combust Sci* 1995; 21: 419–451.
18. Prescott JK, Hossfeld RJ: Maintaining product uniformity and uninterrupted flow to direct compression tablet presses. *Pharm Technol* 1994; 18: 99–114.
19. Williams JC: The segregation of particulate materials. A review. *Powder Technol* 1976; 15: 245–251.
20. Johanson JR: Particle segregation...and what to do about it. *Chem Eng* 1978; 85: 183–188.
21. Deng T, Paul KA, Bradley MSA, Immins L, Preston C, Scott JF, et al.: Investigations on air induced segregation of pharmaceutical powders and effect of material flow functions. *Powder Technol* 2010; 203: 354–358.
22. Zigan S, Thorpe RB, Tuzun U, Enstad GG: Air Current Segregation of Alumina Powder. *Part Syst Charact* 2007; 24: 124–135.
23. Zigan S, Thorpe RB, Tuzun U, Enstad GG, Battistin F: Theoretical and experimental testing of a scaling rule for air current segregation of alumina powder in cylindrical silos. *Powder Technol* 2008; 183: 133–145.
24. Liss ED, Conway SL, Glasser BJ: Density waves in gravity-driven granular flow through a channel. *Phys Fluids* 2002; 14: 3309–3326.
25. Moriyama O, Kuroiwa N, Isoda T, Arai T, Tateda S, Yamazaki Y, et al.: Dynamics and Structure of Granular Flow Through a Vertical Pipe, in Fukui M, Sugiyama Y, Schreckenberg M, Wolf DE: *Traffic and Granular Flow'01*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, 2003; 437–448.
26. Peng G, Herrmann H: Density waves of granular flow in a pipe using lattice-gas automata. *Phys Rev E* 1994; 49: R1796–R1799.
27. Peng G, Herrmann H: Density waves and 1/f density fluctuations in granular flow. *Phys Rev E* 1995; 51: 1745–1756.
28. Lee J, Leibig M: Density waves in granular flow: a kinetic wave approach. *J Phys I* 1994; 4: 507–514.

29. Poschel T: Recurrent Clogging and Density Waves in Granular Material Flowing through a Narrow Pipe. *J Phys Fr* 1992; 4: 499–506.
30. Wang C-H, Jackson R, Sundaresan S: Instabilities of fully developed rapid flow of a granular material in a channel. *J Fluid Mech* 1997; 342: 179–197.
31. Valance A, Le Pennec T: Nonlinear dynamics of density waves in granular flows through narrow vertical channels. *Eur Phys J B* 1998; 5: 223–229.
32. Horikawa S, Nakahara A, Nakayama T, Matsushita M: Self-Organized Critical Density Waves of Granular Material Flowing through a Pipe. *J Phys Soc Jpn* 1995; 64: 1870–1873.
33. Hua J, Wang CH: Electrical Capacitance Tomography Measurements of Gravity-Driven Granular Flows. *Ind Eng Chem Res* 1999; 38: 621–630.
34. Moriyama O, Isoda T, Kuroiwa N, Kanda M, Ràfols I, Matsushita M: Dynamics of Granular Flow through a Vertical Pipe: Effect of Medium Flow. *J Phys Soc Jpn* 1998; 67: 1616–1624.
35. Raafat T, Hulin J, Herrmann H: Density waves in dry granular media falling through a vertical pipe. *Phys Rev E* 1996; 53: 4345–4350.
36. Moriyama O, Kuroiwa N, Matsushita M, Hayakawa H: 4/3 Law of Granular Particles Flowing through a Vertical Pipe. *Phys Rev Lett* 1998; 80: 2833–2836.
37. Moriyama O, Kuroiwa N, Kanda M, Matsushita M: Statistics and Structure of Granular Flow through a Vertical Pipe. *J Phys Soc Jpn* 1998; 67: 1603–1616.
38. Nakahara A, Isoda T: $1/f^{\alpha}$ density fluctuation at the slugging transition point of granular flows through a pipe. *Phys Rev E* 1997; 55: 4264–4273.
39. Standish N: Studies of size segregation in filling and emptying a hopper. *Powder Technol* 1985; 45: 43–56.
40. Standish N, Kilic A: Comparison of stop—start and continuous sampling methods of studying segregation of materials discharging from a hopper. *Chem Eng Sci* 1985; 40: 2152–2153.
41. Mehta A: *Granular matter: An interdisciplinary approach*, Springer-Verlag, New York, 1994: 35–195.
42. Marshall JS: *Adhesive particle flow: a discrete-element approach*, Cambridge University Press, New York, 2014: 1–342.
43. Carson JW, Royal TA, Goodwill DJ: Understanding and eliminating particle segregation problems. *Bulk Solids Handl* 1986; 6: 139–144.
44. Bridgwater J, Ingram ND: Rate of Spontaneous Interparticle Percolation. *Trans Instn Chem Engrs* 1971; 49: 163–169.

45. Ahjel SW, Lupuliasa D: Directly compressible adjuvants - A pharmaceutical approach. *Farmacia* 2008; 6: 591–99.
46. Sun C, Grant DJ: Effects of initial particle size on the tableting properties of l-lysine monohydrochloride dihydrate powder. *Int J Pharm* 2001; 215: 221–228.
47. Marks AM, Sciarra JJ: Effect of size on other physical properties of granules and their corresponding tablets. *J Pharm Sci* 1968; 57: 497–504.
48. Spring MS: The segregation of granules during tableting. *J Pharm Pharmacol* 1977; 29: 513–514.
49. Artega P, Tüzün U: Flow of binary mixtures of equal-density granules in hoppers—size segregation, flowing density and discharge rates. *Chem Eng Sci* 1990; 45: 205–223.
50. King GT: Segregation and Mixing. *Chem Process Eng* 1964; 45: 6617–6618.
51. Vallance JW, Savage SB: Particle Segregation in Granular Flows Down Chutes, in Rosato AD, Blackmore DL: IUTAM Symposium on Segregation in Granular Flows, Springer Netherlands, Dordrecht, 2000: 31–51.
52. Campbel H, Bauer WC: Cause and Care of Demixing in the Mixing in Solid Mixers. *Chem Eng* 1966; 73: 179.
53. Lawrence LR, Beddow JK: Some effects of vibration upon powder segregation during die filling. *Powder Technol* 1968; 2: 125–130.
54. Jivraj M, Martini LG, Thomson CM: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm Sci Technol Today* 2000; 3: 58–63.
55. Knight J, Jaeger H, Nagel S: Vibration-induced size separation in granular media: The convection connection. *Phys Rev Lett* 1993; 70: 3728–3731.
56. Yu W, Muteki K, Zhang L, Kim G: Prediction of bulk powder flow performance using comprehensive particle size and particle shape distributions. *J Pharm Sci* 2011; 100: 284–293.
57. Jenike AW: Gravity flow of bulk solids. *Bulletin of the University of Utah*, 1961.
58. <http://lesenaokna.com/les/mehanske-lastnosti-lesa-napetosti-v-lesu/> (Dostopano dne 2.3.2015).
59. Munzel K: The Influence of Glidants on the Flow Properties of Granules, First Industrial Pharmaceutical Conference Land O'Lakes, 1959.
60. Hammerness FC, Thompson HO: A study of the effect of lubricant and fines on a tablet granulation. *J Am Pharm Assoc* 2006; 47: 58–61.

61. Zuurman K, Van der Voort Maarschalk K, Bolhuis GK: Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *Int J Pharm* 1999; 179: 107–115.
62. Gold G, Duvall RN, Palermo BT, Slater JG: Powder flow studies II. Effect of glidants on flow rate and angle of repose. *J Pharm Sci* 1966; 55: 1291–1295.
63. Gonsel WC, Lachman L: Comparative evaluation of tablet formulations prepared from conventionally-processed and spray-dried lactose. *J Pharm Sci* 1963; 52: 178–182.
64. Bertho Y, Giorgiutti-Dauphiné F, Raafat T, Hinch EJ, Herrmann HJ, Hulin JP: Powder flow down a vertical pipe: the effect of air flow. *J Fluid Mech* 2002; 459: 317–345.
65. Pingali KC, Hammond SV, Muzzio FJ, Shinbrot T: Use of a static eliminator to improve powder flow. *Int J Pharm* 2009; 369: 2–4.
66. Lakio S, Siiriä S, Räikkönen H, Airaksinen S, Närvänen T, Antikainen O, et al.: New insights into segregation during tableting. *Int J Pharm* 2010; 397: 19–26.
67. Zuurman K, Riepma KA, Bolhuis GK, Vromans H, Lerk CF: The relationship between bulk density and compactibility of lactose granulations. *Int J Pharm* 1994; 102: 1–9.
68. Weiland RH, Fessas YP, Ramarao BV: On instabilities arising during sedimentation of two-component mixtures of solids. *J Fluid Mech* 1984; 142: 383.
69. Batchelor GK, Rensburg RWJV: Structure formation in bidisperse sedimentation. *J Fluid Mech* 1986; 166: 379.
70. Cox RG: Instability of sedimenting bidisperse suspensions. *Int J Multiph Flow* 1990; 16: 617–638.
71. Valiveti P, Koch DL: Instability of Sedimenting Bidisperse Particle Gas Suspensions, in Biesheuvel A, van Heijst GF: *In Fascination of Fluid Dynamics*, Springer Netherlands, Dordrecht, 1998: 275–303.
72. Wibowo C, Ng KM: Operational issues in solids processing plants: Systems view. *AIChE J* 2001; 47: 107–125.
73. Purutyan H, Carson JW: Predicting, diagnosing, and solving mixture segregation problems. *Powder Bulk Eng CSC Publ* 2007; 21: 35–43.
74. Johanson JR: Predicting segregation of bimodal particle mixtures using the flow properties of bulk solids. *Pharm Technol Eur* 1996; 8: 38–44.
75. Wai Yip C, Hersey JA: Segregation in ordered powder mixtures. *Powder Technol* 1977; 16: 149–150.

76. He X, Han X, Ladyzhynsky N, Deanne R: Assessing powder segregation potential by near infrared (NIR) spectroscopy and correlating segregation tendency to tableting performance. *Powder Technol* 2013; 236: 85–99.
77. Augsburger LL, Hoag SW: *Pharmaceutical dosage forms*, 3rd ed, Informa Healthcare USA, New York, 2008.
78. Chowdary KPR, Ramya K: Recent research on co-processed excipients for direct compression – a review. *Int J Compr Pharm* 2013; 2: 4.
79. Odeku O, Schmid W, Pickerfreyer K: Material and tablet properties of pregelatinized (thermally modified) Dioscorea starches. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 70: 357–371.
80. Planinšek O, Zadnik J, Kunaver M, Bele M, Srčič S: Določanje površinskih lastnosti vzorcev laktoze, pripravljene s sušenjem z razprševanjem, z liofilizacijo in z obarjanjem. *Farm Vestn* 2005; 56: 188–193.
81. Directly compressible lactose DFE Pharma <http://www.dfepharma.com/en/downloads.aspx?id=%7B3B44C1E7-78C7-4A23-8395-AC9DBA542667%7D> (Dostopano dne 2.3.2015).
82. Visser RA: *Crystal growth kinetics of alpha lactose monohydrate*, Ph.D. Thesis, Cathol Univ Nijmegen, 1983.
83. Atassi F, Almaya A, Aburub A: Effect of storage conditions on compaction behavior of two grades of spray-dried lactose. *Pharm Dev Technol* 2008; 13: 277–282.
84. Bolhuis GK, Armstrong NA: Excipients for direct compaction-an update. *Pharm Dev Technol* 2006; 11: 111–124.
85. Miyamoto H: The Particle Design of Cellulose and the Other Excipients for a Directly Compressible Filler-Binder. *KONA Powder Part J* 2008; 26: 142–152.
86. Spray-dried lactose. DMV-Fonterra Excip GmbH Co KG, Warranty, 2011. <http://www.dfepharma.com/en/downloads.aspx?id=%7B7F2D4497-33B6-4E74-86D7-0C326138CD34%7D> (Dostopano dne 20.5.2015).
87. Wade A, Weller PJ, Academy of Pharmaceutical Sciences, Pharmaceutical Society of Great Britain: *Handbook of pharmaceutical excipients*. 2nd ed, American Pharmaceutical Association ; Pharmaceutical Society of Great Britain, Washington, DC : London, 1994.
88. Suzuki T, Nakagami H: Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Für Pharm Verfahrenstechnik EV* 1999; 47: 225–230.
89. Shlieout G, Arnold K, Müller G: Powder and mechanical properties of microcrystalline cellulose with different degrees of polymerization. *AAPS PharmSciTech* 2002; 3: 45–54.

90. Shangraw RF, Demarest DA: A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules. *Pharm Technol* 1993; 17: 32–38.
91. Khan KA, Musikabhumma P, Warr JP: The Effect of Moisture Content of Microcrystalline Cellulose on the Compressional Properties of Some Formulations. *Drug Dev Ind Pharm* 1981; 7: 525–538.
92. BASF: Accelerators, Kollidon® CL, Kollidon® CL-F, Kollidon® CL-SF, Kollidon® CL-M
https://www.google.si/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0CDAQFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.pharma-ingredients.basf.com%2FDocuments%2FENP%2FBrochure%2FEN%2FBASF_Kollidon_Grades.pdf&ei=w05wVYObHamt7AacpAI&usg=AFQjCNF895uMoTcAdHZDvZ9dhWzk13h_aA&sig2=nid0hllo0KbcubFToZS-RA (Dostopano dne 20.5.2015).
93. Mohamed MB, Talari MK, Tripathy M, Majeed ABA: Pharmaceutical applications of crosopovidone: A REVIEW. *Int J DRUG Formul Res* 2012; 3: 13–28.
94. Obreza A, Bevc B, Baumgartner S, Sollner Dolenc M, Humar M: Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravilu. Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2015.
95. Doelker E, Massuelle D, Veuillez F, Humbert-Droz P: Morphological, Packing, Flow and Tableting Properties of New Avicel Types. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 21: 643–661.
96. BASF: Safety Data Sheet Kollidon® VA 64 Fine 2015
https://www.google.si/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fworldaccount.basf.com%2Fwa%2FNAFTA~es_MX%2FCatalog%2FPharma%2Fdoc4%2FBASF%2FPRD%2F30239644%2FMaterial%2520Safety%2520Data%2520Sheet-US-EN.pdf%3Ftitle%3D%26asset_type%3Dmsds%2Fpdf%26language%3DEN%26validArea%3DUS%26urn%3Durn%3Adocumentum%3AProductBase_EU%3A09007af88009103c.pdf&ei=gk9wVYSmMrOQ7Aai2IHgDg&usg=AFQjCNHyAUJwCGm_tnYghMiJu9njwETqNw&sig2=NIEGXsYvWdr_BCynt3Ut9g&bvm=bv.94911696,d.ZGU (Dostopano dne 20.5.2015)
97. BASF: Kollidon® VA 64, Kollidon® VA 64 Fine. BASF Nutr Health Pharma Ingrid Serv 2011; 16.
https://www.google.si/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.pharma-ingredients.basf.com%2FStatements%2FTechnical%2520Informations%2FEN%2FPharma%2520Solutions%2F03_050602e_Kollidon%2520VA%252064_VA%252064%2520Fine.pdf&ei=2k9wVeaENKOf7gb__ILYCA&usg=AFQjCNG_nl_Jew-ljLXyCTgNMZZUkMJR3g&sig2=FdxQRpOgXkApUvLx4AGeww&bvm=bv.94911696,d.ZGU (Dostopano 1.6.2015).
98. BASF: Plasticity, Kollidon® VA 64, Kollidon® VA 64 Fine. BASF:14.
https://www.google.si/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.pharma-ingredients.basf.com%2FStatements%2FTechnical%2520Informations%2FEN%2FPharma%2520Solutions%2F03_050602e_Kollidon%2520VA%252064_VA%252064%2520Fine.pdf&ei=2k9wVeaENKOf7gb__ILYCA&usg=AFQjCNG_nl_Jew-ljLXyCTgNMZZUkMJR3g&sig2=FdxQRpOgXkApUvLx4AGeww&bvm=bv.94911696,d.ZGU

- act=8&ved=0CB8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.pharma-ingredients.basf.com%2FDocuments%2FENP%2FBrochure%2FEN%2FBASF_Kollidon_VA64_Fine.pdf&ei=0lBwVevJC6Lm7gaii4OIAQ&usg=AFQjCNHb2kvAosMmBOlecUN5jwh3euxSsw&sig2=rMEgTzHKjlxAK1rhoM-FVg (Dostopano dne 20.5.2015).
99. Evonik industries: Basic characteristics of AEROSIL® fumed silica. Tech Bull Fine Part 2006; 11: 26–68.
 100. FMC BioPolymer: Avicel® for Solid Dose Forms <http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Products/Avicelforsoliddoseforms.aspx> (Dostopano dne 20.4.2015).
 101. Jaklič M, Kočever K, Srčič S, Dreu R: Particle size-based segregation of pharmaceutical powders in a vertical chute with a closed bottom: An experimental evaluation. Powder Technol 2015 Jul; 278: 171–180.
 102. Crospovidone https://www.google.si/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0CCYQFjAB&url=http%3A%2F%2Fdb.yaozh.com%2Ffuliao6%2FCrospovidone.pdf&ei=0lBwVcyFG6PP7gaIp4HYDA&usg=AFQjCNEbyB3HdmGXB y6t7wYukdt7kmK9ug&sig2=pDtSK0ohtZTzuJQJZ8_rIw (Dostopano dne 20.5.2015).
 103. Bühler V: Kollidon®, Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry. 9 ed, BASF, Ludwigshafen, Germany, 2008.
 104. MedicinesComplete www.medicinescomplete.com/mc/excipients (Dostopano dne 3.3.2015).
 105. Phenom World <http://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=2232> (Dostopano dne 20.5.2015).
 106. Frank H: Chromatographic enantioseparation, methods and applications, by Stig G. Allenmark, Ellis Horwood Series in Analytical Chemistry, Ellis Horwood Ltd, Chichester, 1988: 675–676.
 107. Behera S: UV-Visible Spectrophotometric Method Development and Validation of Assay of Paracetamol Tablet Formulation. J Anal Bioanal Tech 2012; 03: 151.
 108. Bühler V: Kollidon® polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry, 4th edition, BASF, 1998.

8 PRILOGE

Pregled lastnosti uporabljenih ekscipientov

Preglednica 10: Parametri, ki ključno vplivajo na segregacijo zmesi LSR in MCC200.

Segregacijo predvidoma povzročajo razlike v velikosti, obliki in nasipni gostoti delcev.

Legenda: +=velik vpliv na segregacijo, +/-=majhen vpliv na segregacijo, -=ni vpliva na segregacijo.

Lastnosti delcev	LSR	MCC200	Predvideni vpliv
Povprečna velikost delcev [μm]	100	200	+
Prava gostota delcev [g/ml]	1,5	1,5	-
Oblika delcev	sferična	nesferična	+
Nasipna gostota [g/ml]	0,6	0,3	+
Pretočnost (vizualna ocena)	zelo dobra	zelo dobra	-

Preglednica 11: Parametri, ki ključno vplivajo na segregacijo zmesi LSR in MCC102.

Segregacijo predvidoma povzročajo razlike v obliki, nasipni gostoti delcev in razlike v pretočnosti.

Legenda: +=velik vpliv na segregacijo, +/-=majhen vpliv na segregacijo, -=ne vpliva na segregacijo.

Lastnosti delcev	LSR	MCC102	Predvideni vpliv
Povprečna velikost delcev [μm]	100	100	-
Prava gostota delcev [g/ml]	1,5	1,5	-
Oblika delcev	sferična	nesferična	+
Nasipna gostota [g/ml]	0,6	0,3	+
Pretočnost (vizualna ocena)	zelo dobra	slaba	+

Preglednica 12: Parametri, ki ključno vplivajo na segregacijo zmesi LSR in PPVP.

Segregacijo predvidoma povzročajo razlike v pravi gostoti in obliki delcev.

Legenda: +=velik vpliv na segregacijo, +/-=majhen vpliv na segregacijo, -=ne vpliva na segregacijo.

Lastnosti delcev	LSR	PPVP	Predvideni vpliv
Povprečna velikost delcev [μm]	100	100	-
Prava gostota delcev [g/ml]	1,54	1,22	+
Oblika delcev	sferična	nesferična	+
Nasipna gostota [g/ml]	0,6	0,3 – 0,4	+/-
Pretočnost (vizualna ocena)	dobra	slaba	-

Preglednica 13: Parametri, ki ključno vplivajo na segregacijo zmesi LSR in VPVA.

Segregacijo predvidoma povzročajo velike razlike v velikosti in pravi gostoti delcev.

Legenda: +=velik vpliv na segregacijo, +/-=majhen vpliv na segregacijo, -=ne vpliva na segregacijo.

Lastnosti delcev	LSR	VPVA	Predvideni vpliv
Povprečna velikost delcev [μm]	100	20	+
Prava gostota delcev [g/ml]	1,5	1,2	+
Oblika delcev	sferična	sferična / nesferična	+/-
Nasipna gostota [g/ml]	0,6	0,08 – 0,2	+/-
Pretočnost (vizualna ocena)	zelo dobra	slaba	+/-