

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTISKI FAKULTET

Nada Millen

**RAZVOJ MULTIDIMENZIONALNOG MODELA
ZA PREDVIĐANJE I KONTROLU CILJNOG
PROFILA KVALITETA TABLETA IZRAĐENIH
POSTUPKOM VLAŽNE GRANULACIJE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2019

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF PHARMACY

Nada Millen

**DEVELOPMENT OF MULTIDIMENSIONAL
MODEL FOR PREDICTION I CONTROL OF
QUALITY TARGET TABLET PROFILE
MANUFACTURED BY WET GRANULATION
PROCESS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019

Mentori:

Dr sc. Svetlana Ibrić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu, Farmaceutiski fakultet

Dr sc. Jelena Đuriš, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu, Farmaceutiski fakultet

Članovi komisije:

Dr sc. Branka Grujić, naučni saradnik
Institut za istraživanje i razvoj, Galenika a.d.

Dr sc. Aleksiar Kovačević, vanredni profesor
Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet tehničkih nauka

Datum odbrane:

ZAHVALNOST

Želim da se zahvalim Wesley Stringer, generalnom direktoru Probiotec Ltd. što je omogućio izvođenje eksperimenata za ovu studiju i Con Psalios, menadžeru odeljenja za Tehnički transfer i razvoj novih proizvoda, za njegovu svestranu podršku.

Želim da se zahvalim svom mentoru dr sc. Svetlani Ibrić za njene savete, sugestije i podršku. Zahvaljujem se takođe dr sc. Jeleni Đuriš i dr sc. Aleksiru Kovačević na njihovoj profesionalnosti, ažurnosti i stručnoj podršci bez koje ovaj rad ne bi bio moguć. Želim da uputim zahvalnost i dr sc. Branki Grujić koja je bila moj uzor i podrška u mojim počecima karijere u farmaceutskoj industriji.

Pored mnogobrojnih prijatelja koji su bili uz mene na ovom projektu i podržavali me na različite načine, želela bih da izdvojim dr sc. Jovanu Kovačević i zahvalim joj na njenoj spremnosti da pomogne kad god je to bilo neophodno.

Volela bih posebno da se zahvalim svojoj porodici, roditeljima Slobodanu i Slavici Ivanović, sestri Ani i zetu Danijelu Čanji na njihovoj moralnoj i praktičnoj pomoći u svim aspektima izrade ovog rada i mom suprugu Emanuel Millen za njegovo strpljenje, razumevanje, podršku i ohrabrenje.

I na kraju želim da zahvalim Bogu na Njegovom vođstvu i blagoslovima koji su mi omogućili završetak ovog rada. Nek je Njemu slava!

Razvoj multidimenzionalnog modela za predviđanje i kontrolu ciljnog profila kvaliteta tableta izrađenih postupkom vlažne granulacije

Sažetak

Vlažna granulacija je složen proizvodni proces izrade tableta. Ovaj proces je podložan uticaju mnogobrojnih varijabli, što predstavlja izazov prilikom transfera proizvodne tehnologije. Predmet istraživanja doktorske disertacije je olakšanje procesa transfera tehnologije vlažne granulacije korišćenjem pristupa principa dizajna kvaliteta (*engl. Quality by design – QbD*) i različitih algoritama mašinskog učenja.

Prvi deo ovog rada istražuje značaj i obim uticaja formulacionih i procesnih promenljivih na kritične attribute kvaliteta (*engl. Critical quality attributes – CQA*) tableta. Istraživan je uticaj nerastvornog punioca trikalcijum-fosfata (TKF) na vreme raspadanja i čvrstinu tableta u procesu vlažne granulacije. Ovaj ekscipijens nije prethodno izučavan u ovom kontekstu zbog toga što se u farmaceutskom razvoju najčešće zamenjuje dikalcijum-fosfatom. Uticaj koncentracije trikalcijum-fosfata i superdezintegratora natrijum-skrobglikolata (NSG) i uticaj procesnih parametara (količina vode u rastvoru za granulaciju, veličina otvora sita i sadržaj vlage) su procenjeni istovremeno u cilju razvoja matematičkih modela za predviđanje kritičnih atributa kvaliteta tableta (vreme raspadanja i čvrstina) i uspešnog vođenja procesa transfera tehnologije vlažne granulacije. Povećana koncentracija natrijum-skrobglikolata je skratila vreme raspadanja ali je imala negativan uticaj na čvrstinu tableta. Procesni parametar sa najviše uticaja na vreme raspadanja je bio sadržaj vlage dok je veličina otvora na situ (koje je korišćeno prilikom mlevenja suvog granulata) bio najznačajniji procesni parametar za čvrstinu tableta. Pri upotrebi sita sa manjom veličinom otvora u procesu mlevenja dobijeni su optimalni rezultati za analizirane attribute kvaliteta tableta kad je količina vode u rastvoru za granulaciju bila na višem nivou. Kada je za mlevenje granula korišćeno sito sa većom veličinom otvora, najbolji rezultati za attribute kvaliteta tableta su dobijeni kad je količina vode u rastvoru za granulaciju bila na nižem nivou. Razvijeni su matematički modeli koji opisuju uticaj ispitivanih faktora na vreme raspadanja i čvrstinu tableta. Pouzdanost matematičkih modela je procenjivana tokom procesa transfera sa laboratorijskog na komercijalni nivo proizvodnje. Eksperimentalne vrednosti i modelom predviđene srednje vrednosti su se pokazale

statistički sličnim, što dokazuje efektivnost razvijenih modela za projekte transfera proizvodne tehnologije.

U drugom delu ovog istraživanja cilj je bio dalje ispitivanje obima uticaja kritičnih promenljivih kroz primenu brojnih algoritama mašinskog učenja. Pouzdanost razvijenih algoritama je zatim dokazivana prilikom procesa transfera tehnologije vlažne granulacije. Regresione tehnike, regularizacione tehnike, modeli stabla i modeli ansambla su upotrebljeni za razvijanje modela za predviđane kritičnih atributa kvaliteta tableta. Ulazne promenljive koje su korišćene u razvoju modela su koncentracija ekscipijenasa, veličina otvora sita, oblik sita, količina vode u rastvoru za granulaciju, raspodela veličine čestica i sila kompakcije. Analizirani odgovori su parametri koji opisuju kompresibilnost, kompaktilnost i "tabletabilnost" (*engl. manufacturability*) praškaste mešavine. Modeli su razvijeni na laboratorijskim uzorcima, a testirani na pilot i komercijalnom proizvodnom nivou. Zatezna čvrstoća tableta u matrici i izvan nje, rad kompakcije, rad dekompakcije, debljina tablete i elastični oporavak, bili su analizirani kritični atributi kvaliteta tableta. Rad odvajanja i rad izbacivanja tableta iz matrice izračunati su pomoću merenja "*force-displacement*". Značajne numeričke i kategoričke ulazne promenljive identifikovane su pomoću stepenastog regresionog modela, a njihov značaj ocenjivan je pomoću modela regresiona stabla sa tehnikom *boosting*. Uzorci sa pilot proizvodnog nivoa imaju najveću zateznu čvrstoću i rad kompakcije, kao i najviši rad pri odvajanju i izbacivanju tableta. Kritični atributi kvaliteta koji su najuspešnije predviđeni su rad kompakcije, rad dekompakcije, neto rad i debljina tableta. Najvažnija ulazna promenljiva koja je uticala na sve kritične attribute kvaliteta je bila sila kompakcije. Regresiona stabla sa *boosting* tehnikom je model sa najnižom vrednosti kvadratnog korena srednje kvadratne greške (*engl. Root Mean Square Error – RMSE*) za sve analizirane odgovore. Razvijeni modeli su pouzdani za predviđanje kritičnih atributa kvaliteta tableta na pilot i komercijalnim proizvodnim nivoima i mogu se uspešno koristiti kao integralni deo transfera tehnologije procesa vlažne granulacije primenom principa dizajna kvaliteta.

Na kraju, u trećem delu ovog istraživanja, okarakterisana je raspodela veličine čestica granulata i predloženi su novi parametri za kvantitativan opis raspodele veličine čestica. Optimalna raspodela veličine čestica je važan faktor u procesu vlažne granulacije i odgovorna je za protočnost i kompaktilnost praška kao i za njegovu uniformnost sadržaja. U literaturi za oblast farmaceutske tehnologije, parametri kao što su D_{50} i specifična površina čestica, koji se koriste pri definisanju raspodele veličine čestica, najčešće se upotrebljavaju prilikom poređenja različitih frakcija veličine

čestica unutar jednog granulata. Predloženi parametri (koeficijent determinacije R^2 i nagib linearnog regresionog modela za raspodelu veličine čestica – a) služe za kvantitativan opis granulata kao celine. Značaj novih parametara za karakterizaciju veličine čestica je dokazan koristeći modele mašinskog učenja na velikom skupu podataka prilikom transfera tehnologije procesa vlažne granulacije. Laboratorijski uzorci su korišćeni za trening a uzorci sa komercijalnog nivoa proizvodnje za testiranje modela. Model regresiona stabla imao je najniže vrednosti RMSE za nekoliko analiziranih odgovora (zatezna čvrstoća, prečnik i debljina tableta, rad kompakcije, rad dekompakcije i neto rad). Model regresiona stabla za zateznu čvrstoću tableta imao je vrednost koeficijenta determinacije modela od 0,87. Značaj uticaja ulaznih promenljivih R^2 i a dokazana je p vrednostima modela stepenaste regresije (0,0003) i važnošću prediktora regresionih stabla (0,37 i 0,44). Model regresiona stabla je bio najuspešniji u predviđanju rada dekompakcije (vrednost koeficijenta determinacije modela = 0,97) sa najmanjim efektom regulacije. Predloženi parametri se mogu koristiti u karakterizaciji raspodele veličine čestice i primeniti u predviđanju kritičnih atributa kvaliteta tableta kao i u procesu transfera tehnologije vlažne granulacije.

Ključne reči: dizajn kvaliteta; vlažna granulacija; transfer tehnologije; raspodela veličine čestica; mašinsko učenje; eksperimentalni dizajn; rad kompakcije; rad dekompakcije; elastični oporavak; trikalcijum-fosfat

Naučna oblast: Farmacija

Uža naučna oblast: Farmaceutska tehnologija

Development of multidimensional model for prediction i control of quality target tablet profile manufactured by wet granulation process

Abstract

Wet granulation is a complex manufacturing process. It is influenced by the multiple variables which presents challenges to the scale-up process. The objective of this PhD dissertation research is to use a quality by design (QbD) approach i multiple machine learning algorithms in facilitating wet granulation process scale-up.

The first part of this reseach investigates the significance i extent of influence of both formulation i process variables on the critical quality attributes (CQAs) of tablets. The influence of insoluble diluent - tribasic calcium phosphate on disintegration time i tablet hardness, in the wet granulation process, was examined. This excipient was not previously studied in this context as it is frequently replaced with dicalcium phosphate in the pharmaceutical development practice. The influence of tricalcium phosphate i the superdisintegrant sodium starch glycolate, as well as the influence of process parameters (water concentration in granulation solution, screen hole size i moisture content) were used together to develop mathematical models that could be used in prediction of tablet CQAs (disintegration time i hardness) i facilitate wet granulation scale up process. Higher concentrations of sodium starch glycolate shortened disintegration time but negatively influenced tablet hardness. The most significant factor influencing disintegration time was moisture content while a screen hole size (used for dry granulate milling) was the most significant factor influencing tablet hardness. The use of a smaller screen hole size in milling process produced the optimal results for tablet quality attributes when water amount in granulation solution was high. The best results for tablet quality attributes are achieved when a larger hole screen size, used in milling process, was applied in conjunction with the low water amount, used in granulation process. Developed mathematical models describe the influence of analysed parameters on disintegration time i tablet hardness. Those equations were evaluated during scale-up process from laboratory to commercial scale. Experimental i predicted mean values were found to be statistically similar, which proves the effectiveness of the models in scale-up projects.

In the second part of this research the aim was to further investigate the extent of influence of critical variables through application of multiple machine learning algorithms. The reliability of the

developed models was demonstrated during wet granulation scale-up process. Regression, regularization, decision tree i ensemble machine learning techniques were utilized in developing CQAs prediction models. Input variables that were used in models' development were excipients concentration, screen hole size, screen shape, water amount used in granulation solution, particle size distribution i compaction force. Analysed responses were parameters that describe compressibility, compactibility i manufacturability of the powder blends. Models were developed on laboratory scale samples i tested on pilot i commercial scale runs. Tablet tensile strength in-die i out-of-die, compaction work, decompaction work, tablet height i elastic recovery were the responses analysed as CQAs. Tablet detachment i ejection work were calculated from force-displacement measurements. The significant numerical i categorical input variables were identified using the stepwise regression model i their importance evaluated using the boosted trees model. Pilot scale runs had the highest tablet tensile strength i compaction work, as well as the highest detachment i ejection work. CQAs that were the most successfully predicted were compaction work, decompaction work, net work i tablet height. The most important input variable influencing all CQAs was compaction force. The boosted regression trees was the model with the lowest Root Mean Square Error (RMSE) value for all responses. This work demonstrates the reliability of prediction of developed models on pilot i commercial scale runs i can be successfully used as part of a QbD approach for wet granulation scale-up.

Finally, in the third part of this study, particle size distribution (PSD) of a granulate was characterized i novel parameters to quantitatively describe PSD were suggested. Optimal PSD is an important factor in the wet granulation i is responsible for powder flow i compactibility, as well for its content uniformity. In the pharmaceutical technology literature, parameters such as D_{50} i specific surface area (SSA) are used to define PSD but both are often utilized in comparison of separate fractions of a granulate. The proposed parameters (determination coefficient R^2 i trend line slope of a PSD linear regression model – a) are used to quantitatively describe the whole dry granulate as one unit. The significance of the novel particle size characterization parameters was tested using machine learning modeling on a large data set from the wet granulation scale-up study. Laboratory scale samples were used for training whereas commercial scale samples for testing of the model. The Gradient Boosted Regression Trees (GBRT) algorithm had the lowest RMSE values for the several responses studied (tablet tensile strength, tablet diameter i thickness, compaction work, decompaction work i net work). The GBRT model for tablet tensile strength

had a determination coefficient value of the model of 0.87. The significance of the influence of input variables R^2 i a was proven by the Stepwise Regression model's p value (0.0003) i GBRT Importance score (0.37 i 0.44 respectively). The GBRT model was the most successful in predicting decompaction work (determination coefficient of the model = 0.97) with the least regularization effect. The proposed parameters can be used in PSD characterization i applied in CQAs prediction i wet granulation scale-up.

Key words: QbD; wet granulation; scale-up; particle size distribution; machine learning modeling; design of experiments; compaction work; decompaction work; elastic recovery; tricalcium phosphate

Scientific field: Pharmaceutical Sciences

Specific discipline: Pharmaceutical Technology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. VELIČINA ČESTICA	1
1.2. RASPODELA VELIČINE ČESTICA	2
1.2.1. Parametri za karakterizaciju raspodele veličine čestica	3
1.2.2. Tehnike za određivanje veličine čestica	5
1.2.2.1. Sitana analiza.....	6
1.2.2.2. Mikroskopske metode	7
1.2.2.3. Automatizovano snimanje.....	7
1.2.2.4. Laserska difrakcija	9
1.3. VLAŽNA GRANULACIJA	12
1.3.1. Mehanizam procesa vlažne granulacije	13
1.3.1.1. Vlaženje i obrazovanje jezgra	15
1.3.1.2. Konsolidacija i rast.....	16
1.3.1.3. Lomljenje i krunjenje	17
1.3.2. Visoko-smicajna vlažna granulacija	18
1.3.3. Procesni koraci u postupku visoko-smicajne vlažne granulacije	19
1.3.3.1. Procesi koji se odvijaju u mešalici-granulatoru za vreme vlažne granulacije.....	21
1.3.3.2. Mlevenje suvih granula	23
1.4. TRANSFER PROIZVODNJE SA LABORATORIJSKOG NA PILOT I KOMERCIJALNI NIVO PROIZVODNJE	29
1.4.1. Transfer tehnologije baziran na atributima kvaliteta granula	29
1.4.2. Transfer tehnologije baziran na parametrima procesa	30
1.5. KONCEPT DIZAJNA KVALITETA U RAZVOJU FARMACEUTSKIH PROIZVODA	33
1.5.1. Procena rizika	34
1.5.2. Eksperimentalni dizajn	34
1.5.3. Kritični atributi materijala koji imaju uticaja na process vlažne granulacije	35
1.5.4. Kritični procesni parametri u postupku vlažne granulacije	36
1.5.5. Kritični atributi kvaliteta granula	37

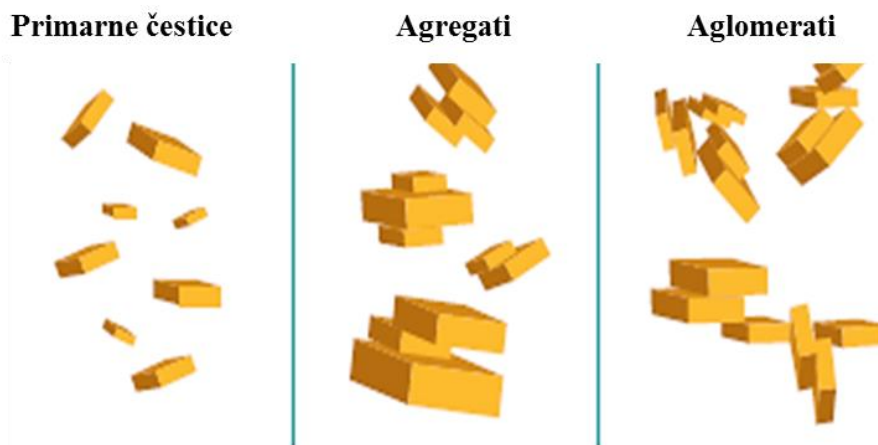
1.6. MODELOVANJE PRIMENOM TEHNIKA VEŠTAČKE INTELIGENCIJE	39
1.6.1. Istraživanje i analiza podataka.....	39
1.6.2. Metode mašinskog učenja	41
1.6.2.1. Multipla linearna regresija	41
1.6.2.2. <i>Stepwise</i> regresija (<i>engl. stepwise – postepeno</i>).....	42
1.6.2.3. Grebenasta regresija (<i>engl. Ridge regression</i>)	42
1.6.2.4. Laso regresija	43
1.6.2.5. Elastične mreže	43
1.6.2.6. Regresiona stabla.....	44
1.6.2.7. Regresiona stabla sa tehnikom " <i>boosting</i> " (<i>engl. Boosted regression trees</i>).....	44
1.6.2.8. Slučajne šume (<i>engl. Random Forest Regressor</i>).....	44
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	46
3. PRVI DEO ISTRAŽIVANJA.....	48
3.1 UVOD	48
3.2 MATERIJALI I METODE	48
3.2.1 Priprema tableta.....	48
3.2.2 Ispitivanja tableta.....	49
3.2.3 Analiza podataka	49
3.3 REZULTATI	49
3.3.1 Laboratorijski eksperimenti	49
3.3.1.1 Uticaj nezavisno promenljivih na vreme raspadanja.....	50
3.3.1.2 Uticaj nezavisno promenljivih na čvrstinu tableta	51
3.3.2 Modelovanje procesnih parametara	52
3.3.2.1 Uticaj procesnih parametara na raspadljivost tableta.....	53
3.3.2.2 Uticaj procesnih parametara na čvrstinu tablete	54
3.3.3 Optimizacija i transfer tehnologije	55
3.4 DISKUSIJA	57
3.4.1 Uticaj koncentracije sredstva za raspadanje	60
3.4.2 Uticaj procesnih parametara	61
4. DRUGI DEO ISTRAŽIVANJA	63
4.1. UVOD	63

4.2. MATERIJALI I METODE	64
4.2.1. Eksperimentalni dizajn	64
4.2.2. Testiranje i analiza podataka	66
4.2.3. Tehnike modelovanja	69
4.3. REZULTATI	70
4.4 DISKUSIJA	98
5. TREĆI DEO ISTRAŽIVANJA	102
5.1. UVOD	102
5.2. MATERIJALI I METODE	102
5.2.1 Eksperimentalni dizajn	102
5.2.2 Parametri za karakterizaciju raspodele veličine čestica	110
5.2.3 Tehnike mašinskog učenja	111
5.3. REZULTATI	112
5.4. DISKUSIJA	121
6. ZAKLJUČAK	128
7. LITERATURA	132
8. BIOGRAFIJA AUTORA	145

1. UVOD

1.1. VELIČINA ČESTICA

Čestice se mogu definisati kao pojedinačni izolovani delovi supstanci. Čestice mogu postojati u obliku primarnih čestica, agregata ili aglomerata (Particle Sciences, 2009). Primarne čestice su neorganske ili organske strukture koje se drže zajedno pod dejstvom atomskih ili molekularnih sila. One su osnovne čestice koje se ne mogu razdvojiti na manje delove. Agregati su tvorevine koje se sastoje od dve ili više primarnih čestica. Kad su u pitanju čvrste čestice, agregati se obično obrazuju prilikom zagrevanja praška (prilikom procesa kompresije ili sušenjem suspenzija). Agregati imaju veliku kontaktnu površinu između čestica te raskidanje tih veza zahteva značajnu silu. Aglomerati su skupovi agregata, koji se drže zajedno slabim vezama kao što su elektromagnetne sile, Van der Waalove sile, mehanička frikcija ili fizičko umrežavanje. Aglomerati se mogu lako razdvojiti na manje celine (Slika 1).



Slika 1. Oblik i veličina suvog praška (preuzeto i prilagođeno iz Particle Sciences, 2009)

1.2. RASPODELA VELIČINE ČESTICA

Raspodela veličine čestica je definisana pomoću metode koja služi za njeno određivanje. Ukoliko prašak nije sastavljen od pojedinačnih čestica koje su u potpunosti istih dimenzija, on je sastavljen od čestica koje imaju statističku raspodelu različitih dimenzija. Ta raspodela se u praksi prikazuje pomoću krive frekvencije raspodele ili kumulativne raspodele. Postoje različite tehnike određivanja raspodele veličine čestica.

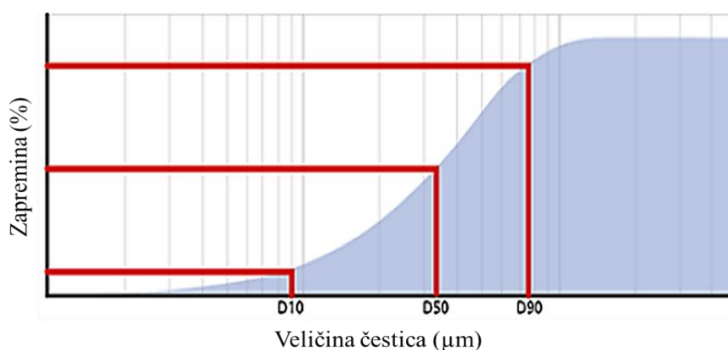
- ☞ Tehnike brojanja čestica (npr. metoda analize slike). Ove metode obezbeđuju broj čestica, bez obzira na njihovu veličinu, što je važno u slučaju kada je potrebno znati apsolutan broj čestica.
- ☞ Tehnike koje analiziraju zapreminu čestica. Bazirane su na statičkom rasipanju svetlosti (npr. laserska difrakcija). Doprinos svake čestice u raspodeli odnosi se na zapreminu te čestice (koja je u direktnoj srazmeri sa masom čestica ako je gustina čestica uniformna) i proporcionalan je veličini čestice.
- ☞ Tehnike koje koriste dinamičko rasipanje svetlosti. Ove tehnike obezbeđuju podatak o intenzitetu raspodele, gde je intenzitet svetlosti koju ta čestica rasipa proporcionalan sa njenom veličinom.

Prilikom upoređivanja rezultata raspodele veličine čestica za isti uzorak meren različitim tehnikama, važno je razumeti da različite tehnike merenja raspodele mogu proizvesti veoma različite raspodele veličine čestica. Uzorci koji se sastoje od jednakog broja čestica, ali sa različitim prečnicima, imaju istu brojčanu raspodelu, ali ekstremno različit intenzitet rasipne svetlosti. Iako je moguće je izvršiti konverziju raspodela veličine čestica određenih na različite načine, ta konverzija zahteva određene pretpostavke o obliku čestice i njenim fizičkim svojstvima (Malvern, 2016a).

1.2.1. Parametri za karakterizaciju raspodele veličine čestica

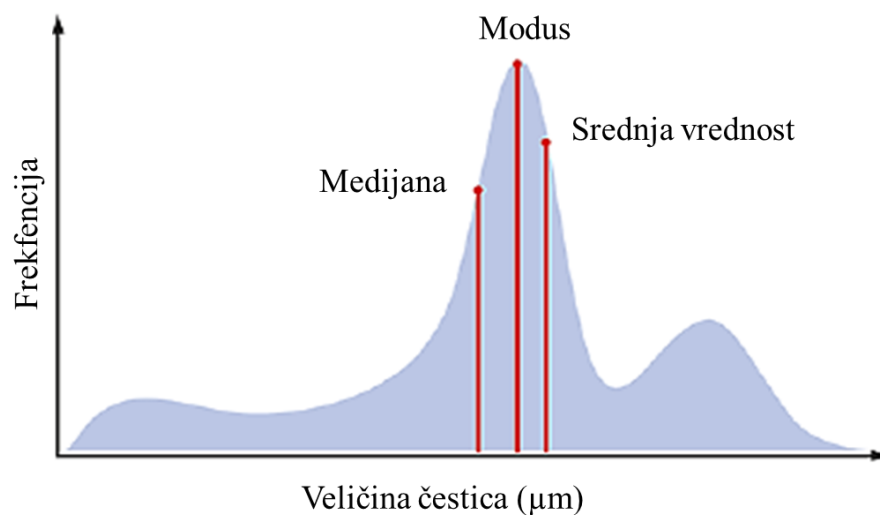
Postoje mnogobrojni parametri za opis raspodele veličine čestica koji zavise od načina na koji su podaci sakupljeni i analizirani.

☞ Medijana: Vrednost medijane je definisana kao vrednost gde je polovina populacije iznad ove tačke, a polovina se nalazi ispod ove tačke. Kod raspodele veličine čestica medijana se naziva D50. Kod zapreminske raspodele većine čestica, medijana se označava D_{v50} (ili $D_{v0.5}$) i predstavlja maksimalnu vrednost dijametra čestice ispod koje je 50% zapremine uzorka. D_{n50} je vrednost medijane kod numeričke raspodele, gde 50% broja čestica uzorka ima manju veličinu dijametra. D_s50 se koristi kao oznaka medijane za površinske raspodele, gde ova vrednost deli površinu svih čestica uzorka na polovinu. Primenom tehnike difrakcije laserske svetlosti se zapravo određuje zapreminska raspodela veličine čestica prema njihovoj zapremini, gde vrednosti D50 koje se navode predstavljaju medijanu zapremine čestica, te se D50 obično odnosi na D_{v50} . Pored medijane, navode se i parametri $D_{v0.1}$ i $D_{v0.9}$. Vrednost $D_{v0.1}$ (D_{v10} ili D10) predstavlja vrednost gde je 10 procenata svih čestica uzorka manje veličine, a 90 procenata veće veličine. Vrednost $D_{v0.9}$ (D_{v90} ili D90) predstavlja vrednost gde je 90 procenata svih čestica uzorka manje veličine a 10 procenata veće veličine. Raspodela veličine čestica se može grafički prikazati pomoću krive kumulativne raspodele u odnosu na procentualnu zapreminu uzorka (Slika 2).



Slika 2. Primer volumenskih procenata prikazanih na kumulativnom grafiku (preuzeto i prilagođeno iz Caves, 2016)

- ☞ Modus: Modus predstavlja pik frekvencije raspodele odnosno veličinu (ili opseg veličine) čestica koja se najčešće nalazi u raspodeli. Modus nužno ne govori da li je vrednost zasnovana na zapremini, površini ili broju. Nije često u upotrebi.
- ☞ Srednja vrednost: Srednja vrednost označava aritmetičku sredinu veličine čestica, odnosno predstavlja sumu svih veličina čestica podeljenu s ukupnim brojem čestica. Može se označiti i kao $D[1,0]$. Za ne-simetrične raspodele srednja vrednost, medijana i modus su tri različita broja (Slika 3).



Slika 3. Ilustracija medijane, modusa i srednje vrednosti raspodele veličine čestica (preuzeto i prilagođeno iz Caves, 2016)

- ☞ Srednja vrednost površine ili $D[3,2]$: Srednja vrednost površine (Sauterov srednji dijametar) se najčešće koristi u upotrebi kada je specifična površina čestica od presudnog značaja, kao npr. u studiji bioraspoloživosti, reaktivnosti i brzine rastvaranja. Ovaj parametar je najosetljiviji na prisustvo sitnih čestica u raspodeli veličine i izračunava se pomoću sledeće jednačine:

$$D[3,2] = \frac{\sum D_i^3 V_i}{\sum D_i^2 V_i} \quad (1)$$

gde je D_i geometrijska srednja vrednost dijametra, a V_i relativna zapremina u klasi i , gde klasa predstavlja skup čestica sa istom dimenzijom dijametra, odnosno istom zapreminom.

Specifična površina (m^2/kg ili m^2/g) je ukupna površina svih čestica podeljena sa ukupnom masom čestica i računa se pomoću sledeće jednačine:

$$SSA = \frac{6 \sum \frac{V_i}{D_i}}{\sum m_i} = \frac{6 \sum \frac{V_i}{D_i}}{p \sum V_i} = \frac{6}{pD[3,2]} \quad (2)$$

gde je p je gustina čestice.

- ☞ Srednja vrednost zapremine ili $D[4,3]$: Srednja vrednost zapremine (De Brukerov srednji dijametar) odlikava prosečnu vrednost zapremine čestica koje čine uzorak. Ovaj parameter je najosetljiviji na prisustvo velikih čestica u uzorku i izračunava se pomoću sledeće jednačine:

$$D[4,3] = \frac{\sum D_{iv}^4}{\sum D_{iv}^3} \quad (3)$$

- ☞ Raspon: Širina raspodele veličine čestica može biti utvrđena korišćenjem parametra raspon. Računa se pomoću donje i gornje frakcije kumulativne veličine čestica i medijane:

$$Raspon = \frac{D_{v90} - D_{v10}}{D_{v50}} \quad (4)$$

1.2.2. Tehnike za određivanje veličine čestica

Prilikom odabira tehnike za karakterizaciju veličine čestica, brojni kriterijumi se moraju uzeti u obzir, kao što su:

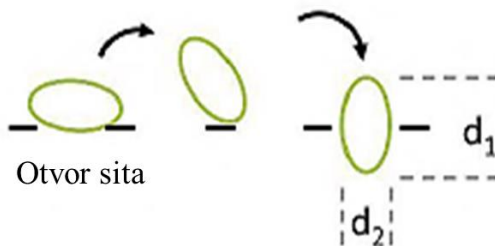
- cilj merenja (apsolutna vrednost veličine čestica ili praćenje promene raspodele veličine čestica),
- raspon veličine čestica,
- brzina merenja,
- rezolucija merenja,
- način uzorkovanja i veličina uzorka (sa statističkim značajem)
- stanje uzorka (tečno ili čvrsto),
- resursi.

Za potrebe razvoja čvrstih farmaceutskih oblika za peroralnu primenu, najadekvatnije metode za određivanje veličine čestica su sitana analiza, mikroskopska analiza, automatizovano snimanje i laserska difrakcija.

1.2.2.1. Sitana analiza

Najlakši način određivanja raspodele veličine čestica je sitana analiza, pri čemu se čestice praška različite veličine razdvajaju korišćenjem sita sa različitom veličinom otvora (Malvern, 2016b). Iako je ovo veoma stara tehnika, njena prednost je da je jeftina i može se efikasno koristiti za uzorke sa krupnijim česticama. Moguće je izvršiti njenu kalibraciju korišćenjem kalibracionog praška (Allen, 1997) (kalibracionih staklenih mikrosferičnih čestica) (Wikipedia, 2019). Neki od nedostataka ove tehnike su (Licht, 1976):

- ← merenje suvog praška čestica veličine manje od $38\ \mu\text{m}$ je veoma teško za eksperimentalno sprovođenje, a rezultati nisu reproducibilni;
- ← komplikovana analiza kohezivnog ili aglomerisanog materijala;
- ← vreme i način izvođenja merenja moraju biti strogo standardizovani (Allen, 1997);
- ← nije precizna za čestice koje nisu sfernog oblika (Slika 4). Vibracije koje se primenjuju prilikom sitane analize uzrokuju da se čestice optimalno orijentišu u položaj koji im omogućava da prođu kroz otvor sita, tj. položaj koji otkriva manju dimenziju čestice;



Slika 4. Orijehtacija ne-sferične čestice tokom vibracija sitane analize (preuzeto i prilagođeno iz Innopharmalabs, 2019)

- ← tolerancija ili varijacija veličine sita. Sita su obično standardizovana po veličini mesh-a (što predstavlja broj žica po linearnoj jedinici) ili po veličini otvora sita izražena u mm ili μm (što predstavlja dužinu kod kvadratnih ili prečnik kod kružnih otvora sita). Sita obično imaju toleranciju od $\pm 2 \mu\text{m}$ (ISO, 2004a; ISO, 2013, ISO, 1990)

1.2.2.2. Mikroskopske metode

Mikroskopske metode određivanja veličine čestica su relativno jeftine i omogućavaju direktno sagledavanje oblika čestica i detekcije aglomerata. Moguće je analizirati samo relativno mali broj čestica, stoga postoji realna opasnost od nereprezentativnog uzorkovanja. Elektronska mikroskopija je metoda koja ima složenu proceduru za pripremu uzorka i zahteva dosta vremena i angažovanja od strane operatera. Iako je mikroskopija, naročito skenirajuća elektronska mikroskopija (SEM), esencijalna tehnika za analizu veličine čestica, sama po sebi nije veoma pouzdana zbog velikih statističkih grešaka i subjektivnosti povezane sa preferencijalnom orijentacijom i aglomeracijom čestica. Ona bi trebalo da se uvek koristi u kombinaciji sa drugim tehnikama (Chow, 2007).

1.2.2.3. Automatizovano snimanje

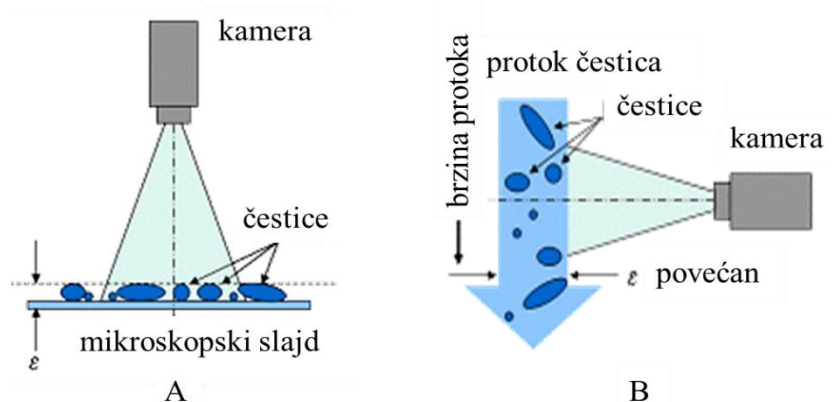
Automatizovano snimanje je direktna tehnika visoke rezolucije za karakterizaciju čestica od oko $1 \mu\text{m}$ do nekoliko milimetara. Pojedinačne slike raspršenih uzoraka se analiziraju u cilju određivanja veličine, oblika i drugih fizičkih osobina čestica. Statistički reprezentativne raspodele veličine čestica mogu biti dobijene merenjem na desetine do stotine hiljada čestica po merenju. Ova metoda se uobičajeno koristi za:

- merenje oblika čestica;
- detekciju i određivanje udela aglomerata, prevelikih čestica i čestica nečistoća;
- merenje veličine ne-sfernih čestica, kao što su kristali u obliku iglica;
- validaciju merenja veličine čestica (npr. difrakcija laserske svetlosti).

Preciznost merenja je u korelaciji sa brojem analiziranih slika čestica. Disperzija uzorka je presudan korak za dobijanje pouzdanih rezultata. Cilj disperzije uzorka je prostorno

odvajanje pojedinačnih čestica i aglomerata u vidnom polju. U zavisnosti od vrste uzorka raspoložive su različite metode pripreme uzorka. Metode automatizovane disperzije su poželjne da bi se izbegla varijabilnost koja potiče od operatera.

Automatizovano snimanje se deli na statičke i dinamičke metode (Slika 5).



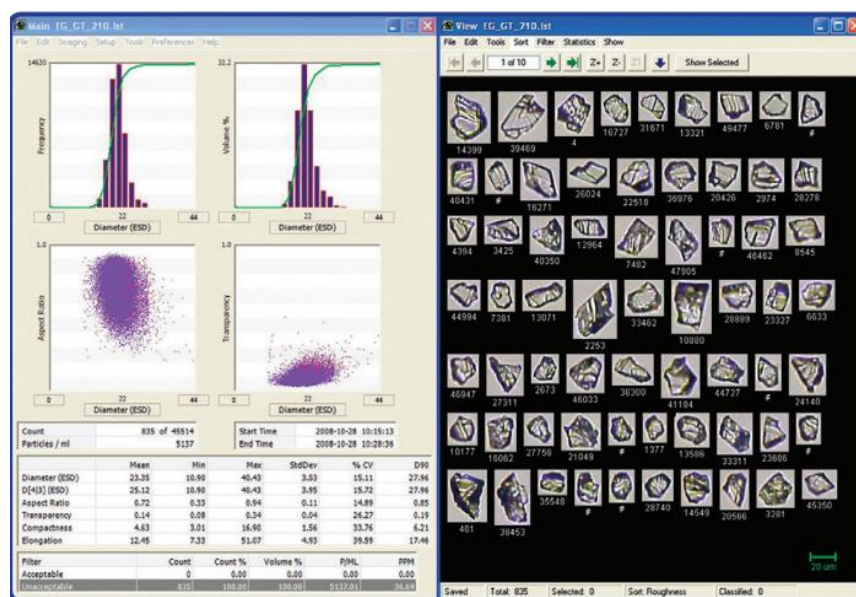
Slika 5. Postavka A. statičke i B. dinamičke analize snimanja za karakterizaciju čestica (preuzeto i prilagođeno iz Roy, 2019)

Statički sistemi za snimanje zahtevaju stacionarni dispergovani uzorak na ravnoj površini, kao što je mikroskopski slajd, staklena ploča ili filter membrana. Metoda je dobro uspostavljena i standardizovana (ISO, 2004b), ali može da obradi samo male količine podataka. Čestice koje se preklapaju moraju biti odvojene vremenski zahtevnim softverskim algoritmima. S druge strane, mala veličina uzorka stvara veliki problem sa aspekta uzorkovanja, što rezultira vrlo niskom statističkom relevantnošću podataka. Komercijalni sistemi smanjuju ove nedostatke upotrebom velikih mikroskopskih slajdova i taloženjem čestica preko disperzione komore.

Dinamički sistemi za snimanje koriste protočnu optičku ćeliju kroz koju uzorak prolazi tokom merenja. Ovakav sistem omogućava analizu veće količine uzorka. Čestice pokazuju proizvoljnu orijentaciju i broj preklapajućih čestica je smanjen. Dinamički instrumenti za snimanje mogu funkcionisati po principu refleksije ili transmisije, koristeći vlažnu disperziju ili slobodni pad čestica (za uzorak u suvom stanju), snimajući pomoću fotoaparata sa matricom ili linijskim skeniranjem. Sistemi slobodnog pada su ograničeni na dobro protočne

materijale. Sistemi sa vlažnom disperzijom mogu meriti samo malu količinu uzorka. Ovaj tip instrumenata je stardizovan prema ISO13322-2 (ISO, 2006). Kako se u uređajima koji su trenutno dostupni za snimanje koristi svetlost vidljivog spektra, opseg veličine čestica je ograničen na najmanju vrednost od oko 1 μm .

Instrumenti koji se koriste za analizu automatizovanim snimanjem imaju sposobnost merenja oblika i veličine svake čestice. U najnaprednijim instrumentima, grafičkim prikazima i klasifikacijom podataka, softverske opcije osiguravaju prikazivanje relevantnih podataka na jednostavan i vizuelan način (Slika 6), što dodatno pruža kvalitativnu verifikaciju kvantitativnih rezultata.

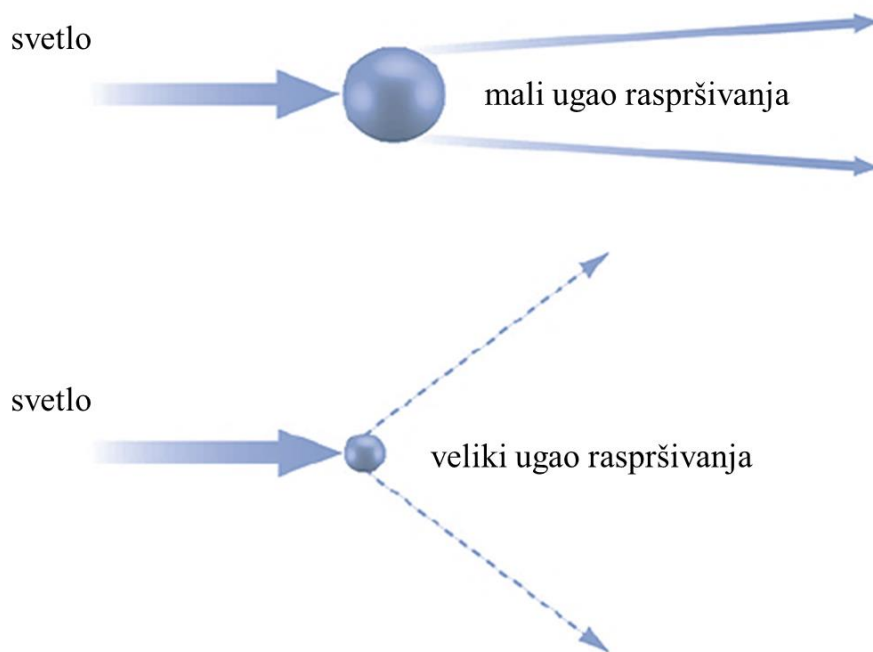


Slika 6. Korišćenje softverskih alata u prikazivanju klasifikacije uzorka po veličini i obliku. Primer rezultata sa FlowCam dinamičkog analiziranja čestica (preuzeto i prilagođeno iz Brown, 2014)

1.2.2.4. Laserska difrakcija

Laserska difrakcija je metoda izbora za karakterizaciju čestica i kontrolu kvaliteta proizvoda u mnogim industrijama (Jones, 2003). Laserska difrakcija meri raspodelu veličine čestica merenjem ugaone varijacije u intenzitetu raspršene svetlosti dok laserski zrak prolazi kroz uzorak čestica dispergovan u vazduhu ili tečnosti. Ovaj metod merenja se oslanja na

činjenicu da je ugao difrakcije obrnuto proporcionalan veličini čestica (Malvern, 2016a). Velike čestice raspršuju svetlost pod malim uglovima u odnosu na laserski snop, dok male čestice raspršuju svetlost pod velikim uglovima, kao što je prikazano na slici 7. Podaci o intenzitetu ugaonog raspršivanja se zatim analiziraju da bi se izračunala veličina čestice koja je odgovorna za stvaranje obrasca rasipanja, koristeći Mi-ovu teoriju rasipanja svetlosti. Veličina čestica je prikazana kroz zapreminu, ekvivalentna sfernom obliku čestica. Šema rasipanja svetlosti od strane nesferičnih čestica je veoma složena i varira kao funkcija ugla rasipanja, veličine čestica, oblika čestica i kompleksnog indeksa prelamanja svetlosti.



Slika 7. Zavisnost veličine čestice i ugla raspršivanja svetlosti (preuzeto i prilagođeno iz Global-diamond, 2019)

Primena ove metode podrazumeva nekoliko pretpostavki:

- čestice moraju biti veće od talasne dužine svetlosti (npr. 25 μm pri korišćenju helijum-neonske svetlosti),
- sve čestice bez obzira na veličinu rasejavaju svetlost sa istom efikasnošću,
- čestice su neprozirne i ne emituju svetlost.

Instrumenti koji koriste u ovoj oblasti su razvijeni tokom proteklih dvadesetak godina.

Generalno, instrument za merenje laserske difrakcije se sastoji od:

- lasera kao izvora koherentne intenzivne svetlosti sa fiksnom talasnom dužinom. Helijum-neonski gasni laseri ($\lambda = 0,63 \mu\text{m}$) se najčešće koriste jer nude najbolju stabilnost uzorka (posebno u pogledu temperature). Pojedini instrumenti imaju mogućnost merenja rasipanja svetlosti na više talasnih dužina, što omogućava proširenje dinamičkog opsega merenja (Smith i Murdie, 2006);
- pogodnog detektora. Obično je to deo fotosenzitivnog silikona sa brojnim pojedinačnim detektorima. Optimalni broj detektora je 16 do 32. Veći broj detektora ne znači i bolju rezoluciju;
- načina prolaska uzorka kroz laserski zrak. Npr. moguće je izmeriti veličinu čestica aerosola jednostavnim raspršivanjem aerosola direktno kroz snop svetlosti. Suvi prašak se može raspršiti kroz snop svetlosti pod pritiskom gasa. Čestice u suspenziji mogu se meriti recirkulacijom uzorka ispred laserskog zraka.

Prednosti ove metode su visoka preciznost i reproduktivnost. Mogu se meriti uzorci veličine 4 – 10 g, gde se celokupni uzorak analizira prolaskom kroz zrak svetlosti. Ova metoda je nedestruktivna tako da je uzorak sačuvan netaknut. Rezultati analize, izraženi kao volumenska raspodela, dobijaju se brzo (za manje od minute). Posebna prednost ove metode je da ona omogućuje kontinuirano merenje što se može iskoristiti za analizu procesnih tokova.

1.3. VLAŽNA GRANULACIJA

Proces vlažne granulacije je najstarija i najkonvencionalnija metoda proizvodnje tableta (Bielin, 1989). Iako predstavlja dugotrajan i skup proces, i dalje je veoma zastupljena u farmaceutskoj industriji zbog svoje fleksibilnosti i robusnosti. Vlažna granulacija, koja se može nazvati i aglomeracija, je definisana kao proces uveličavanja veličine primarnih čestica u veće aglomerate, semi-reverzibilne ili trajne agregate (Zhou i sar., 2016), gde se početne čestice više ne mogu razaznati. Proces vlažne granulacije se sastoji od nekoliko koraka. Početni korak podrazumeva dodavanje tečnosti, koja može ili ne mora da sadrži sredstvo za vezivanje, različitim metodama u smesu praška (Lachman i sar., 1976). Kreirani vlažni aglomerati se zatim suše. Suv granulat se zatim sита ili prolazi kroz proces mlevenja što predstavlja poslednji korak u procesu vlažne granulacije. Granulat dobijen nakon procesa sušenja se dodatno meša sa ekstragranularnim ekscipijensima i tabletira.

Za razliku od vlažne granulacije, proces direktne kompresije uključuje samo proces suvog mešanja. Proces direktne kompresije zavisi prvenstveno od sposobnosti vezivanja čestica materijala koji su deo formulacije. Prednosti vlažne granulacije u odnosu na proces direktne kompresije su (Agrawal i Naveen, 2011):

- ↑ povećava kohezivnost i kompresibilnost praška;
- ↑ povećava gustinu mešavine praškova;
- ↑ vlažna granulacija je metoda izbora za lekovite supstance čiji je sadržaj u preparatu u visokoj dozi i koje imaju lošu protočnost i/ili kompresibilnost. U ovim slučajevima, koncentracija sredstva za vezivanje u formulaciji koja je potrebna da se dobije adekvatna kompresibilnost i protočnost granulata je mnogo manja nego koncentracija sredstva za vezivanje koja bi bila potrebna za proizvodnju tableta metodom direktne kompresije;
- ↑ veliki broj individualnih praškova može biti modifikovan zajedno u jednoj proizvodnoj šarži. Ova modifikacija se odnosi na njihove individualne fizičke karakteristike i primenjuje se u cilju olakšanja procesa tabletiranja;

- ↑ pogodna za rukovanje praškom koji sadrži veliki udeo jako malih, finih čestica, bez stvaranja velike količine prašine, kontaminacije vazduha i izlaganja operatera česticama praška;
- ↑ sprečava segregaciju komponenti i omogućava izradu homogene mešavine praškova tokom obrade, prenosa i rukovanja. Sastav svake granule postaje fiksiran i ostaje isti kao i smeša praškova u vreme kvašenja.

Najveći nedostaci procesa vlažne granulacije uključuju:

- ↓ veliki broj proizvodnih koraka,
- ↓ veliki broj proizvodne opreme,
- ↓ veliki proizvodni proctor,
- ↓ proizvodni proces je intenzivan u smislu rada i energije koje treba uložiti,
- ↓ proces traje dugo, naročito koraci sušenja i mlevenja,
- ↓ mogućnost gubitaka materijala zbog prenosa proizvoda iz jedne jedinice u drugu,
- ↓ pojačavanje interakcije između inkompatibilnih sastojaka u formulaciji,
- ↓ premešanost vlažnog granulata dovodi do nekontrolisanog rasta aglomerata i formiranja čvrstih aglomerata koje se ne mogu razbiti na manje aglomerate.

Vlažna granulacija ima i određena ograničenja, kao što je usporena raspadljivost tableta i brzina rastvaranja lekovite supstance iz unutrašnjosti granula.

1.3.1. Mehanizam procesa vlažne granulacije

Fenomeni do kojih dolazi prilikom dodavanja rastvora za granulaciju masi praška opisani su još odavno u literaturi (Newitt, 1958). Razumevanje različitih mehanizama je proširivano tokom godina, a u najnovijim studijama, procesi obrazovanja granula su objedinjeni i objašnjeni pomoću tri koraka (Iveson i sar., 2001) (Slika 8):

1. Kvašenje i obrazovanje jezgra

U ovom koraku dodato sredstvo za vezivanje oblaže pojedinačne čestice praška, što uzrokuje njihovo povezivanje i formiranje aglomerata koji se nazivaju granule.

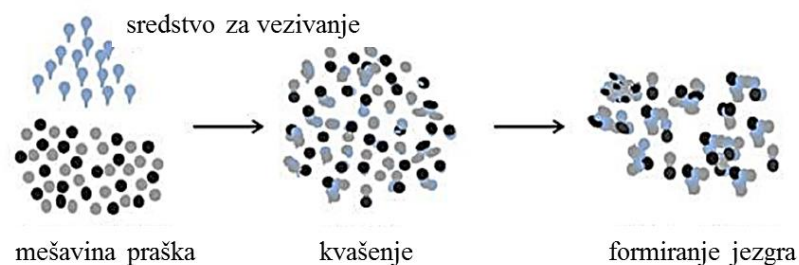
2. Konsolidacija i rast

Obrazovani početni aglomerati se sudaraju sa drugim aglomeratima, sa česticama praška i sa delovima opreme. U ovom koraku dolazi do kompakcije aglomerata i rasta granula.

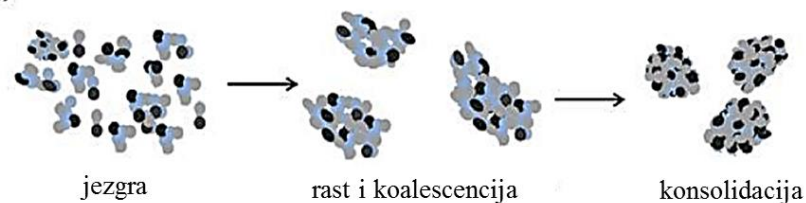
3. Lomljenje i krunjenje

Lomljenje i krunjenje granula se dešava zbog udara, habanja ili zbijanja granula (vlažnih ili suvih), tokom procesa granulacije, sušenja, mlevenja ili kompresije.

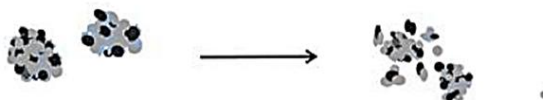
1. Kvašenje i obrazovanje jezgra



2. Konsolidacija i rad



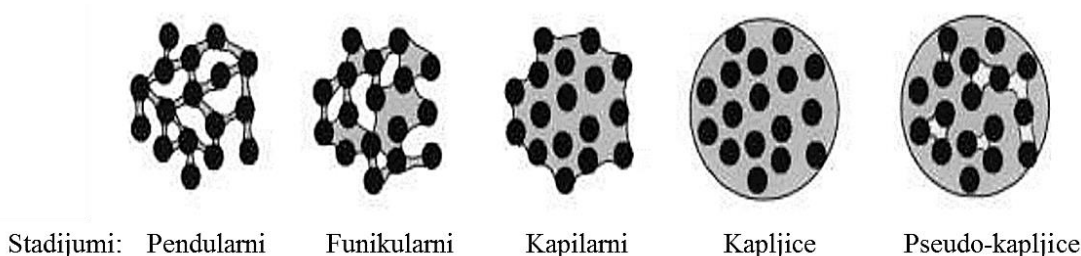
3. Lomljenje i krunjenje



Slika 8. Mehanizam obrazovanja granula tokom procesa vlažne granulacije (preuzeto i prilagođeno iz Thapa i sar., 2018)

1.3.1.1. Vlaženje i obrazovanje jezgra

U literaturi su opisana četiri stadijuma rasta granula: pendularni, funikularni, kapilarni stadijum i stadijum kapljice. Navedeni stadijumi su prikazani shematski na slici 9. Tokom početne faze dodavanja rastvora za granulaciju masi praška, na površini praška se obrazuje tečni film. Na mestu kontakta se zatim grade diskretni tečni mostovi. Ovaj stadijum se naziva pendularni stadijum. Tečni mostovi uzrokuju pojavu kapilarnih sila i sila površinskog napona tečnosti koje ispoljavaju kohezivno delovanje između čestica. Privlačne intermolekularne sile, kao što su Van der Valsove i elektrostatičke sile, takođe igraju značajnu ulogu u početnom rastu granula. U ovom stadijumu vazduh je još uvek prisutan između čestica. Kako se sadržaj tečnosti povećava, zapremina vazduha se smanjuje i praznine između čestica se popunjavaju. Ovaj stadijum se naziva funikularni stadijum. Kapilarni pritisak i međufazne sile na površini granula drže čestice zajedno. U kapilarnom stadijumu, granule postižu svoju maksimalnu čvrstinu. Dodatno dodavanje tečnosti, formira čvrste čestice, potpuno okružene tečnošću, gde su pore i prostor između čestica u potpunosti popunjeni. Ovaj stadijum se naziva stadijum kapljice. Tokom ovog stadijuma sistem se sastoji samo od dve faze, dispergovane čvrste i tečne faze. Tečnost se uklanja procesom sušenja, nakon čega se granule još uvek drže zajedno različitim mehanizmima vezivanja. Jork i Rov (York i Rowe, 1994) su uveli novi stadijum koji je nazvan stadijum pseudo-kapljice. Do ovog stadijuma može doći kada se nepopunjene praznine ispunjene vazduhom nađu unutar granule. Ova pojava se najčešće dešava u sistemima koji nisu dovoljno vlažni.



Slika 9. Stadijumi rasta granule (preuzeto i prilagođeno iz Yadav i sar., 2010)

Brzina obrazovanja jezgra granula je regulisana sledećim parametrima:

- dinamika vlaženja (Knight i sar., 1998),
- kinetika prodiranja kapljica (Hapgood i sar., 2002),
- parametri koji utiču na mešanje praška (Litster i sar., 2001),
- viskozitet rastvora za granulaciju (Ennis i sar., 1990; Ennis i sar., 1991; Zhou i sar., 2016).

Atomizacija tečnosti za granulaciju zajedno sa visokom brzinom mešača doprinose stvaranju najoptimalnije raspodele veličine čestica (Knight i sar., 1998). Protok i brzina dopremanja tečnosti za granulaciju takođe utiče na raspodelu veličine čestica (Mort i Tardos, 1999). Povećavaje brzine protoka dovodi do povećanja srednje vrednosti veličine granula. Međutim, opseg ovog efekta je teško utvrditi zato što je promena u brzini protoka obično povezana sa promenama u raspodeli veličine kapljica.

Veličina, oblik i pozicija sprejne zone mogu uticati na raspodelu tečnosti za granulaciju (Aulton, 1981). Veličina sprejne zone, odnosno zone obrazovanja jezgra (Iveson i sar., 2001) zavisi od pozicije i ugla mlaznice za raspršivanje. Veliki ugao raspršivanja i visoko postavljena mlaznica mogu povećati oblast koja je izložena tečnosti za granulaciju što smanjuje mogućnost koalescencije između kapljica i dovodi do smanjivanja veličine jezgra koja se formiraju. Nekoliko rađenih studija potvrđuju da visoko postavljena mlaznica dovodi do smanjenja prosečne veličine čestica granulata (Davies i Gloor Jr, 1971; Rankell i sar., 1964). Druga istraživanja pokazuju da raspodela veličine čestica postaje uža sa povećavanjem visine na kojoj se nalazi mlaznica, ali bez promene u srednjoj veličini čestica (Schaefer i Worts, 1977). Ove varijacije pokazuju snažnu zavisnost parametara za karakterizaciju veličine čestica od postavke i montaže proizvodne opreme (Aulton, 1981).

1.3.1.2. Konsolidacija i rast

Dok se granule sudaraju sa drugim granulama i udaraju po površini proizvodne opreme, njihova veličina i poroznost se smanjuju, a zarobljeni vazduh i tečnost za granulaciju se istiskuju na površinu granula.

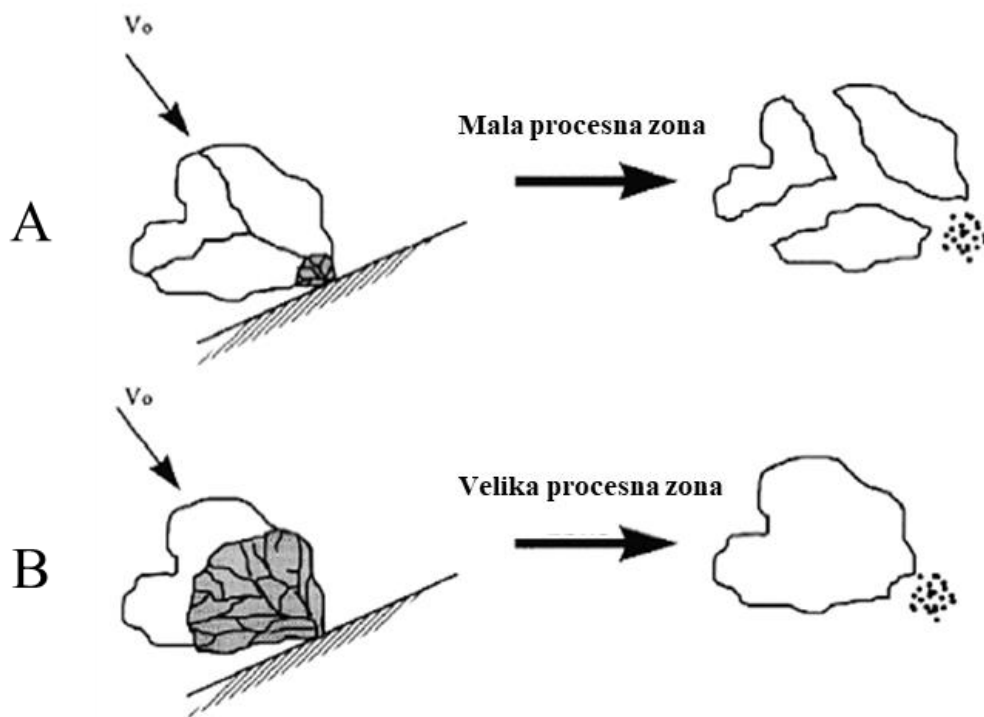
Čvrstina granula zavisi od njihove poroznosti. Smanjenje poroznosti dovodi do smanjenja broja deformacija koje se javljaju prilikom sudara dve granule i smanjuje verovatnoću njihove koalescencije. Sa druge strane, koalescencija povećava zasićenost pora granula, plastičnost granula (Holm i sar., 1985) i raspoloživost tečnosti na površini granula. Ako granule postanu potpuno zasićene, često sudaranje granula može doprineti njihovoj koalescenciji (Wynnyckyj, 1993). Dakle, krajnji efekat konsolidacije na rast granula je neizvestan i u velikoj meri zavisi od svojstva sastojaka formulacije, naročito vezivnog sredstva.

1.3.1.3. Lomljenje i krunjenje

Iako je proces vlažne granulacije po definiciji uveličavanje veličine čestica, lomljenje i krunjenje su neizbežni procesi koji dovode do smanjenja veličine čestica. Ovi procesi dodatno otežavaju kontrolu veličine čestica krajnjeg produkta granulacije. Lomljenje granula se odigrava na dva nivoa. Prvi nivo je lomljenje vlažnih granula u mešalici-granulatoru a drugi nivo je lomljenje suvih granula u sušilici, tokom mlevenju i pri daljem rukovanju.

U određivanju mehanizma loma granula, veliku ulogu igra oblast ili zona granule gde se lomljenje ili krunjenje odigrava. Aglomerati sa malim zonama (zonama gde se odvija lomljenje i krunjenje), u poređenju sa veličinom aglomerata, se lome mehanizmom krtog loma na manje fragmente (Kendall, 1978; Puttick, 1980). Ovaj mehanizam se naziva fragmentacija ili frakcija. Kod aglomerata gde je procesna zona reda veličine granule mehanizam lomljenja je krunjenje, erozija ili osipanje. Ovaj mehanizam proizvodi sitne čestice praha koje nastaju zbog mikropukotina u granuli koje se difuzno šire (Slika 10).

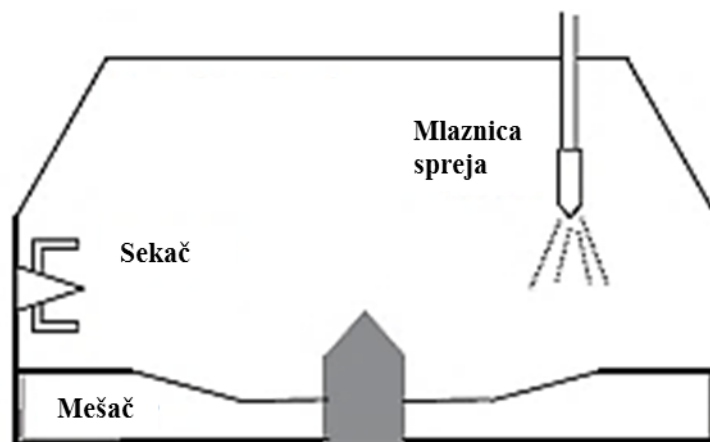
Proces lomljenja je zavisan od jačine granula. Jačina granula se definiše kao otpor materijala protiv trajne deformacije i loma.



Slika 10. Shematski prikaz lomljenja mehanizmom A. frakcije i B. erozije, u zavisnosti od veličine procesne zone (preuzeto i prilagođeno iz Iveson i sar., 2001)

1.3.2. Visoko-smicajna vlažna granulacija

Za proces vlažne granulacije mogu se koristiti mnogobrojne tehnike (Shinde i sar., 2014; Verma i sar., 2017). Visoko-smicajna vlažna granulacija je tehnika vlažne granulacije koja je najviše u upotrebi u farmaceutskoj industriji. Bazira se na upotrebi visoko-smicajne mešalice-granulatora (Slika 11), gde se čestice pokreću mešačem koji rotira velikom brzinom (50 – 100 rpm). Ova mešalica takođe ima i sekač koji rotira brzinom od 1000 – 4000 rpm (Parikh, 2016). Primarna funkcija sekača je razbijanje velikih aglomerata na manje fragmente što povećava raspodelu sredstva za vezivanje.



Slika 11. Shema visoko-smicajne mešalice-granulatora (preuzeto i prilagođeno iz Píey i Badawy, 2016)

1.3.3. Procesni koraci u postupku visoko-smicajne vlažne granulacije

Postupak vlažne granulacije korišćenjem visoko-smicajne mešalice-granulatora uključuje sledeće korake (Slika 12):

- prosejavanje praškova,
- suvo mešanje praškova,
- dodatak tečnosti za granulaciju (sa ili bez sredstva za vezivanje),
- granulisanje praška,
- vlažno sitanje granula (aglomeracija),
- sušenje (najčešće se primenjuje u fluid-bed uređaju),
- mlevenje suvih granula.

Granulacija u visoko-smicajnoj mešalici-granulatoru zajedno sa sušenjem granula u fluid-bed uređaju je postupak koji je najzastupljeniji u industrijskoj praksi.



Slika 12. Procesni koraci u postupku visoko-smicajne vlažne granulacije (preuzeto i prilagođeno iz Finex Ltd, 2018; FriendCorporation, 2019; GlattGroup, 2019; GlattGroup, 2018)

1.3.3.1. Procesi koji se odvijaju u mešalici-granulatoru za vreme vlažne granulacije

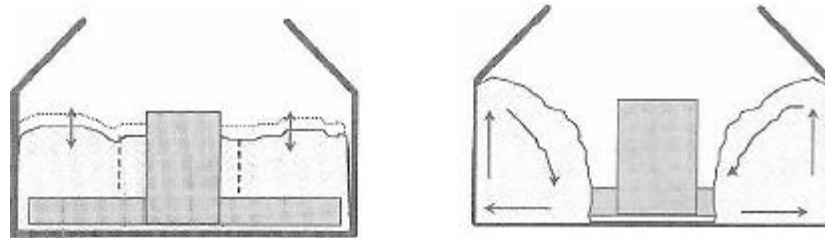
Mešalica-granulator je zatvoren sud koji sadrži mešalicu, sekač i otvor za uvođenje sredstva za granulaciju (Slika 13). Mešalica može biti stiardnog oblika (Slika 13.A) ili M8 dizajna (Slika 13.B) sa unapređenim karakteristikama mešanja. Sekač može biti u obliku slova U (Slika 13.A) ili sa višestrukim oštricama (Slika 13.C) čiji dizajn poboljšava disperziju rastvora za granulaciju.



Slika 13. Primeri dizajna mešalice i sekača koji se koriste kod visoko-smicajne mešalice: A. stiardni oblik mešača sa sekačem u obliku slova U; B. M8 dizajn mešača; C. sekač sa višestrukim oštricama (preuzeto i prilagođeno iz Yadav i sar., 2010)

Dizajn mešača i sekača imaj značajan uticaj na karakteristike granulacije. Konstrukcija i položaj mešača i sekača u mešalici-granulatoru može da utiče na mešanje praška, raspodelu rastvora za granulaciju i brzinu procesa granulacije. Ovi parametri značajno utiču na attribute granula (Briens i Logan, 2011). Potvrđeno je da povećana debljina i broj oštrica mešača poboljšava mešanje praška (Kumaresan i Joshi, 2006). U slučaju mešača sa dve oštrice brzina mešača nije uticala na rast granula, dok u slučaju mešača sa tri oštrice, brzina mešača je imala značajan uticaj na rast granula (Börner i sar., 2016). Takođe je pokazano da promena dizajna mešača utiče na homogenost granula (Mirza i sar., 2015) i ima značajan uticaj prilikom transfera tehnologije procesa visoko-smicajne vlažne granulacije (Campbell i sar., 2011).

Kretanje mešavine praškova unutar mešalice-granulatora zavisi od brzine mešača. Pri niskoj brzini mešača, prašak se kreće kratkim horizontalnim pokretima, dok pri velikog brzini mešača, prašak je podvrgnut rotacionim pokretima (Slika 14) (Yadav i sar., 2010).



Slika 14. Režim kretanja mešavine praškova u mešalici-granulatoru: A. pri niskim i B. pri visokim brzinama mešača (preuzeto i prilagođeno iz Litster i Ennis, 2013)

Procesi koji se odvijaju unutar mešalice-granulatora za vreme vlažne granulacije su prikazani na slici 15.



Prenos praška u mešalicu-granulator

Suvo mešanje praška

Dodavanje rastvora
za granulaciju

Granulacija

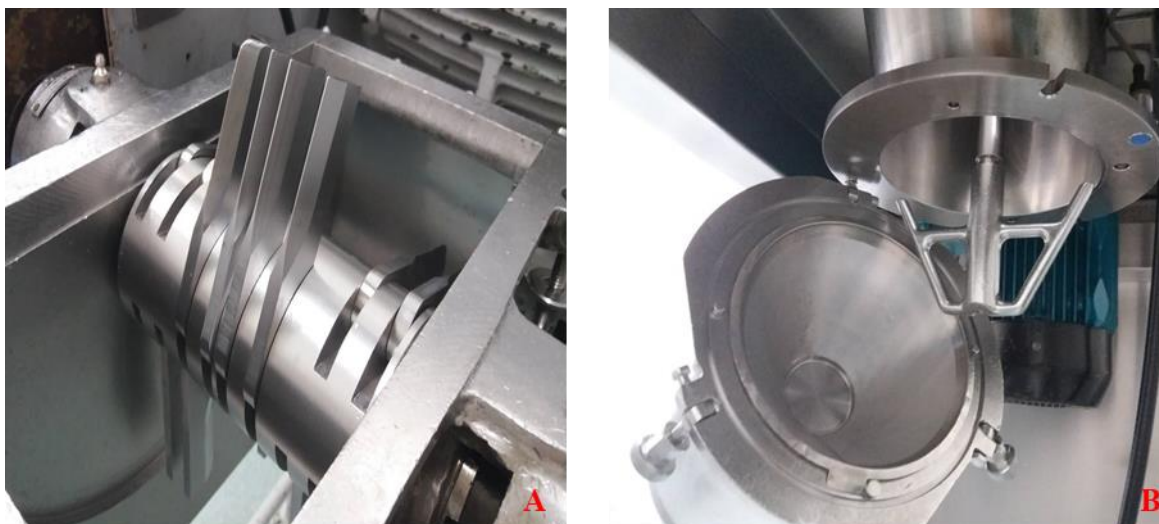
Slika 15. Procesi koji se odvijaju unutar visoko-smicajnog granulatora-mešalice za vreme procesa vlažne granulacije (preuzeto i prilagođeno iz GlattGroup, 2018)

1.3.3.2. Mlevenje suvih granula

Mlevenje suvih granula je završni korak u procesu vlažne granulacije. Proces mlevenja je presudan za konačnu raspodelu veličine čestica, zbog čega je kontrola ovog procesa jako bitna. Odabirom odgovarajuće veličine otvora sita može se postaviti gornja granica veličine čestica. Neželjena posledica mlevenja je stvaranje veoma sitnog praha.

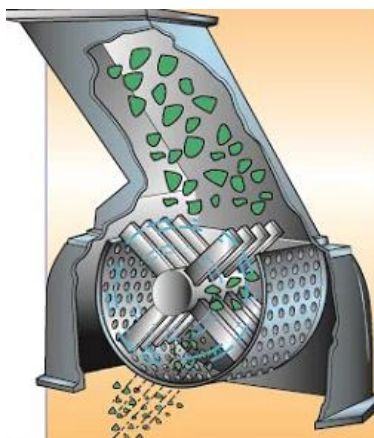
Oblik i veličina završnog proizvoda vlažne granulacije, suvog granulata, zavisi od dizajna i brzine mlina, oblika i veličine oštrice mlina kao i veličine i oblika otvora sita. U zavisnosti od dizajna, oblika i veličine oštrice mlina mehanizmi usitnjavanja mogu biti različiti (sečenje, udar, trenje itd.).

U farmaceutskoj industriji najzastupljeniji modeli mlina su FitzMill® i Comil® (Slika 16).



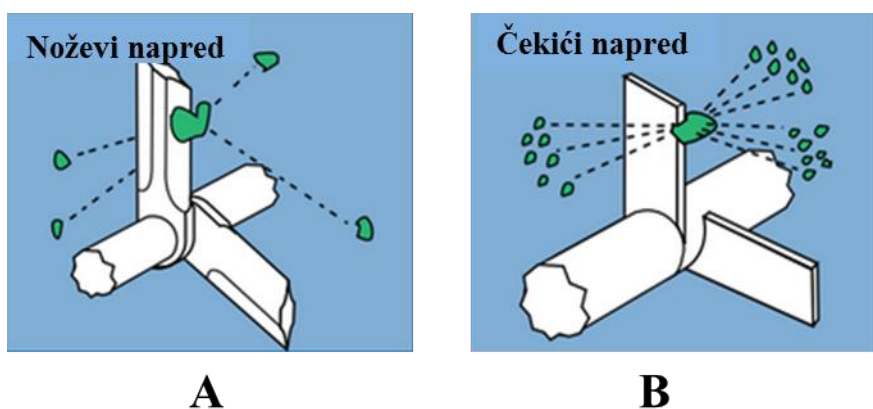
Slika 16. Različiti dizajni mlinova koji se koriste u farmaceutskoj industriji: A. FitzMill®; B. Comil®

Kod mlina FitzMill® granule se direktno ubacuju u komoru za mlevenje kroz levak i uniformnost veličine čestica zavisi od brzine dodavanja granula (Slika 17).



Slika 17. Mehanizam mlevenja kod mlina FitzMill® (preuzeto i prilagođeno iz FitzPatrick, 2019)

Mehanizam za mlevenje se sastoji od nekoliko oštrica koje imaju oštru (koja se naziva "nož") i zatupljenu stranu ("čekić"). Oštrice mogu biti orijentisane "noževi napred" ili "čekići napred". Orijehtacija "noževi napred" (Slika 18.A) ima manju površinu udara što povećava vreme zadržavanja i temperaturu granula u komori za mlevenje. Orijehtacija "čekići napred" (Slika 18.B) proizvodi čestice manje veličine, sa užom raspodelom velične čestica, bez uticaja na temperaturu granula.



Slika 18. Različita orijentacija oštrica kod FitzMill® mlina: A. noževi napred; N. čekići napred (preuzeto i prilagođeno iz FitzPatrick, 2019)

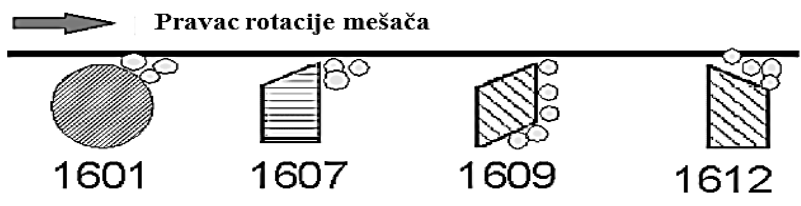
Comil® je mlin koji usitnjava materijal rotirajući ga centrifugalnom silom po unutrašnjoj površini sita, gde se čestice materijala melju kroz interakciju sa sitom prilikom izlaska iz

komore za mlevenje. Materijal se dovodi do konične komore za mlevenje ravnomernom brzinom, što proizvodi čestice uniformne veličine (Schenck i Plank, 2008). Veličina čestica zavisi od brzine mlina, veličine i oblika otvora sita i oblika oštrice mešača. Oblici oštrice mešača prikazani su na slici 19.



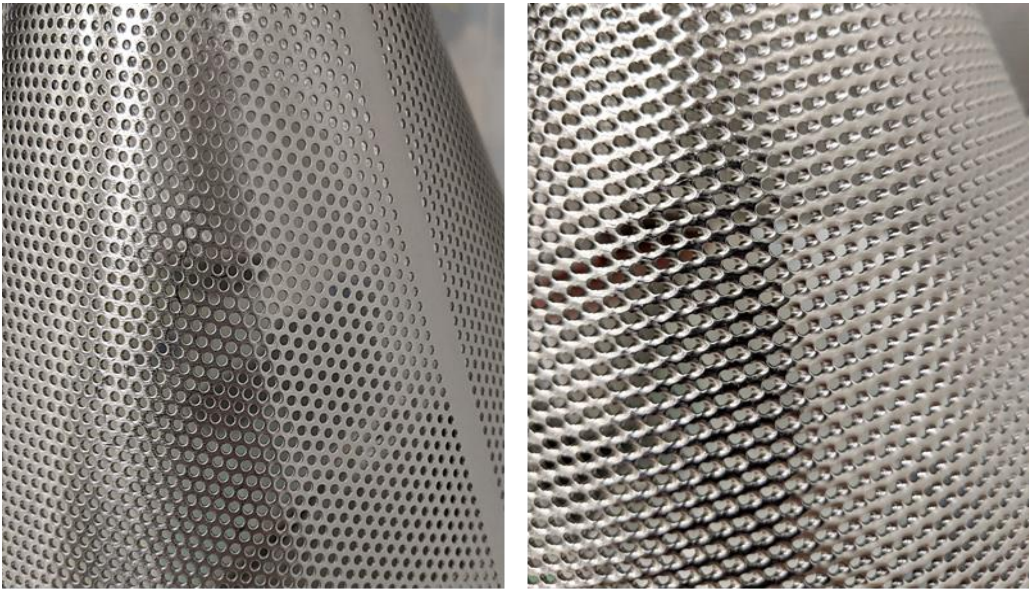
Slika 19. Različiti oblici oštrice mešača Comil® mlina (preuzeto i prilagođeno iz Quadro Comil, 2019)

Oštrica sa oznakom 1601 je okrugla u poprečnom preseku. Ugao koji obrazuje sa sitom je veliki, u poređenju sa ostalim oštricama, tako da je mehanizam mlevenja "guranje" čestica granulata kroz otvore sita. Oštrica sa oznakom 1607 je kockasta u poprečnom preseku. Ugao koji obrazuje sa sitom ima vrednost blisku nuli tako da čestice prolaze kroz otvore sita pod dejstvom centrifugalne sile koju prenosi mešač, a ne toliko pomoću "guranja" od strane oštrice mešača. Oštrica sa oznakom 1609 takođe obrazuje ugao sa sitom čija je vrednost bliska nuli. Ova oštrica ima kose ivice tako da su čestice granulata zadržane malo duže u komori za mlevenje nego kod prethodne dve oštrice. Ova oštrica se koristi kad je potrebno dobiti granule male veličine. Oštrica sa oznakom 1612 ima oblik suprotan obliku oštrice sa oznakom 1607. Ima najveći ugao dodira sa sitom i može "zgrabiti" čestice i izbaciti ih kroz sito snažnije nego oštrica sa oznakom 1601. Koristi se kad je potrebno mlevenje većih količina granulata. Poprečni preseki navedenih oštrica kao i ugao koji se formira sa sitom su prikazani na slici 20.



Slika 20. Poprečni preseki oštrica mešača Comil® mlina (preuzeto i prilagođeno iz Quadro Comil, 2019)

Sita koja se koriste kod Comil® mlina mogu imati različit oblik i veličinu otvora. Sita okruglog oblika otvora (Slika 21.A) se koriste za mlevenje suvih granula i mogu biti veličine od 0,15 mm do 6,35 mm. Sita četvrtastog oblika otvora se koriste za smanjivanje veličine ili disperziju vlažnog materijala u proizvodnji tableta, kao i u prehrambenoj industriji. Sita mogu imati rendasti oblik otvora (Slika 21.B), gde se otvor sita završava oštricom. Sita ovog oblika otvora se koriste za mlevenje tvrdih materijala ili kada je potrebno dobiti granulat sa uskom raspodelom veličine čestica.

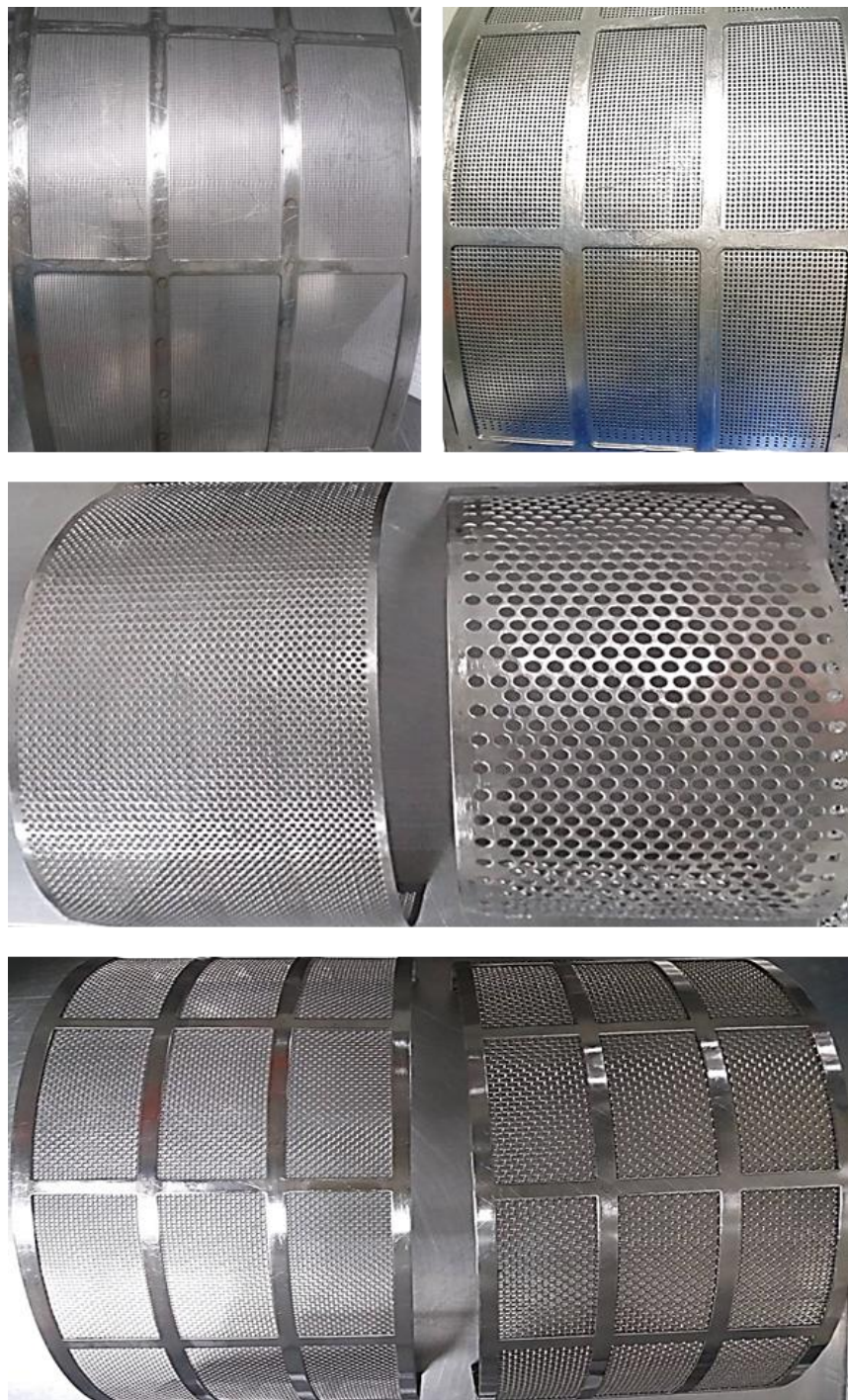


A

B

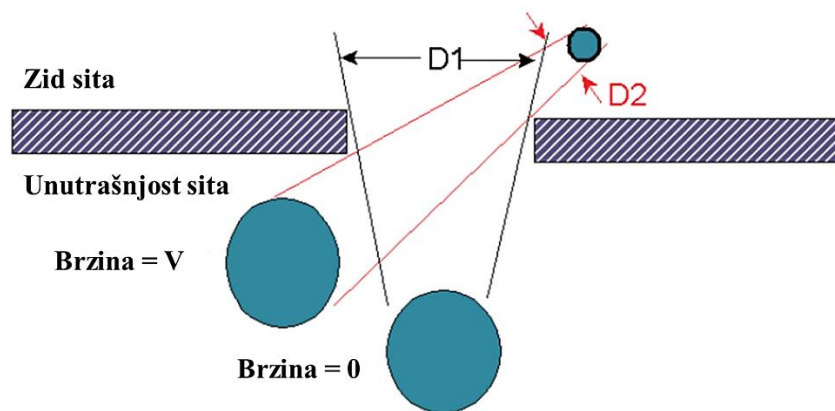
Slika 21. Sita Comil® mlina sa: A. okruglim oblikom otvora; B. rendastim oblikom otvora

Kod mlevenja upotrebom FitzMill® mlina mogu se koristiti sita sa različitom veličinom i oblikom otvora. Neki od primera sita sa okruglim i četvrtastim oblikom otvora, sa i bez rama, prikazani su na slici 22.



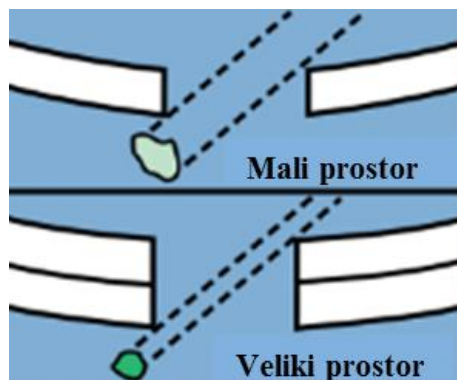
Slika 22. Primeri sita sa različitom veličinom i oblikom otvora, sa i bez rama

Veličina mlevenih granula u velikoj meri zavisi od brzine mlina (Slika 23). Pri brzini mlina koja je veća od nule, čestice koje prolaze kroz otvor sita će uvek biti manje od veličine otvora sita. Povećavanjem brzine mlina, ugao prolaza čestice kroz otvor sita se smanjuje, što dovodi do smanjenja veličine čestice koja izlazi iz mlina.



Slika 23. Zavisnost veličine čestica od njihove brzine u mlinu (preuzeto i prilagođeno iz Quadro Comil, 2019)

Takođe, povećanje neefektivnog prostora između različitih otvora na situ utiče na smanjenje veličine čestica prilikom mlevenja. Da bi se zadržala ista veličina čestica, povećanje neefektivnog prostora između otvora sita bi trebalo da prati i povećanje veličine otvora na situ (Slika 24).



Slika 24. Zavisnost veličine čestica od veličine neefektivnog prostora između otvora sita (preuzeto i prilagođeno iz FitzPatrick, 2019)

1.4. TRANSFER PROIZVODNJE SA LABORATORIJSKOG NA PILOT I KOMERCIJALNI NIVO PROIZVODNJE

Transfer tehnologije predstavlja sistematski proces koji uključuje prenos proizvodnje proizvoda sa nižeg na viši nivo proizvodnje kroz dokumentovano znanje i iskustvo stečeno tokom razvoja formulacije i proizvodnog procesa (Pathak i Thassu, 2010).

Tehnološki transfer vlažne granulacije predstavlja izazov zato što unosi u već složen tehnološki proces dodatne varijabilnosti na geometrijskom, kinetičkom i dinamičkom nivou (Leuenberger i Betz, 2005). U literaturi su opisane dve strategije transfera: transfer baziran na atributima granula i transfer baziran na parametrima procesa.

1.4.1. Transfer tehnologije baziran na atributima kvaliteta granula

Transfer tehnologije baziran na atributima kvaliteta granula ima za cilj očuvanje ciljanih atributa kvaliteta granula tokom transfera. Atributi kvaliteta granula označavaju osobine granulata kao što su raspodela veličine čestica, raspodela veličine pora, kompaktilnost, kompresibilnost, nasipna i tapkana gustina. Ako se odnos između relativne i stvarne gustine, kao atribut kvaliteta granula, održava konstantnim tokom transfera, može obezbediti dobijanje granulata sa sličnom zateznom čvrstinom i sličnom raspodelom veličine čestica (Zinchuk i sar., 2004). S druge strane, pokazano je da će granule sa istom raspodelom veličine čestica ali različitom strukturom pora imati različite kompaktilne sposobnosti (Badawy i sar., 2000b; Piey i sar., 2013). Zbog toga se u studijama za procenu uspeha transfera proizvodnje najčešće koristi poređenje različitih atributa kvaliteta, kao što čvrstina granula (Hassanpour i sar., 2009) ili naspina gustina (He i sar., 2008b). Praćenje samo jednog od atributa kvaliteta granula je nedovoljno i nepouzđano zbog toga što efekti nekih od atributa granula mogu biti u suprotnosti. Tako na primer, smanjena količina sitnih čestica poboljšava protok ali nije povoljna za proces kompakcije. Za uspešan transfer proizvodnje neophodna je dobra ravnoteža između različitih karakteristika granula kao i njihova kontrola za vreme procesa transfera.

1.4.2. Transfer tehnologije baziran na parametrima procesa

Proces vlažne granulacije je podložan uticaju mnogobrojnih faktora, kao što su fizičke karakteristike polaznih materijala (raspodela veličine čestica, oblik čestica, rastvorljivost, higroskopnost itd.), kinetika i mehanika procesa mešanja (dizajn mešalice, brzina mešača), količina i brzina dodavanja rastvora za granulaciju (Mackaplow i sar., 2000). Procesi sušenja i mlevenja donose sa sobom novi izvor varijabilnosti, kao što su procenat vlažnosti granula, mehanizam mlevenja, oblik sekača, brzina mlina, veličina i oblik otvora sita koje se koristi u procesu mlevenja.

U literaturi postoje različita pravila, ili jednačine, pomoću kojih se vrši proizvodni transfer.

1) Proizvodni transfer koji se bazira na konstantnoj brzini vrha mešača (Bock i Kraas, 2001; Zlokarnik, 2012), gde se koristi sledeća jednakost:

$$\frac{\omega_x}{\omega_y} = \left(\frac{D_y}{D_x}\right)^n \quad (5)$$

ω (rpm ili s^{-1}) je brzina mešača, D (m) dijametar mešača a n je konstanta koja zavisi od pravila koje se koristi prilikom transfera.

2) Proizvodni transfer koji se bazira na konstantnoj sili smicanja (Tardos i sar., 2004).

3) Proizvodni transfer koji se bazira na konstantnom Froude broj (Horsthuis i sar., 1993; Maeda i sar., 2012). Froude broj se izračunava pomoću sledeće jednačine:

$$F_r = \frac{\omega^2 D}{g} \quad (6)$$

gde je g (m/s^2) gravitaciono ubrzanje.

4) Reyleigh metod transfera (Kimura i Miller, 1996) je metod čije pravilo je uspostavljeno korišćenjem bezdimenzionih brojeva koji u potpunosti opisuju proces a to su Newton, Reynold i Froude broj.

Newton broj snage opisan je sledećom jednačinom:

$$N_p = \frac{\Delta P}{\rho \omega^3 D^5} \quad (7)$$

gde je ΔP ($\text{kgm}^2\text{s}^{-3}$) snaga koja je potrošena tokom vlažne granulacije (korigovana snagom koja je potrošena tokom suvog mešanja), a ρ (kg/m^3) je gustina vlažnog granulata. Newton broj je mera snage koja je potrebna da se prevaziđe otpor pri mešanju materijala i predstavlja vezu između sile mešanja koja deluje po jedinici površine mešača i inertne sile.

Reynold broj predstavlja vezu između inercione i viskozne sile (Horsthuis i sar., 1993) i računa se pomoću sledeće jednačine:

$$R_e = \frac{\rho \omega D^2}{\mu} \quad (8)$$

gde je μ (kg/ms) viskoznost vlažnih granula.

Newton, Reynold i Froude broj zajedno obrazuju sledeću jednakost:

$$\log_{10} N_p = a \log_{10}(R_e F_r f) + b \quad (9)$$

gde su a i b regresione konstante koje su nezavisne od proizvodnog nivoa a f je odnos zapremine granulatora prema težini granula. Za primenu ove jednakosti bi trebalo sprovesti eksperimente u kojima je varirana vrednost promenljivih kao što su brzina mešača, veličina šarže, veličina granulatora i vreme granulacije. Nakon uspostavljanja vrednosti bezdimenzionih brojeva u ovoj jednakosti, moguće je izračunati regresione konstante a i b . Korišćenjem ove jednakosti može se utvrditi snaga ili obrtni moment mešača pri krajnjoj tački granulacije za željenu viskoznost vlažnog granulata prilikom transfera tehnologije vlažne granulacije.

5) U literaturi se može naći i pravilo transfera koje upoređuje težine mešavina praškova koji se granulišu (Aikawa i sar., 2008) korišćenjem sledećih jednačina:

$$D \omega t = \text{const.} \quad (10)$$

$$\sqrt{(mg)^2 + (mD\omega^2)^2} = \text{const.} \quad (11)$$

gde je t vreme, a m je masa praška.

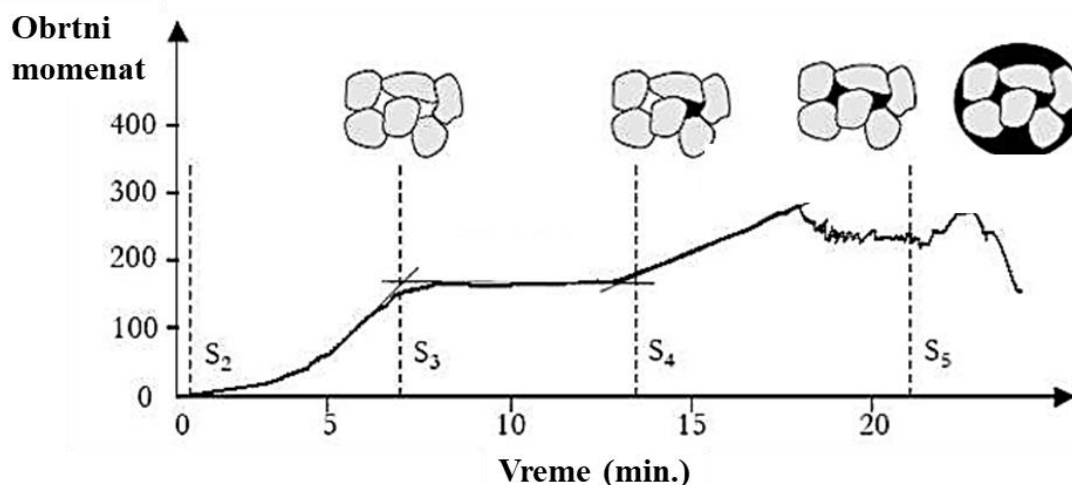
6) Obrtni moment mešača se može koristiti za kontrolu završne tačke vlažne granulacije u visoko-smicajnom granulatoru-mešalici, kao i za kontrolu raspodele veličine čestica prilikom transfera tehnologije (Bardin i sar., 2004). Obrtni moment mešača je bezdimenzioni broj koji se može izraziti kao P_0 ili T_0 , čije izračunavanje je prikazano sledećim jednačinama:

$$P_o = \frac{P}{mgD\omega} \quad (12)$$

$$T_o = \frac{T}{mgD} \quad (13)$$

gde je P snaga, a T obrtni momenat mešača pri krajnjoj tački granulacije.

Potrošnja energije tokom procesa granulacije je opisana slikom 25 (Yadav i sar., 2010). Granule dobrog kvaliteta se mogu naći tokom faza S_3 i S_4 . Tokom faza S_3 , S_4 i S_5 snaga koja se troši za granulaciju prestaje da bude zavisna od veličine šarže, dok su količina i brzina dodavanja rastvora za granulaciju linearno zavisne od veličine šarže.



Slika 25. Različiti procesi koji se odvijaju tokom procesa vlažne granulacije, predstavljeni kroz faze potrošnje snage: A. Kvašenje čestica, B. Obrazovanje jezgra, C. Dostizanje platoa, D. Obrtni moment/potrošnja energije se ponovo povećava i E. Suspendovanje (preuzeto i prilagođeno iz Yadav i sar., 2010)

U farmaceutskoj industriji najčešće se može naći upotreba obrtnog momenta mešača kao pravila transfera tehnologije.

1.5. KONCEPT DIZAJNA KVALITETA U RAZVOJU FARMACEUTSKIH PROIZVODA

Koncept dizajna kvaliteta (*engl. Quality by design – QbD*) je prvi put uveden u farmaceutsku industriju 2006. od strane Internacionalne konferencije za harmonizaciju (*engl. International Conference on Harmonization – ICH*) (CDER, 2006). Koncept dizajna kvaliteta predstavlja koncept farmaceutskog dizajna, razvoja i istraživanja korišćenjem sistematičnog i holističkog pristupa. Bazira se na proaktivnoj identifikaciji i definiciji ciljanog profila kvaliteta proizvoda (*engl. Quality target product profile – QTPP*) korišćenjem postojećih naučnih saznanja (ICH Q8(R2), 2009) i analizom rizika (Lawrence, 2008). Nakon uspostavljanja ciljanog profila kvaliteta proizvoda, formulacija proizvoda i dizajn proizvodnog procesa bi trebalo da se razvijaju zajedno sa definisanjem kritičnih atributa kvaliteta proizvoda (*engl. Critical quality attributes – CQA*) koji karakterišu kvalitet finalnog proizvoda. Definisanje svih izvora varijabilnosti u formulaciji i proizvodnom procesu obezbeđuje definisanje kritičnih atributa materijala (*engl. Critical material attributes – CMA*) i kritičnih parametara procesa (*engl. Critical process parameters – CPP*). Kombinacija i interakcija CMA i CPP obezbeđuje definisanje prostora dizajna (*engl. Design space*) (Xu i sar., 2011). Na ovaj način proces proizvodnje može biti potpuno kontrolisan tako da je proizvodnja proizvoda sa konstantnim kvalitetom obezbeđena (Aksu i sar., 2013).

Alati koncepta dizajna kvaliteta uključuju predhodno znanje (stečeno kroz iskustvo), analizu rizika, eksperimentalni dizajn (*engl. The Design of Experiments – DoE*) i procesnu analitičku tehnologiju (*engl. Process Analytical Technology – PAT*) (Lawrence i sar., 2014).

Iako se proces vlažne granulacije koristi već decenijama, još uvek se tretira više kao umetnost nego nauka (Burggraeve i sar., 2013; Litster, 2003). Proces vlažne granulacije se često razvija pristupom pokušaj-greška pre nego sistematičnim pristupom, što može dovesti do značajnih troškova u farmaceutskoj proizvodnji. Za razvoj završnog proizvoda sa konstantnim kvalitetom, neophodna je identifikacija, razumevanje i kontrola varijabilnosti koja potiče od proizvodnog procesa i formulacije. Uvođenje principa dizajna kvaliteta

doprinela je transformaciji znanja, kontroli proizvodnog procesa kao i minimizaciji rizika za neuspeh (FDA, 2004; FDA, 2011b; ICH Q9, 2005).

1.5.1. Procena rizika

Internacionalna konferencija za harmonizaciju definiše upravljanje rizikom kao sistematski proces koji zajedno sa dizajnom eksperimenata predstavlja fundamentalni aspekt principa dizajna kvaliteta koji pomaže dostizanju ciljanog profila kvaliteta proizvoda (ICH Q9, 2005). Različiti pristupi upravljanju rizikom su predloženi za procenu, kontrolu, komunikaciju i pregled rizika koji utiču na kvalitet proizvoda u toku njegovog roka trajanja. Rizici su rangirani po prioritetima. Prioritet rizika se bazira na verovatnoći pojave događaja (V), stepenu ozbiljnosti uticaja rizika na kritične attribute kvaliteta (O) i mogućnosti detekcije neuspeha (D). Množenjem ova 3 faktora dobija se broj prioriteta rizika (BPR):

$$BPR = V \times O \times D \quad (14)$$

Visoke vrednosti broja prioriteta rizika ukazuju na veliki uticaj promenljivih procesnih parametara i formulacije na attribute kvaliteta granula i završnog proizvoda. Prema tome, ove promenljive moraju biti detaljno ispitane i proučene.

1.5.2. Eksperimentalni dizajn

Evaluacija ulaznih promenljivih, koje su prethodno definisane pomoću procene rizika, se tradicionalno vršila putem variranja jednog po jednog faktora dok bi ostale promenljive ostajale konstantne. Ovaj pristup ima nekoliko problema. Jedan od tih problema je neuzimanje u razmatranje interakcija koje se javljaju između ulaznih promenljivih.

Eksperimentalni dizajn predstavlja pristup dizajnu eksperimenata koji ima mogućnost sistemskog variranja više promenljivih, kreirajući matematički model procesa u cilju predviđanja njegovih performansi. Rezultati koji su dobijeni pristupom eksperimentalnog dizajna koji koristi metodu površine odgovora (*engl. Response Surface Method – RSM*)

mogu se koristiti za konstrukciju efektivnog *design space*-a (Huang i sar., 2009). Pouzdani *design space* za transfer tehnologije bi trebalo da se zasniva na eksperimentima izvedenim na svakom proizvodnom nivou koji je uključen u proces transfera. Ovaj zahtev nije uvek praktičan za sprovođenje i uključuje velike finansijske troškove. Zbog toga se eksperimentalni dizajn uvek izvodi na najnižem proizvodnom nivou.

U procesu vlažne granulacije, eksperimentalni dizajn se može primeniti u cilju:

(a) pregleda svih promenljivih i

(b) optimizacije promenljivih (što omogućuje pronalaženje njihovih optimalnih vrednosti).

Eksperimentalni dizajn takođe omogućava istraživanje interakcijskih efekata između promenljivih. Najčešće korišćene metode eksperimentalnog dizajna za pregled promenljivih uključuju Plaket-Burman i frakcioni faktorijalni dizajn. Za optimizaciju procesa i formulacije najčešće se primenjuje metodologija površine odgovora (engl. *Response Surface Methodology*). D-optimalni dizajn, centralni kompozitni dizajn i Boks–Benken dizajn su najčešće korišćene metodologije površine odgovora koje se koriste za optimizaciju u farmaceutskim istraživanjima (Van Buskirk i sar., 2014).

1.5.3. Kritični atributi materijala koji imaju uticaja na proces vlažne granulacije

Kritični atributi materijala koji imaju značajan uticaj na proces vlažne granulacije su:

- veličina i raspodela veličine čestica (Mullarney i Leyva, 2009),
- oblik, površina i gustina čestica (Heng i sar., 2006),
- nivo vlažnosti materijala (Virtanen i sar., 2010),
- elastičnost materijala (Sun i Himmelpach, 2006),
- površinske sile između čestica materijala (npr. elektrostatička, kapilarne i Van der Valsove sile, koje su najviše značajne za čestice veličine manje od 100 μm (Siler i Wilson, 2010)),
- vrsta sredstva za vezivanje (Bansal i sar., 2019),
- vrsta sredstva za raspadanje (Bansal i sar., 2019),

- tečnost za granulaciju – viskozitet i površinski napon (Bansal i sar., 2019).

1.5.4. Kritični procesni parametri u postupku vlažne granulacije

Kritični procesni parametri u postupku vlažne granulacije koja se izvodi u visoko-smicajnom mešaču-granulatoru su (Thapa i sar., 2018):

- brzina mešača,
- brzina sekača,
- vreme granulisanja,
- način dodavanja sredstva za vezivanje,
- brzina dodavanja rastvora sredstva za vezivanje,
- vreme kvašenja,
- odnos tečne i čvrste faze,
- nivo ispunjenosti visoko-smicajnog granulatora-mešalice.

Ukoliko je nivo ispunjenosti visoko-smicajne mešalice-granulatora povećan iznad optimalnog kapaciteta, sredstvo za vezivanje neće biti uniformno distribuirano po površini mešavine praška. Kao rezultat, dobiće se granulat sa širokom raspodelom veličine čestica (Mangwii i sar., 2011), veliki udeo sitnih čestica (Bock i Kraas, 2001) i povećana mehanička snaga granula zbog povećanog broja i inteziteta sudara između čestica (Mangwii i sar., 2011). Opšte pravilo je da optimalni nivo ispunjenosti opreme ne bi trebalo da pređe dve trećine zapremine date opreme.

Varijabilnost opreme koja se koristi za vlažnu granulaciju se svodi na:

- veličinu i dizajn mešalice-granulatora,
- veličinu i dizajn mešača,
- veličinu, dizajn i položaj sekača,
- veličinu, dizajn i položaj mlaznice,

- veličinu i dizajn mlina,
- veličinu, dizajn i orijentaciju oštrica mlina,
- veličinu, oblik i dizajn otvora sita mlina.

1.5.5. Kritični atributi kvaliteta granula

Kritični atributi materijala i kritični parametri procesa vlažne granulacije zajedno utiču na kritične attribute kvaliteta granulata (Slika 26) odnosno na ciljani profil kvaliteta tableta. Granulat je međuproizvod u proizvodnji tableta. Stoga je kontrola atributa kvaliteta granulata ključna u kontroli kritičnih atributa kvaliteta tableta.

Poroznost se definiše kao frakcija praznine i mera je praznog prostora u materijalu. Za definisanje poroznosti tablete koristi se sledeća jednačina:

$$\varepsilon = \frac{V_p}{V_t} \quad (15)$$

gde je V_p zapremina pora, a V_t totalna zapremina čestice.

Čvrstina materijala se izražava kao zatezna čvrstoća σ i izačunava se pomoću sledeće jednačine:

$$\sigma = \frac{2F}{\pi DH} \quad (16)$$

gde je F sila loma, D dijametar a H debljina materijala.

Gustina materijala može biti relativna, prividna ili stvarna. Relativna gustina daje informacije o udelu čvrste frakcije u stubu praška i data je izrazom:

$$\rho_r = \frac{\rho_a}{\rho_t} \quad (17)$$

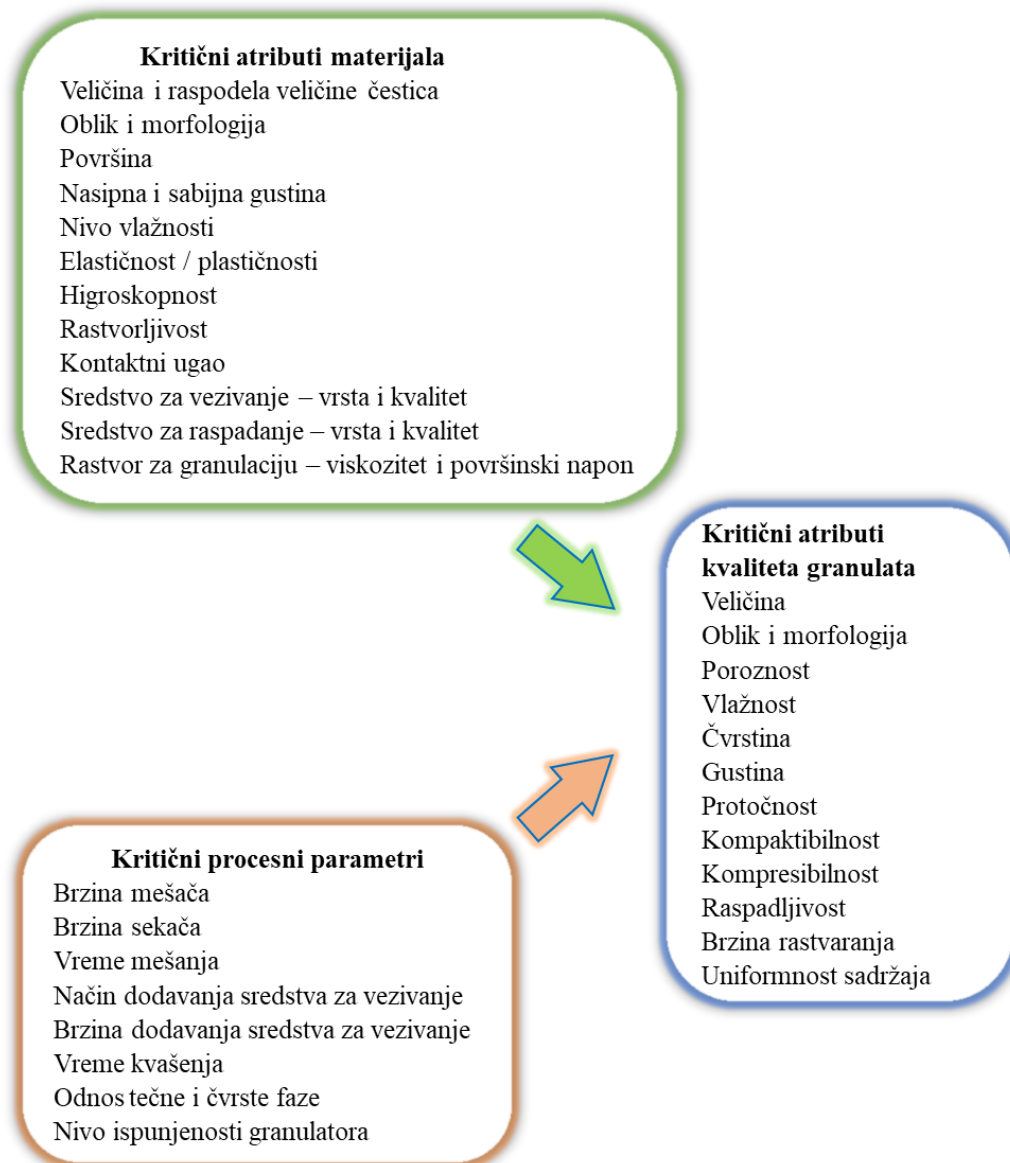
gde je ρ_a prividna gustina koja se uzračunava deljem mase sa zapreminom stuba praška, a ρ_t je stvarna gustina materijala.

Kompresibilnost je smanjenje zapremine, odnosno povećanje gustine kompakta pri primenjenom pritisku i može se proceniti pomoću Carr-ovog indeksa C koji se izračunava pomoću sledeće jednačine:

$$C = \frac{1-\rho_n}{\rho_s} 100 \quad (18)$$

gde je ρ_n nasipna gustina a ρ_s tapkana gustina praška.

Kompaktibilnost je definisana kao mogućnost materijala da se komprimuje u tablete određene čvrstine i karakteriše se zateznom čvrstinom tablete.



Slika 26. Primer kritičnih atributa materijala i kritičnih parametara procesa vlažne granulacije koji utiču na kritične attribute kvaliteta granulata

1.6. MODELOVANJE PRIMENOM TEHNIKA VEŠTAČKE INTELIGENCIJE

Postoje mnogobrojne tehnike veštačke inteligencije koje mogu da se koriste u farmaceutskom razvoju za uspostavljanje *design space*-a. Modeli koji koriste tehnike veštačke inteligencije mogu biti zasnovani na podacima dobijenim isključivo izvođenjem statistički dizajniranih eksperimenata. Takođe, modeli mogu koristiti i polu-empirijski pristup. Tada je uloga eksperimenata da potvrde *design space* koji se koristi u proizvodnji proizvoda prihvatljivog kvaliteta (Kayrak-Talay i sar., 2013).

Matematički modeli koji su razvijeni sa ciljem opisa kinetičkih procesa koji se odvijaju tokom vlažne granulacije privukli su dosta pažnje u protekloj deceniji. Jedna od glavnih prednosti ovih modela u farmaceutskoj primeni je da oni pružaju efektivno proučavanje značaja i uticaja procesnih parametara na kritične attribute kvaliteta proizvoda, kao i predviđanje kritičnih atributa kvaliteta proizvoda (Mortier i sar., 2011).

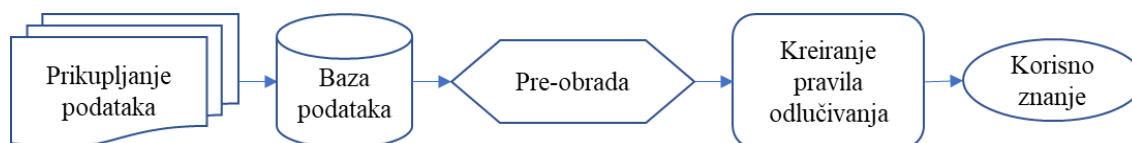
1.6.1. Istraživanje i analiza podataka

Istraživanje i analiza podataka (*engl. Data mining*) je oblast kompjuterske inteligencije koja nudi nove teorije, tehnike i alate za obradu i analizu velikih skupova podataka (Sadoyan i sar., 2006). Primena ove oblasti može znatno unaprediti proizvodnju, koristeći potencijal velikih baza podataka. Ideja da se pronađu obrasci u proizvodnji, dizajnu, poslovanju ili medicinskim istraživanjima nije nova. Tradicionalno, statistički analitičari su primenjivali slične statističke tehnike i alate. Međutim, opseg ovih aktivnosti je nedavno promenjen. Raširena upotreba računara, tehnologije umrežavanja i uvođenje novih sistema za prikupljanje podataka u proizvodnji stvorile su velike elektronske baze podataka u kojima se podaci vezani za proizvodni proces, kvalitet proizvoda i proizvodnu opremu povezuju i skladište.

Podaci vezani za proizvodni proces se mogu analizirati u cilju identifikacije potencijalnih obrazaca u parametrima koji kontrolišu proizvodni proces ili kvalitet proizvoda. Jedna od

prednosti istraživanja i analize podataka je da nije potrebno izvoditi skupe eksperimente u cilju prikupljanja podataka. Čak štaviše, skup podataka koji se koristi za kreiranje pravila odlučivanja, tj. korisnog znanja, ne mora biti potpun.

Cilj istraživanja i analize podataka je da izvede korisno znanje iz velikih skupova podataka i predstavi to znanje u obliku koji je prepoznatljiv ljudskom biću. Slika 27 prikazuje glavne korake tipičnog procesa istraživanja i analize podataka.



Slika 27. Shema procesa istraživanja i analize podataka

☞ Prikupljanje podataka

Prvi korak istraživanja i analize podataka je izbor skupa podataka za analizu. Skup podataka se može preuzeti iz jednog izvora ili iz nekoliko operativnih baza podataka. Nakon pohranjivanja i organizovanja skupa podataka, primenjuju se tehnike pre-obrađe podataka.

☞ Pre-obrađa podataka

Pre-obrađa podataka je značajan korak u svakom istraživačkom pristupu zato što može uticati na efikasnost i preciznosti algoritma modela. Pre-obrađa podataka služi za pripremu podataka za analizu i sastoji se od “čišćenja” podataka, grupisanja podataka i redukcije atributa.

☞ “Čišćenje” podataka

Čišćenje podataka je opcioni korak u obradi podataka i koristi se za uklanjanje spoljnih zapisa i objekata sa nedostajućim ili nekonzistentnim vrednostima iz skupa podataka.

☞ Redukcija atributa

Redukcija atributa se koristi za identifikaciju i uklanjanje suvišnih atributa iz skupa podataka. Redukcija optimizuje proces izvođenja znanja smanjujući veličinu baze podataka i omogućuje korisniku pregled zavisnosti između atributa. Atributi koji se uklanjaju iz baze podataka imaju viši nivo zavisnosti u poređenju sa postavljenom vrednosti od strane

korisnika. Ovaj proces uvodi pretpostavku da ako je nivo zavisnosti između dva atributa veći od određene vrednosti zadate od strane korisnika, onda ili prvi ili drugi atribut može biti uklonjen iz skupa podataka bez gubitka korisnih informacija (Sadoyan i sar., 2006).

1.6.2. Metode mašinskog učenja

Korišćenje modela za analizu podataka sa mnogo ulaznih promenljivih (*engl. Multivariate data analysis – MVDA*) omogućava sumiranje ulaznih parametara na nekoliko kritičnih promenljivih umesto analiziranja velikog broja promenljivih sa ograničenim uticajem i značajem (Van Buskirk i sar., 2014). Postoje mnogi primeri u literaturi gde se modeli mašinskog učenja i tehnike veštačke inteligencije primenjuju u razvoju i optimizaciji proizvoda ili procesa (Aksu i sar., 2013; Djuris i sar., 2013; Ibrić i sar., 2012; Petrović i sar., 2011).

Izbor optimalnog modela za određenu bazu podataka zavisi od broja parametara, tipa promenljivih (nimerički ili kategorički tip), broj odgovora (izlaznih promenljivih) i efekta koji ulazne promenljive imaju na te odgovore. S obzirom da efekat ulaznih promenljivih na izlazne promenljive nije unapred poznat, trebalo bi primeniti različite tehnike modelovanja da bi se utvrdilo koji model je optimalan za određenu bazu podataka.

U slučaju nedovoljno podataka koji se koriste za trening modela, model može biti podnaučen, što će rezultovati nezadovoljavajućom predikcijom za novu bazu podataka. Model takođe može biti prenaučeni, što se dešava u slučaju gde model ima previše dobre performanse za bazu podataka koja se koristi za trening. Korišćenje prenaučeniog modela rezultovaće nepreciznim predviđanjem za novu bazu podataka.

1.6.2.1. Multipla linearna regresija

Multipla linearna regresija predstavlja postupak koji gde se podaci variranjem dve ili više ulazne promenljive uklapaju u matematički model tipa linearne jednačine. Formula linearnog modela koji se koristi u multiploj linearnoj regresiji je data sledećom jednačinom:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_n x_{in} + \varepsilon \quad (19)$$

za $i = 1, 2 \dots n$, gde je y izlazna promenljiva, x ulazna promenljiva, β_0 odsečak na y osi, β_1 - β_n koeficijenti regresije, a ε slučajna greška modela.

Koeficijenti regresije se izračunavaju putem metode najmanjih kvadrata, pronalaženjem najmanje vrednosti sume kvadratnih razlika (*engl. Residual Sum of Squares – RSS*). *RSS* se izračunava putem sledeće jednačine:

$$RSS = \sum (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (20)$$

gde je y_i eksperimentalna vrednost izlazne promenljive, a \hat{y}_i predviđena vrednost izlazne promenljive od strane modela.

1.6.2.2. Stepwise regresija (*engl. stepwise – postepeno*)

Stepwise (stepenasta) regresija je model koji se bazira na algoritmu koji uvodi ulazne promenljive jednu po jednu. Ako ulazna promenljiva povećava sposobnost modela za predviđanje izlaznih promenljivih, ta ulazna promenljiva se zadržava. Ukoliko to nije slučaj, ta ulazna promenljiva se izbacuje iz modela. Kriterijum za eliminaciju se bazira na smanjenju vrednosti srednje kvadratne greške (*engl. Mean Squared Error – MSE*) linearnog algoritma koji se primenjuje pri svakom koraku. Na ovaj način, *stepwise* regresioni model omogućava eliminaciju promenljivih koje ne doprinose preciznosti modela. Pouzanosost modela se procenjuje veličinom p vrednosti (MathWorks, 2019b).

1.6.2.3. Grebenasta regresija (*engl. Ridge regression*)

Grebenasta regresija (Hoerl i Kennard, 1970) se koristi za rešavanje problema prenaučениh modela i kod podataka čiji parametri pokazuju visok nivo korelacije (Friedman i sar., 2010). Regresioni koeficijenti se izračunavaju pomoću sledeće jednačine:

$$\hat{\beta} = SKR + \lambda \sum \beta_i^2 \quad (21)$$

gde je $\hat{\beta}$ izračunati regresioni koeficijent, a λ faktor regularizacije koji je veći ili jednak 0.

Sa porastom faktora regularizacije λ povećava se i jačina “kazne” koja se primenjuje (Ogutu i sar., 2012). Model bira vrednosti λ koje daju ima najmanju grešku unakrsne validacije modela izraženu kroz srednju vrednost kvadrata greške (James i sar., 2013). Unakrsna validacija je metoda za određivanje sposobnosti modela da predvidi vrednosti izlaznih promenljivih. Model razdvaja bazu podataka na određeni broj (m) podgrupa, i onda koristi $m - 1$ tih podgrupa za treniranje modela. Preostala podgrupa se koristi za testiranje modela. Vrednost srednjeg kvadrata greške koja se dobija na test podgrupi ukazuje na prediktivnu sposobnost modela. Model koji je izabran ima najmanju vrednost srednjeg kvadrata greške (Vestal, 2012).

1.6.2.4. Laso regresija

Laso regresija (*engl. Least Absolute Shrinkage i Selection Operator – Operator najmanjeg apsolutnog sužavanja i selekcije*) (Tibshirani, 1996) koristi zbir absolutnih vrednosti regresionih koeficijenata, što je prikazano sledećom jednačinom:

$$\hat{\beta} = SKR + \lambda \sum |\beta_i| \quad (22)$$

Ovaj model je pogodan za modelovanje baze podataka koja ima manji broj ulaznih promenljivih sa visokom vrednošću regularizacijskih koeficijenata, sa ostatkom ulaznih promenljivih sa vrednošću regularizacionih koeficijenata jednakih 0 ili blizu 0. Model takođe bira vrednost λ kroz process unakrsne validacije, pronalaženjem najniže vrednosti srednjeg kvadrata greške. Ovaj model može da detektuje multikolinearnost između promenljivih i proizvoljno bira promenljive koje želi da zadrži (Friedman i sar., 2010). Mana ovog modela je što ne može da napravi grupni odabir promenljivih i ne toleriše bazu podataka gde je broj ulaznih promenljivih veći od veličine uzorka (Zou, 2006).

1.6.2.5. Elastične mreže

Elastične mreže (Zou i Hastie, 2005) prevazilaze nedostatke laso regresije kombinujući laso regresiju i grebenastu regresiju. Ovaj model uvodi novi regularizacioni factor – α .

$$\hat{\beta} = SKR + \lambda \sum (\alpha \beta_i^2 + (1 - \alpha) |\beta_i|) \quad (23)$$

Kada je $\alpha = 1$, model elastične mreže je isti kao laso regresija. Kad se α približava nuli, model elastične mreže liči na grebenastu regresiju. Model elastične mreže ima sposobnost da pronade korelaciju između promenljivih i grupa promenljivih. Ovaj model se koristi kod baza podataka kod kojih postoji više izlaznih promenljivih od ulaznih promenljivih (Trevor i sar., 2009).

1.6.2.6. Regresiona stabla

Regresiona stabla (Quinlan, 1987) je model koji koristi particioniranje, tj. deljenje podataka na particije ili grane. Particije se dalje dele na manje grane, dok poslednji "čvor" sadrži vrednost izlazne promenljive koju model predviđa. Pravilo deljenja koje model odabira je bazirano na najmanjoj dobijenoj vrednosti *RSS*.

1.6.2.7. Regresiona stabla sa tehnikom "boosting" (engl. *Boosted regression trees*)

Regresiona stabla sa tehnikom "boosting" (Friedman, 1999) je napredni model regresionih stabala koji ima unapređenu sposobnost predviđanja pomoću optimizovane tehnike modelovanja "boosting". Ovaj model prilikom svake particije ponovo evaluira dobijene vrednosti, ostavljajući prethodne grane nepromenjenim, i kreirajući linearnu kombinaciju brojnih regresionih stabala (Carty, 2011).

GridSearchCV je dodatna strategija pretrage koja iscrpno razmatra sve kombinacije parametara, i može se primeniti na modelu regresiona stabla sa tehnikom "boosting" u cilju krajnje optimizacije predviđenih vrednosti.

1.6.2.8. Slučajne šume (engl. *Random Forest Regressor*)

Slučajne šume (Fernández-Delgado i sar., 2014) konstruiše set regresionih stabala u procesu treninga modela. Izlazna promenljiva koju model predviđa je ona koju većina individualnih stabala izabere.

Regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*" i slučajne šume pripadaju grupi ansambl tehnika koje, kao i *stepwise* regresija, imaju mogućnost da označe "dobre" ulazne promenljive (Jacobs, 1992). Tehnike ansambla imaju takođe sposobnost određivanja važnosti ulaznih promenljivih. Prediktor važnosti se izračunava kao suma predviđanja ili promene kvadrata srednje greške koja se dešava prilikom granjanja u modelu regresiona stabla (MathWorks, 2018).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ove doktorske disertacije je razvoj multidimenzionalnih modela za predviđanje i kontrolu ciljnog kvaliteta tableta za peroralnu primenu izrađenih metodom vlažne granulacije tokom tehnološkog transfera sa laboratorijskog na pilot i komercijalni nivo proizvodnje. Ovaj cilj će biti realizovan kroz nekoliko etapa.

2.1. PRVI DEO ISTRAŽIVANJA

Prvi deo istraživanja ima za cilj procenu uticaja faktora formulacije i procesnih parametara na kritične atribute kvaliteta tableta upotrebom D-optimalnog eksperimentalnog dizajna. Faktori formulacije koji se ispituju su koncentracija trikalcijum-fosfata i natrijum-skrobglikolata. Procesni parametri čiji uticaj se ispituje su sadržaj vlage, veličina otvora sita i količina rastvarača (vode) koji se koristi u postupku vlažne granulacije. Kritični atributi kvaliteta proizvoda koji se analiziraju su čvrstina tableta i vreme raspadanja. Nakon prvog dela istraživanja, izabrana je optimalna formulacija tableta sa minimalnim vremenom raspadanja i maksimalnom čvrstinom tablete. Identifikovani su takođe procesni parametri u toku procesa vlažne granulacije koji su od presudnog značaja za raspadanje i čvrstoću tablete.

2.2. DRUGI DEO ISTRAŽIVANJA

Drugi deo istraživanja ima za cilj ispitivanje uticaja formulacije i procesnih parametara na karakteristike tableta u toku kompresije (kompresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost) prilikom transfera tehnologije sa laboratorijskog na pilot i komercijalni nivo proizvodnje. Ovaj deo istraživanja ispituje pouzdanost razvijenih modela (različitih algoritama mašinskog učenja) za predviđanje karaktersitika kvaliteta tableta. Ulazne promenljive su faktori formulacije (koncentracija trikalcijum-fosfata i natrijum-skrobglikolata), proizvodni parametri (veličina i oblik otvora sita, količina vode u rastvoru za granulaciju, raspodela

veliĉine ĉestica i pritisak kompakcije). Kritiĉni atributi kvaliteta tableta koji se analiziraju su zatezna ĉvrstoća tablete u matrici i van matrice, rad kompakcije, rad dekompakcije, debljina tablete i elastiĉni oporavak. Takoĉe, analizira se rad odvajanja i rad izbacivanja tablete iz matrice. Pouzdanost razvijenih modela za predviĉanje karakteristika kvaliteta tableta prilikom variranja faktora formulacije, proizvodnih parametara i proizvode opreme je potvrĉena. Takoĉe, u ovom delu istraŹivanja, potvrĉen je uticaj raspodele veliĉine ĉestica granulata na karakteristike kvaliteta tableta prilikom transfera tehnologije sa laboratorijskog na pilot i komercijalni nivo proizvodnje.

2.3. TREĆI DEO ISTRAŹIVANJA

Treći deo istraŹivanja ima za cilj dalje ispitivanje uticaja raspodele veliĉine ĉestica na karakteristike kvaliteta tableta. Konkretno, cilj ovog dela istraŹivanja je definisanje i ispitivanje pogodnosti upotrebe novoupostavljenih parametara za karakterizaciju raspodele veliĉine ĉestica granulata, kao i potvrĉivanje njihovog uticaja na kritiĉne attribute kvaliteta tableta. Razliĉiti modeli mašinskog uĉenja su razvijeni sa ciljem predviĉanja karakteristika kvaliteta tableta korišćenjem ovih novih parametara. U ovom delu istraŹivanja je definisan uticaj novih parametara za karakterizaciju raspodele veliĉine ĉestica. Uspostavljen je statistiĉki znaĉajan multivarijantni model koji predviĉa mehaniĉke karakteristike tableta (kompresibilnost, kompaktnost i tabletabilnost) na osnovu novouspostavljenih parametara za karakterizaciju raspodele veliĉine ĉestica.

3. PRVI DEO ISTRAŽIVANJA

3.1 UVOD

U prvom delu istraživanja, ispitivan je uticaj faktora formulacije (koncentracije trikalcijum-fosfata i natrijum-skrobglikolata) i procesnih parametara (veličina sita, sadržaj vlage i količina vode u rastvoru za granulaciju), na kritične attribute kvaliteta tableta, a to su čvrtina i vreme raspadanja tableta.

3.2 MATERIJALI I METODE

3.2.1 Priprema tableta

Tablete su pripremljene tako da sadrže 14% natrijum-skrobglikolata (NSG-a) (DFE Pharma, Nemačka) i 20% trikalcijum-fosfata (TKF-a) (Innophos Inc., Sjedinjene Američke Države) i proizvedene su postupkom vlažne granulacije. NSG je dodat ekstragranularno. Kao sredstvo za vezivanje je korišćen povidon K30 (3,7%) (ISP Technologies, Inc., Sjedinjene Američke Države) rastvoren u vodi. Lubrikans magnezijum-stearat je korišćen u koncentraciji od 1% (FACI S.p.A., Italija). Eksperimenti na **laboratorijskom nivou** (veličina probe 800 g) su izvođeni na Hobart mikseru (model N50-60, Sjedinjene Američke Države), koristeći konstantnu brzinu mešača. Granule su sušene na 45°C u Glatt fluidnoj sušilici (model TR2, Nemačka) i mlevene koristeći mlin Mill Powder Tech (model RT-10HS, Tajvan). Mašina za tabletiranje Manesty (D3B, Velika Britanija) je korišćena za tabletiranje završne mešavine praškova. Uzorci sa **komercijalnog nivoa proizvodnje** (veličina serije 80 kg) su granulisani pomoću visoko-smicajne mešalice-granulatora Diosna (model P 300, Nemačka), koristeći konstantnu brzinu mešača. Granule su sušene na 45°C u Glatt fluidnoj sušilici (model WSG 60, Nemačka), mlevene koristeći mlin FitzMill® (model D, Sjedinjene Američke Države) sa sitima različite veličine otvora, a zatim mešane sa

ekstragranularnim excipijensima u mešalici Fallsdell blender (model P/L, Star Products, Australija). Tablete su komprimovane na mašini za tabletiranje Fette (model Perfecta 1000, Nemačka) u okrugle biokonveksne tablete, mase 475 mg.

3.2.2 Ispitivanja tableta

Čvrstina tableta je određivana na aparatu Vankel (model VK200 RC, Sjedinjene Američke Države) za laboratorijske uzorke i Erweka (model TBH 30, Nemačka) za komercijalne uzorke. Raspadljivost tableta je merena koristeći dezintegrator Pharma test (model PTZ, Nemačka) za laboratorijske uzorke i Electrolab (model ED-2L, Indija) za komercijalne uzorke. Sadržaj vlage je meren na uređaju O'Haus (model MB35, Švajcarska), sa programom podešenim na 80°C, u toku 10 minuta.

3.2.3 Analiza podataka

Dizajn eksperimenata, modelovanje i optimizacija su vršene koristeći softver Design Expert 10.0 (Stat-Ease, Inc., Sjedinjene Američke Države) koristeći metodologiju površine odgovora (D-optimalni dizajn). Nezavisno promenljive su bile koncentracija TKF-a i NSG-a, a zavisno promenljive vreme raspadanja tableta i čvrstina tableta, kao kritični atributi kvaliteta tableta. Dobijene zavisno promenljive su uklapane u matematički model drugog reda višestrukom linearnom regresijom. Članovi u modelu koji nisu statistički značajni su isključivani iz modela sve dok nije dobijen model sa statističkom značajnošću.

3.3 REZULTATI

3.3.1 Laboratorijski eksperimenti

Eksperimentalne probe na laboratorijskom nivou su rađene u cilju optimizacije formulacije. Varirana je koncentracija TKF-a i NSG-a, u rasponu od 12.5%-20% za TKF i od 8.8% do

14% za NSG. U Tabeli 1 su prikazane eksperimentalne probe sa koncentracijama variranih nezavisno promenljivih, kao i određeno vreme raspadanja i čvrstina tableta.

Tabela 1. Eksperimenti sa laboratorijskog nivoa proizvodnje za ispitivanje uticaja procenta TKF-a i NSG-a na čvrstinu i raspadljivost tableta: D-optimalni eksperimentalni dizajn i dobijeni odgovori

Eksperiment	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
TKF¹ (%)	12.5	17.5	15.0	15.0	20.0	15.0	12.5	15.0	10.0	10.0	20.0	20.0	10.0
NSG² (%)	12.3	8.8	14.0	10.5	14.0	10.5	8.8	14.0	10.5	7.0	10.5	10.5	14.0
Čvrstina (N)	77.6	82.3	67.0	83.3	62.0	81.3	77.4	72.0	82.3	87.2	76.4	72.0	78.4
Raspadljivost (min)	16.5	24.5	16.5	18.5	12.5	16.0	22.5	16.5	18.0	30.0	17.0	18.5	16.5

¹ Trikalcijum-fosfat

² Natrijum-skrobglikolat

3.3.1.1 Uticaj nezavisno promenljivih na vreme raspadanja

Za analizu uticaja nezavisno promenljivih na vreme raspadanja tableta razvijen je kvadratni model površine odgovora, sa sledećom formulom:

$$Vreme\ dezintegracije = 18,04 + 0,06TKF - 8,38NSG - 2,16TKF \times NSG - 0,63TKF^2 + 6,24NSG^2 \quad (24)$$

gde je $p < 0.0001$, srednja vrednost = 18.73, standardna devijacija = 1.13, i $R^2 = 0.9632$.

Ovaj model pokazuje značaj faktora koncentracije NSG-a i u manjoj meri značaj interakcije između koncentracije TKF-a i NSG-a. Koncentracija TKF-a nema značajan uticaj na vreme raspadanja (Slika 28.A). Vrednost procenjenog koeficijenta za promenljivu koncentracija NSG-a je negativan broj, što znači da će se vreme raspadanja smanjivati sa porastom koncentracije NSG-a. Izvršena optimizacija formulacije za dobijanje tableta sa minimalnim vremenom raspadanja podrazumeva korišćenje TKF-a i NSG-a u koncentracijama koje su na gornjoj granici datog opsega.

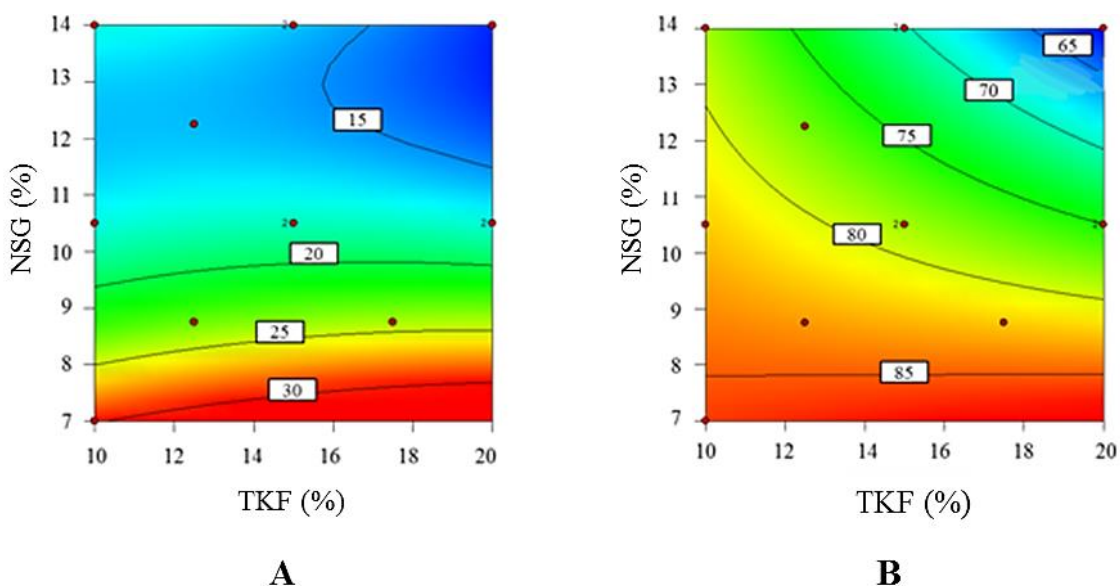
3.3.1.2 Uticaj nezavisno promenljivih na čvrstinu tableta

Za analizu uticaja koncentracije TKF-a i NSG-a na čvrstinu tablete upotrebljen je modifikovani faktorijalni model. Model je značajan i predstavljen sledećom jednačinom:

$$\text{Čvrstina tablete} = 78,62 - 3,58TKF - 8,36NSG - 4,72TKF \times NSG \quad (25)$$

gde je $p < 0.001$, srednja vrednost = 76.88, standardna devijacija = 3.2, i $R^2 = 0.8459$.

Sve ulazne promenljive u ovom modelu su značajne i procenjeni koeficijenti ukazuju da koncentracija NSG-a ima najznačajniji uticaj na čvrstinu tablete. Vrednost svih procenjenih koeficijenata ima negativan predznak što implicira da će porast koncentracije TKF-a i NSG-a negativno uticati na čvrstinu tablete (Slika 28.B).



Slika 28. Uticaj koncentracije trikalcijum-fosfata (TKF-a) i natrijum-skrobglikolata (NSG-a) na: A. vreme raspadanja (min.) i B. čvrstinu tablete (N)

Korišćen alat optimizacije (funkcija *Desirability*) za dobijanje zadovoljavajućih vrednosti i za čvrstinu tableta (> 70 N) i za vreme raspadanja (< 15 min.) sugerišu da su neophodne visoke koncentracije TKF-a i NSG-a.

3.3.2 Modelovanje procesnih parametara

Kada je opтимizacija formulacije završena (izabrana formulacija sadrži 14% NSG-a i 23% TKF-a), pristupljeno je ispitivanju uticaja procesnih parametara na karakteristike kvaliteta tableta. Procesni parametri koji su ispitivani su količina vode koja se dodaje prilikom procesa vlažne granulacije, sadržaj vlage i veličina dijametra otvora sita koje se koristi kod mlevenja suvih granula.

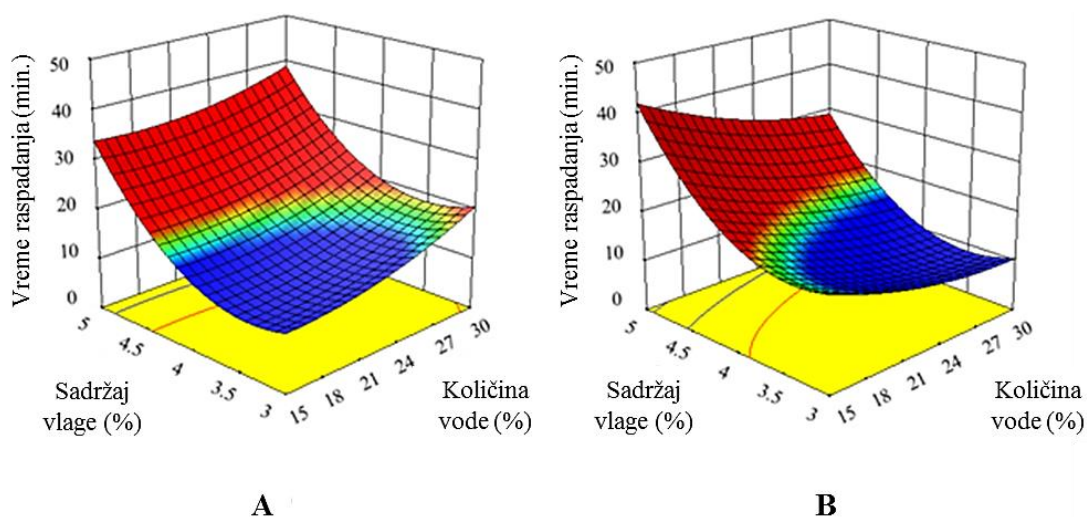
Eksperimentalni dizajn i dobijeni odgovori su prikazani u tabeli 2.

Tabela 2. Eksperimenti sa laboratorijskog nivoa proizvodnje za istraživanje uticaja procesnih parametara na karakteristike tableta: eksperimentalni dizajn i dobijeni odgovori

Uzorak	Voda (%)	Sadržaj vlage (%)	Dijametar otvora sita (mm)	Raspadljivost (min)	Čvrstina (N)
1	24.4	4.25	1.04	19.3	84.7
2	24.1	2.60	0.69	15.7	76.8
3	17.8	3.20	0.84	17.3	86.7
4	18.3	3.85	0.69	16.0	82.5
5	26.4	4.15	0.84	20.0	87.6
6	25.2	3.80	0.84	16.7	86.2
7	24.9	3.05	1.04	15.3	90.4
8	17.2	4.25	1.04	17.0	91.0
9	24.9	3.05	1.04	15.3	93.7
10	24.1	2.60	0.69	15.7	76.8
11	24.3	4.25	1.04	19.3	88.1
12	24.1	3.80	0.84	16.7	85.8
13	25.6	4.15	0.84	20.0	84.7
14	17.8	3.20	0.84	17.3	86.7
15	17.2	4.25	1.04	17.0	91.0
16	18.3	3.85	0.69	16.0	80.4

3.3.2.1 Uticaj procesnih parametara na raspadljivost tableta

Nakon 16 eksperimentalnih proba prema D-optimalnom eksperimentalnom dizajnu razvijen je kvadratni model površine odgovora da bi se ispitaio uticaj procesnih parametara na vreme raspadanja. Model je značajan, sa $p < 0.0001$, srednjom vrednošću 17,16, stardnom devijacijom 0,038 i R^2 vrednošću 0,9998. Sve tri ulazne promenljive su pokazale statističku značajnost. Najznačajniji procesni parametar je veličina dijametra otvora sita. Parametar dijametar otvora sita ima negativan predznak regresionog koeficijenta, što ukazuje da se vreme raspadanja smanjuje sa povećanjem veličine otvora sita koje se koristi u procesu mlevenja. Kada je upotrebljeno sito veličine otvora 1,27 mm, modelovano vreme raspadanja je bilo najniže sa količinom vode na donjoj granici opsega (Slika 29.A). U isto vreme, najniže modelovano vreme raspadanja je postignuto korišćenjem sita veličine otvora 0,69 mm, sa količinom vode na gornjoj granici opsega (Slika 29.B).

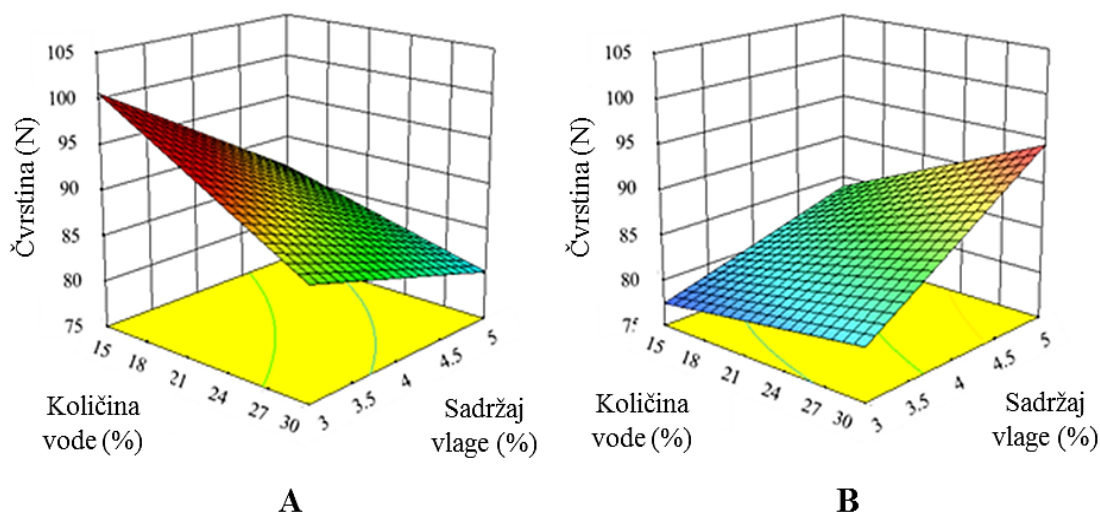


Slika 29. Uticaj parametra sadržaj vlage i količina vode na raspadljivost tableta, korišćenjem sita za mlevenje sa dijametrom otvora veličine: A. 1,27 mm i B. 0,69 mm

Korišćenje sita sa dijametrom otvora veličine 0,84 mm uzrokuje dobijanje tableta sa najdužim vremenom raspadanja (> 15 min). Korišćenjem ovog sita, najbolji rezultati za vreme raspadanja ostvareni su kad količina vode ima vrednosti koje su u sredini opsega.

3.3.2.2 Uticaj procesnih parametara na čvrstinu tablete

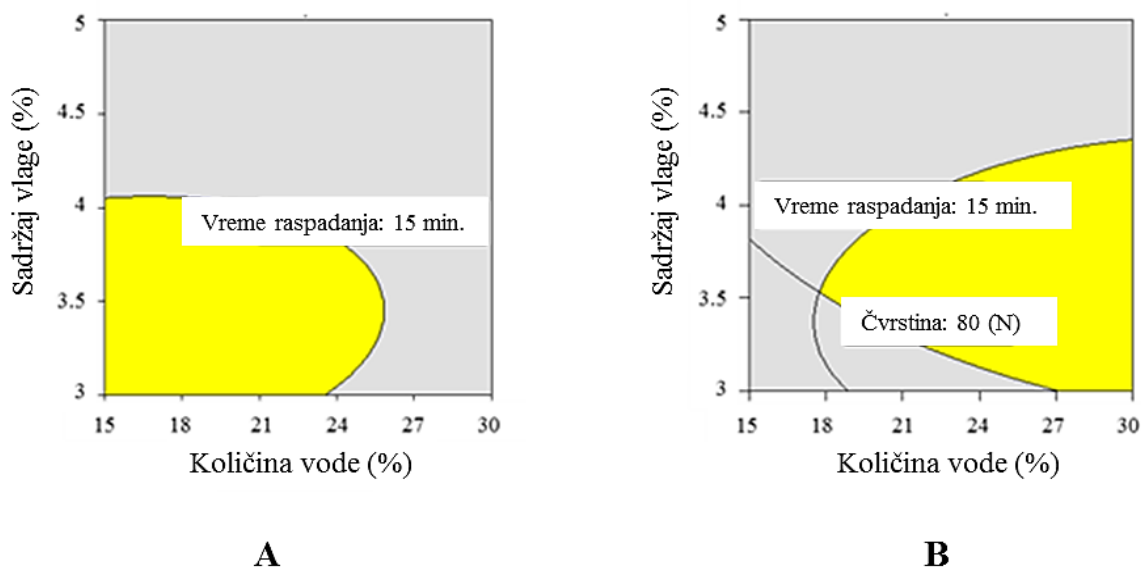
Uticaj procesnih parametara na čvrstinu tablete je analiziran pomoću razvijenog modela dvofaktorske interakcije (2FI) gde je $p < 0.0001$, srednja vrednost = 85,81, standardna devijacija = 1,38 i $R^2 = 0,9514$. Sva tri procesna parametara su značajna, dok je najuticajnija ulazna promenljiva dijametar otvora sita. Procenjeni koeficijenti za promenljive količina vode i sadržaj vlage imaju negativan predznak, što ukazuje da povećana količina vode i povećan sadržaj vlage negativno utiču na čvrstinu tablete. Povećanje veličine dijametra otvora sita pozitivno utiče na čvrstinu tablete. Korišćenjem sita sa dijametrom otvora veličine 1,27 mm, predviđena čvrstina tablete je imala najvišu vrednost kad su promenljive količina vode i sadržaj vlage imale najniže vrednosti (Slika 30.A). Sa druge strane, prilikom korišćenja sita sa dijametrom otvora veličine 0,69 mm, najveća čvrstina je postignuta kad su parametri količina vode i sadržaj vlage na gornjoj granici opsega (Slika 30.B).



Slika 30. Uticaj parametara količina vode i sadržaj vlage na čvrstinu tablete, korišćenjem sita za mlevenje sa veličinom otvora: A. 1,27 mm i B. 0,69 mm

3.3.3 Optimizacija i transfer tehnologije

Alati optimizacije (funkcija *Desirability*) su korišćeni da bi se pronašle optimalne vrednosti za parametre sadržaj vlage i količina vode u zavisnosti od veličine dijametra otvora sita koje je korišćeno u procesu mlevenja suvih granula. Cilj optimizacije je postizanje čvrstine tablete veće od 80 N i vremena raspadanja manjeg od 15 minuta. Optimalne vrednosti za parametar sadržaj vlage su između 3% i 4% pri korišćenju oba sita. Optimalna vrednost za parametar količina vode zavisi od veličine dijametra otvora sita. Pri korišćenju sita dijametra otvora veličine 1,27 mm, optimalna količina vode je pri donjem datom opsegu (15 – 25%). Pri korišćenju sita dijametra otvora veličine 0,69 mm optimalna količina vode je pri gornjem datom opsegu (20 – 30%) (Slika 31).



Slika 31. Optimalne vrednosti parametara sadržaj vlage i količina vode korišćenjem sita za mlevenje sa dijametrom otvora veličine: A. 1,27 mm i B. 0,69 mm

Primenjivost razvijenih modela na komercijalnim/proizvodnim serijama je ispitivana na sedam šarži proizvedenih na komercijalnom proizvodnom nivou, korišćenjem proizvodnih parametara koji su prikazani u tabeli 3.

Tabela 3. Proizvodni parametri korišćeni za proizvodnju uzoraka proizvodnih serija korišćenih za procenu primenljivosti dobijenih matematičkih modela

Uzorak	Dijametar	Sadržaj vlage	Količina vode
	otvora sita (mm)	(%)	(%)
1	1.04	3.76	16.5
2	0.84	4.00	16.5
3	0.69	2.94	16.5
4	0.69	3.72	15.8
5	0.69	3.48	15.8
6	0.69	3.92	12.4
7	0.69	4.10	12.4

t-test je korišćen za ispitivanje statističke sličnosti između stvarnih i predviđenih vrednosti. Vrednosti t-testa za parametar vreme raspadanja je 49%, a za čvrstinu tableta 11% (Tabela 4), što ukazuje na statističku sličnost.

Tabela 4. Stvarne i modelom predviđene vrednosti kritičnih karakteristika kvaliteta tableta – vreme raspadanja i čvrstina tableta

Uzorak	Raspadljivost (min)		Čvrstina (N)	
	Stvarna	Predviđena	Stvarna	Predviđena
1	17.0	11.5	62.0	94.6
2	20.0	21.3	62.5	86.0
3	15.2	17.5	60.6	76.8
4	19.1	17.9	77.6	79.5
5	19.1	16.8	76.4	78.6
6	18.0	24.3	82.0	78.7
7	17.4	26.4	90.8	79.2
Srednja vrednost	18.0	19.4	73.1	81.9
Stiardna devijacija	1.6	5.0	11.7	6.3

3.4 DISKUSIJA

Vreme raspadanja zavisi od različitih faktora kao što su: vrsta (tj. mehanizam delovanja) sredstva za raspadanje, veličina čestica sredstva za raspadanje (Smallenbroek i sar., 1981), koncentracija sredstva za raspadanje u formulaciji (Zhang i sar., 2010), metoda inkorporacije sredstva za raspadanje (kod procesa vlažne granulacije), hemijska i fizička svojstava (prvenstveno polarnost i rastvorljivost) aktivne supstance i ostalih ekscipijenasa, proizvodni postupak (Priyanka i Viana, 2013), sila kompresije (Di Martino i sar., 2005), procenat vlažnosti u tableti (Bele i Derle, 2012), prisustvo surfaktanata, koncentracija lubrikanasa, uslovi čuvanja (Quodbach i Kleinebudde, 2014) i prerada proizvoda (Gould i Tan, 1986). Važna svojstva sredstva za raspadanje su kompresibilnost, protočnost, rastvorljivost (iako hidrofilna, sredstva za raspadanje su nerastvorna u vodi (Moreton, 2008)), sposobnost formiranja gela, kapacitet hidratacije i kompleksacija (Balasubramaniam i sar., 2008).

NSG se ubraja u grupu superdezintegratora. Dobija se nakon umrežavanja skroba i supstitucije sa karboksimetil grupama. Obe ove modifikacije skroba su važni parametri dezintegracionih osobina NSG-a (Bolhuis i sar., 1984). Umrežavanje utiče na smanjenje rastvorljivosti i viskoznosti polimera u vodi. Smanjenje rastvorljivosti sredstva za raspadanje je važno zbog toga što će se materijali rastvorni u vodi rastvoriti bez uticaja na raspadanje tablete (Santanu i sar., 2012). Supstitucija karboksimetil grupama povećava hidrofilni fragment polimera što povećava njegovu rastvorljivost u vodi (Priyanka i Viana, 2013). Step en umrežavanja i supstitucija karboksimetil grupama imaju suprotne efekte na dezintegraciona svojstva NSG-a. Pravilan balans između ovih modifikacija skroba ima za cilj postizanje zadovoljavajuće rastvorljivosti polimera, što podstiče brzo uvođenje vode unutar tablete (i ubrzava proces raspadanja), i izbegavanje stvaranja viskoznog gela, što bi sprečilo prodiranje vode do unutrašnjosti tablete (i usporilo proces raspadanja).

Mehanizam raspadanja tablete u prisustvu NSG-a uključuje dva odvojena procesa: prodiranje vode u tabletu i bubrenje.

Mehanizam delovanja NSG-a je baziran na principu kapilarnog delovanja nakon čega sledi brza apsorpcija vode (zbog hidrofilnih karboksimetilnih grupa). Apсорpcija vode dovodi do bubrenja polimera, što povećava njegov volumen (čak i do 300 puta) u svim pravcima.

Brzina raspadanja je zavisna od pH vrednosti medijuma koji se koristi za test raspadljivosti. Pokazano je da se brzina raspadanja NSG-a smanjuje sa sniženjem pH vrednosti medijuma (Chen i sar., 1997).

Na fenomen bubrenja prilikom raspadanja utiče i poroznost tableta (Desai i sar., 2016). Ako je poroznost niska i veze između čestica jake, bubrenje neće biti dovoljno jako da dovede do raspadanja tablete. S druge strane, ako je poroznost veoma visoka, bubrenje neće biti u stanju da izgradi dovoljan pritisak da efikasno degradira strukturu tablete. Zbog toga je bitno proizvesti tablete koje imaju optimalnu poroznost, sa zadovoljavajućom frijabilnosti, otpornošću na lomljenje i vremenom raspadanja.

NSG je stabilan materijal, iako veoma higroskopan. Pokazano je da su tablete koje sadrže NSG imale povećanu frijabilnost nakon izlaganja uslovima studije stabilnosti tokom 3 meseca (30 °C / 65% relativna vlažnost i 40 °C / 75% relativna vlažnost) (Setty i sar., 2008). Iako korišćena formulacija sadrži druge hidrofilne ekscipijense (kao što je npr. manitol, 10%), zaključeno je da je povećanje frijabilnosti najverovatnije uzrokovano pristustvom NSG-a (koji je korišćen u koncentraciji od 24%).

Druga studija tvrdi da uslovi skladištenja u velikoj meri utiču na sposobnost NSG-a da apsorbuje vodu (Quodbach i Kleinebudde, 2014). Međutim, pokazano je da uslovi skladištenja manje utiču na vreme raspadanja kod formulacije sa NSG-om nego kod formulacije sa kroskarmelozom, za tablete proizvedene vlažnom granulacijom (Gordon i sar., 1993).

Način dodavanja sredstva za raspadanje (ekstra- i/ili intragranularno) može biti veoma značajan faktor za vreme raspadanja. Mnoge studije su pokazale da je vreme raspadanja bilo najkraće kada je sredstvo za raspadanje inkorporirano ekstra- i intra-granularno (Bielin, 1989), u poređenju sa pojedinačno inkorporiranim sredstvom za raspadanje, samo ekstra- ili samo intra-granularno (Khattab i sar., 1993). U nekim slučajevima, naročito kada je aktivna

supstanca slabo rastvorljiva, raspadljivost tablete su poboljšana kada je sredstvo za raspadanje uključeno intragranularno (Gordon i sar., 1990). U slučaju supstanci koje se slabo kvase u vodi, vreme raspadanja je poboljšano ekstragranularno inkorporiranim sredstvom za raspadanje (He i sar., 2008a). Međutim, takođe je pokazano da način inkorporacije superdezintegratora nije imao značajnog uticaja na karakteristike tableta (Van Kamp i sar., 1983).

Proces raspadanja zavisi i od drugih ekscipijenasa u formulaciji. Punioci mogu da povećaju ili smanje vreme raspadanja u zavisnosti od njihove rastvorljivosti. Nerastvorni punioci imaju tendenciju da povećaju, dok rastvorljivi punioci imaju tendenciju da smanje efikasnost raspadanja. Razlika u uticaju punilaca na vreme raspadanja je posledica različitih mehanizama raspadanja. U slučaju nerastvorljivih punilaca, čestice se “otkidaju” od površine tablete, i raspadanje se odvija mehanizmom bubrenja. U slučaju rastvorljivih punilaca, čestice površine tableta se rastvaraju i zatim difunduju kroz medijum, pa raspadanje zavisi od mogućnosti vode da prodre do tablete (Caramella, 1990). Rastvorni punioci mogu napraviti film oko tablete, što sprečava dalju difuziju (Augsburger i sar., 2007).

Raspadanje tableta zavisi od koncentracije NSG-a u slučaju tableta koje sadrže laktozu (rastvorna u vodi), dok je kod tableta sa dvobaznim kalcijum-fosfatom (nerastvoran u vodi) raspadanje više zavisi od načina inkorporacije NSG-a (DFE, 2017). Razlika u svojstvima tableta je posledica razlike u rastvorljivosti punioca. Kada je NSG dodat samo ekstragranularno, unutrašnje jezgro će se polako raspasti u slučaju tableta gde je korišćen nerastvorni punilac, dok će se prodiranje vode nastaviti u slučaju rastvorljivog punioca.

Postoje dokazi da proces proizvodnje takođe utiče na vreme raspadanja. Tablete koje sadrže NSG i proizvedene su vlažnom granulacijom pokazuju povećano vreme raspadanja u poređenju sa tabletama koje su proizvedene suvom granulacijom (Zhao i Augsburger, 2006).

Kalcijum-fosfat je direktno kompresibilan materijal sa odličnom protočnošću. Kao ekscipijens u tabletama, utiče na povećavanje zatezne čvrstoće tableta ali može uzrokovati i porast frijabilnosti (Schmidt i Herzog, 1993). Pri visokim koncentracijama može da izazove raslojavanje i “kapingovanje” tableta koje su proizvedene metodom suvog mešanja (Ahmed

i sar., 2005). Mnoge studije su sprovedene koristeći dvobazni kalcijum-fosfat, ali ne i trikalcijum-fosfat (TKF). TKF je manje rastvorljiv, manje kompresibilan i pokazuje manju protočnost u odnosu na dvobazni kalcijum-fosfat. Predloženi kompresioni mehanizam TKF-a, proučavan na modelu peleta dobijenih procesom ekstruzije-sferonizacije, je trajna deformacija i zgušnjavanje (Santos i sar., 2004). Tablete formulisane sa dikalcijum-fosfatom omogućavaju brzu i potpunu penetraciju vode u unutrašnjost tablete (Van Kamp i sar., 1986). Ova brza penetracija je uslovljena hidrofilnom prirodom materijala (Lerk i sar., 1976) i poroznošću tableta. Uprkos brznoj penetraciji vode, tablete sačinjene od dikalcijum-fosfata ne ostvaruju dobru raspadljivost zbog nerastvorljivosti ovog ekscipijensa. Zbog toga je bitno u formulaciju sa dikalcijum-fosfatom uključiti i sredstvo za raspadanje koje aktivno podstiče raspadanje tablete različitim mehanizmima (npr. bubrenjem) (Caramella i sar., 1986).

Prilikom razvoja formulacije, važno je izabrati optimalne koncentracije punioca i sredstva za raspadanje kako bi se dobio proizvod sa zadovoljavajućim atributima kvaliteta. U literaturi ne postoje prethodne studije koje se bave ispitivanjem odnosa između nerastvornog TKF-a i NSG-a u tabletama dobijenim postupkom vlažne granulacije i značaja njihovog uticaja na vreme raspadanja i čvrstinu tableta. Već je ranije potvrđeno da čvrstina tablete ima značajan uticaj na vreme raspadanja tableta (Di Martino i sar., 2005). Međutim, uspostavljeno je da je apsorpcija vode, koja zavisi od osobina formulacije (koncentracije ekscipijensa i njihove rastvorljivosti) daleko značajniji faktor za proces raspadanja tableta nego sila kompresije (Majji i Shewale, 2014).

3.4.1 Uticaj koncentracije sredstva za raspadanje

U ovoj studiji analiziran je uticaj modifikovanog skroba, NSG-a, na karakteristike kvaliteta tableta dobijene postupkom vlažne granulacije.

U studiji Zhang i sar., ispitivane tablete su sadržale manitol rastvorljiv u vodi i proizvedene su procesom direktne kompresije. Studija je pokazala da koncentracija NSG-a do 5% nema uticaja na čvrstinu tablete. Povećanjem koncentracije NSG-a (8-20%), dolazi do smanjenja čvrstoće tableta (Zhang i sar., 2010). Takođe, u drugoj studiji, primećeno je da NSG korišćen

u koncentraciji iznad 8% povećava vreme raspadanja zbog povećane viskoznosti medijuma (Sharma, 2013). Setty i saradnici su pokazali da se vreme raspadanja i vreme kvašenja povećava sa povećanjem koncentracije NSG-a (4%, 8%, 16%, 24%) (Setty i sar., 2008). Formiranje viskoznog gela sprečava dalje prodiranje tečnosti stvaranjem barijere između tablete i sredstva za raspadanje. Ovo povećanje vremena raspadanja nije primećeno kada je korišćen drugi tip sredstva za raspadanje (natrijum kroskarmeloza i krosprovidon) u povećanim koncentracijama. Uticaj koncentracije NSG-a na vreme raspadanja je dodatno potvrđen studijom koja je pokazala da visok nivo NSG-a (> 8%) povećava vreme raspadanja zbog njegovih svojstava geliranja, što povećava viskoznost i dovodi do formiranja gela pri potpunoj hidrataciji NSG-a (Balasubramaniam i sar., 2008).

Rezultati ispitivanja prikazani u ovoj disertaciji, pokazali su da tablete sa većom koncentracijom NSG-a imaju kraće vreme raspadanja. Razlog za dobijanje rezultata koji se razlikuju od prethodno navedenih studija može se objasniti činjenicom da su tablete u ovom istraživanju proizvedene korišćenjem vlažne granulacije kao proizvodnog procesa. Ponašanje i uticaj NSG-a nisu prethodno istraženi u kontekstu procesa vlažne granulacije. Veće koncentracije NSG-a su negativno uticale na čvrstinu tableta, što je u skladu sa ranije objavljenim istraživanjima.

3.4.2 Uticaj procesnih parametara

Pokazano je da koncentracija NSG-a ima veći uticaj na vreme raspadanja od sile kompresije (Di Martino i sar., 2005). Druga studija je pokazala da vreme raspadanja nije bilo pod uticajem povećanog pritiska kompresije (Gebre-Mariam i sar., 1996).

Veličina čestica sredstva za raspadanje je veoma važan parametar koji utiče na vreme raspadanja (Zhao i Augsburger, 2006). Smallenbroek i saradnici su primetili da se vreme raspadanja smanjuje sa povećanjem veličine čestica sredstva za raspadanje u slučaju formulacije koja ne sadrži lubrikans. Međutim, u slučaju formulacije koja sadrži lubrikans, vreme raspadanja je kraće sa korišćenjem sredstva za raspadanje koje ima manju veličinu

čestica. Uzrok tome je povećana površina čestica sredstva za raspadanje koja će onda imati manju pokrivenosti lubrikansom (Smallenbroek i sar., 1981).

Raspodela veličine čestica granula u procesu vlažne granulacije je regulisana uglavnom vremenom mešanja, brzinom mešača i količinom tečnosti za granulaciju koje sadrži sredstvo za vezivanje (Sirois i Craig, 2000). Veličina dijametra otvora sita koje se koristi u procesu mlevenja je identifikovan kao faktor značajniji od brzine mešača za određivanje veličine čestica granula (Breneman, 2011). Razvijeni modeli su pokazali da veličina dijametra otvora sita u procesu mlevenja ima najveći uticaj na vreme raspadanja i čvrstinu tablete. Optimalna veličina dijametra sita za ovu formulaciju bila je 0,69 mm. Korišćenjem ovog sita dobija se raspodela veličine čestica sa najmanjim česticama. Ovo je u skladu sa studijom rađenom od strane Smallenbroek i saradnika.

Sadržaj vlage granulata je procesni parametar za koji se tvrdi da ima najveći uticaj na kompresibilnost tableta (Badawy i sar., 2000b). Visoka količina vode koja se koristi kao rastvarač u procesu vlažne granulacije proizvodi čvrste granule, velike gustine i sa niskom poroznošću. Snižena količina vode proizvodi slabije i poroznije granule koje se lako mogu podvrgnuti plastičnoj deformaciji i stvoriti više kontaktnih tačaka između čestica. Razvijeni modeli pokazuju da sniženjem vrednosti parametara količina vode i sadržaj vlage (što ukazuje na formiranje slabijih, poroznijih granula), sito koje treba koristiti u procesu mlevenja, radi dobijanja optimalnih karakteristika kvaliteta tableta, je sito sa većom veličinom dijametra otvora. I obrnuto, kada je količina vode veća i dobijene granule manje porozne, tokom procesa mlevenja treba koristiti sito sa manjom veličinom dijametra otvora. Na ovaj način dobija se optimalna veličina čestica koja doprinosi dobijanju tableta sa željenim atributima kvaliteta - vreme raspadanja i čvrstina tableta.

4. DRUGI DEO ISTRAŽIVANJA

4.1. UVOD

U realnoj industrijskoj praksi idealan transfer tehnologije procesa vlažne granulacije je vrlo redak. Izazovima koji se nalaze na putu transfera procesa vlažne granulacije treba pristupiti sa znanjem i iskustvima stečenim u prethodnim fazama razvojnog procesa zajedno sa primenom principa dizajna kvaliteta (FDA, 2011a). U kontekstu proizvodnog transfera tehnologije, dva procesa se mogu smatrati sličnim ako postoji geometrijska (isti odnos linearnih dimenzija i oblika), kinetička (isti odnos brzina između odgovarajućih sistemskih tačaka) i dinamička (isti odnos sila između odgovarajućih sistemskih tačaka) sličnost (Leuenberger, 1982). Različitost proizvodne opreme na različitim proizvodnim nivoima je dosta česta pojava u industrijskoj praksi, pogotovo kad je u pitanju oprema koja se koristi u procesu vlažne granulacije (npr. različiti oblici, prečnici, mehanizmi mlevenja itd.). Proces transfera procesa vlažne granulacije predstavlja izazov čak i kada se koristi oprema istog proizvođača, sa istim geometrijskim parametrima (Schaefer i sar., 1986). Međutim, sa pristupom zasnovanim na principima dizajna kvaliteta i proceni rizika, i razvojem progresivnog prostora dizajna, proizvodnja farmaceutskih proizvoda je dovoljno robustna da omogući podešavanje procesnih parametara prilikom samog transfera tehnologije (Agrawal i Piey, 2015; Aikawa i sar., 2008).

Studije koje koriste pristup dizajna kvaliteta u cilju optimizacije procesa vlažne granulacije često kao polazne promenljive koriste ili procesne parametre ili faktore formulacije (Piey i Badawy, 2016). Osim toga, posmatrani odgovori se obično odnose na svojstva granula (kao što su raspodela veličine čestica (Chaudhury i sar., 2014), poroznost (Barrasso i sar., 2015), gustina (Luo i sar., 2015)) . U studijama koje su sproveli Aikawa i saradnici (Aikawa i sar., 2008) i Badawy i saradnici (Badawy i sar., 2019) analizirani odgovori su svojstva tableta. Ove studije, međutim, nisu koristile modelovanje tehnikama mašinskog učenja. Veliki skupovi podataka se uspešno analiziraju tehnikama mašinskog učenja (Hi, 2007) i koriste kao deo pristupa dizajna kvaliteta u farmaceutskom razvoju i optimizaciji (Ibrić i sar., 2012;

Petrović i sar., 2011). Prethodne studije koje koriste modelovanje tehnikama mašinskog učenja evaluirale su sposobnosti predviđanja razvijenih modela na laboratorijskom (Aksu i sar., 2013) ili pilot nivou proizvodnje (Kayrak-Talay i sar., 2013). U istraživanju u okviru ove doktorske disertacije, po prvi put su razvijeni modeli koji su testirani na uzorcima sa pilot i komercijalnog nivoa proizvodnje. Takođe su korišćene i upoređivane mnogobrojne tehnike mašinskog učenja (metode regresije, regularizacije, stabla i ansambla). Kao ulazne promenljive korišćeni su istovremeno faktori formulacije i parametri procesa. Ispitivani odgovori su karakteristike kvaliteta granula i tableta koje su relevantne u kontekstu složenog sistema procesa vlažne granulacije – kompaktilnost (Sonnergaard, 2006), kompresibilnost i tabletabilnost. Ovaj deo istraživanja pruža primer kako se različite tehnike mašinskog učenja mogu koristiti za određivanje značajnih promenljivih (kategoričkih i numeričkih) i opsega njihovog uticaja na kritične attribute kvaliteta tableta.

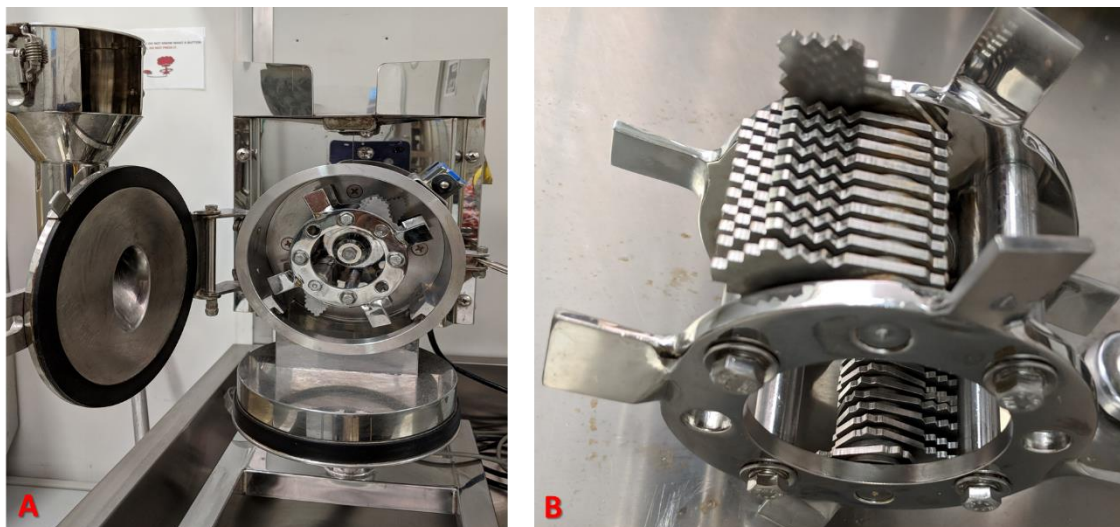
4.2. MATERIJALI I METODE

4.2.1. Eksperimentalni dizajn

Tablete su pripremljene variranjem koncentracija TKF-a (Innophos Inc., Sjedinjene Američke Države), koji je korišćen kao punilac i NSG-a (DFE Pharma, Nemačka), koji je korišćen kao sredstvo za raspadanje i dodat ekstragranularno. Kao sredstvo za vezivanje je korišćen povidon K30 (3,7%) (ISP Technologies, Inc., Sjedinjene Američke Države) rastvoren u vodi. Magnezijum-stearat (FACI S.p.A., Italija), kao lubrikans, je korišćen u koncentraciji od 1%. Nivo ispunjenosti mešalice-granulatora je bio 80% za sve proizvodne nivoe. Takođe, brzina mešača je bila konstantna za sve proizvodne nivoe.

Eksperimenti na **laboratorijskom nivou** (veličina probe 800 g) su izvedeni koristeći Hobart mikser (model N50-60, Sjedinjene Američke Države), dok su **komercijalne serije** (veličina serije 80 kg) granulirane koristeći visoko-smicajnu mešalicu-granulator Diosna (model P 300, Nemačka). Granule su sušene na 45°C u Glatt fluidnoj sušilici (model TR2, korišćen

za laboratorijske ekperimente i model WSG 60, korišćen za komercijalnu proizvodnju, Nemačka). Laboratorijski uzorci suvih granula su mleveni na mlinu Powder Tech (model RT-10HS, Tajvan) gde su noževi pozicionirani oko horizontalne ose (Slika 32).



Slika 32. A. Mlin Powder Tech, B. Noževi koji se okreću oko horizontalne ose

Za **pilot eksperimente** (veličina probe 5 kg) korišćen je mlin Quadro Comil® (model 194, Kanada), gde mešač rotira oko vertikalne ose. Korišćeni su 1601 i 1607 oblici oštrica, sa brzinom od 200, 300 i 400 rpm i sitom veličine dijametra otvora 0,81 mm. FitzMill® mlin (model D, Sjedinjene Američke Države) gde su noževi postavljeni oko horizontalne ose, sa postavkom "noževi napred", korišćen je u proizvodnji komercijalnih šarži. Korišćena sita FitzMill® mlina su veličine otvora 0,69, 0,84, 1,00 i 1,04 mm. Sva sita imaju okrugao oblik otvora sa izuzetkom sita 1,00 koje ima kvadratni oblik otvora. FitzMill® je korišćen sa postavkom brzine sporo, srednje i brzo.

Mešavina za tabletiranje je komprimovana pomoću simulatora kompakcije Gamlen (Gamlen Tableting, Velika Britanija) u tablete okuglog oblika, prečnika 6 mm i mase 110 mg (Klevan i sar., 2007). Brzina kompakcije je bila konstantna (60 mm/min) a frekvencija uzoraka grafika 200 Hz. Analiza je rađena na ukupno 84 laboratorijska, 48 pilot i 36 komercijalnih uzoraka. Svaka mešavina za tabletiranje je komprimovana koristeći pritisak kompakcije od

70, 105, 140 i 175 MPa. Svi uzorci su komprimovani u triplikatu za svaki pritisak kompakcije.

4.2.2. Testiranje i analiza podataka

Raspodela veličine čestica je određena korišćenjem sita Endecotts Ltd. (Velika Britanija) sa otvorima veličine 150, 250 i 500 μm . Zatezna čvrstoća tableta je merena pomoću uređaja za testiranje čvrstine tablete Erweka (model TBH 30, Nemačka).

Izračunavanje zatezne čvrstoće tablete u matrici dato je sledećom jednačinom:

$$\sigma_{in} = \frac{2 \times F}{\pi \times D_{in} \times H_a} \quad (26)$$

gde je σ_{in} zatezna čvrstoća tablete u matrici, F je sila loma tablete, D_{in} je dijametar tablete u matrici, a H_a je minimalna debljina tablete u matrici pod maksimalnim pritiskom kompakcije.

Izračunavanje zatezne čvrstoće tablete van matrice dato je sledećom jednačinom:

$$\sigma_{out} = \frac{2 \times F}{\pi \times D_{out} \times H_c} \quad (27)$$

gde je σ_{out} zatezna čvrstoća tablete van matrice, D_{out} je dijametar tablete van matrice, a H_c je debljina tablete van matrice.

Pritisak kompakcije se izračunava pomoću sledeće jednačine:

$$P = \frac{F_c}{\left(\frac{D_{in}}{2}\right)^2 \times \pi} \quad (28)$$

gde je P pritisak koji vrši klip, a F_c je sila kompakcije.

Elastični oporavak koji se odigrava u matrici okarakterisan je pomoću trenutnog aksijalnog oporavka (TAO). Trenutni aksijalni oporavak se izračunava korišćenjem sledeće jednačine:

$$TAO = \frac{H_b - H_a}{H_a} \times 100 \quad (29)$$

gde je H_b debljina tablete na kraju stadijuma dekompakcije.

Elastični oporavak van matrice, koji se dešava nakon izbacivanja tablete iz matrice, je opisan pomoću kumulativnog aksijalnog oporavka (KAO) (Armstrong i Haines-Nutt, 1972) i

oporavka zapreminskog istezanja (OZI). Oporavak zapreminskog istezanja uzima u obzir promene i u debljini i u dijametru tablete. Kumulativni aksijalni oporavak se izračunava pomoću sledeće jednačine (Armstrong i Haines-Nutt, 1972):

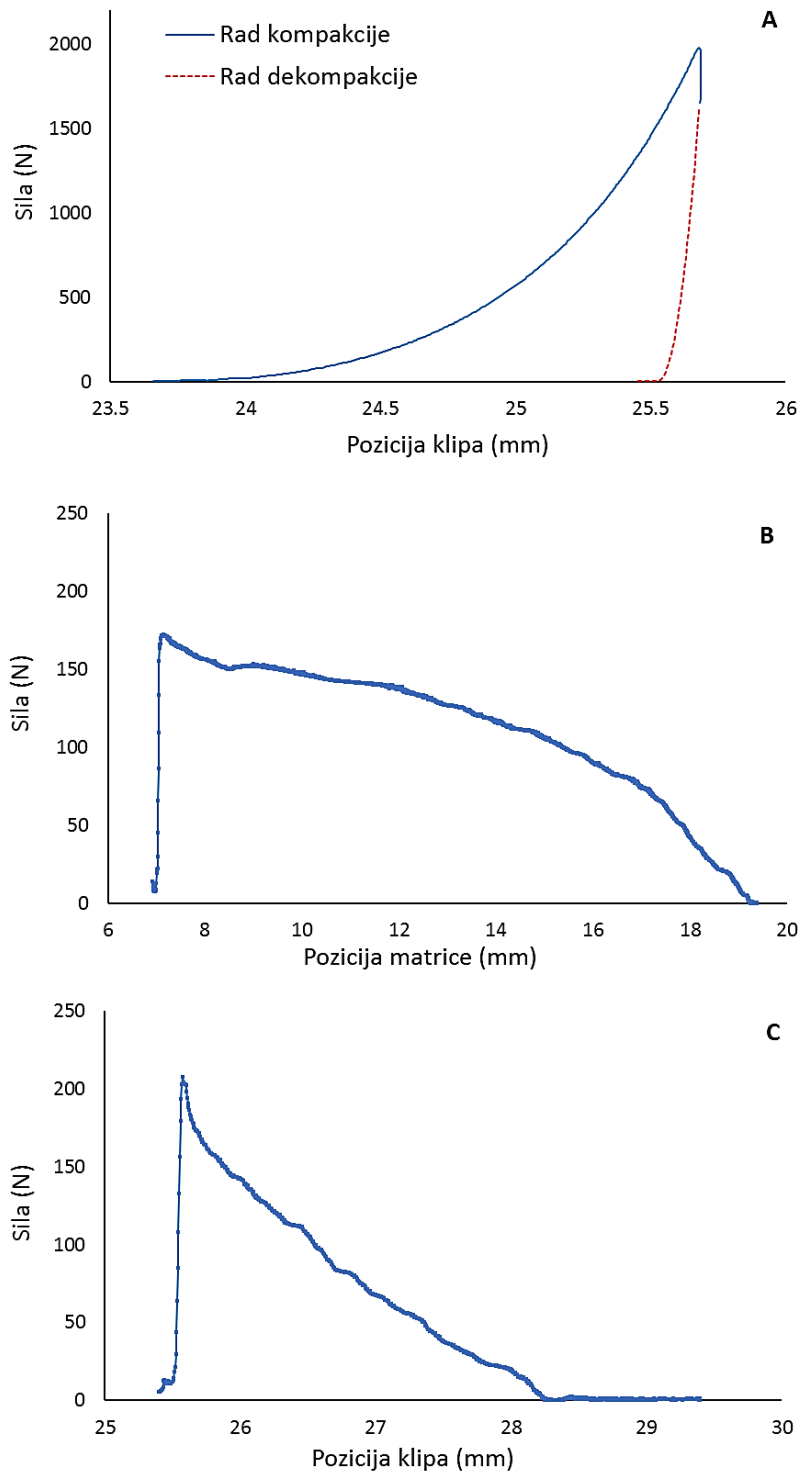
$$KAO = \frac{H_c - H_a}{H_a} \times 100 \quad (30)$$

Oporavak zapreminskog istezanja se izračunava koristeći sledeću jednačinu (Maganti i Celik, 1993):

$$OZI = \frac{D_{out}^2 H_c - D_{in}^2 H_a}{D_{in}^2 H_a} \times 100 \quad (31)$$

Rad kompaksije (W_c), rad dekompaksije (W_{dc}), neto rad (W_n), rad odvajanja (W_d) i rad izbacivanja (W_e) su izračunati pomoću analize "površine ispod krive" (*engl. Area Under the Curve – AUC*) koristeći odgovarajući "force-displacement" dijagram (Slika 33). Kriva dekompaksije označava elastičnu relaksaciju materijala. Neto rad je efektivni rad koji je potrošen na kompaksiju nakon povraćaja reverzibilne energije za vreme stadijuma dekompaksije. Rad dekompaksije je izračunat kao razlika između neto rada i rada kompaksije.

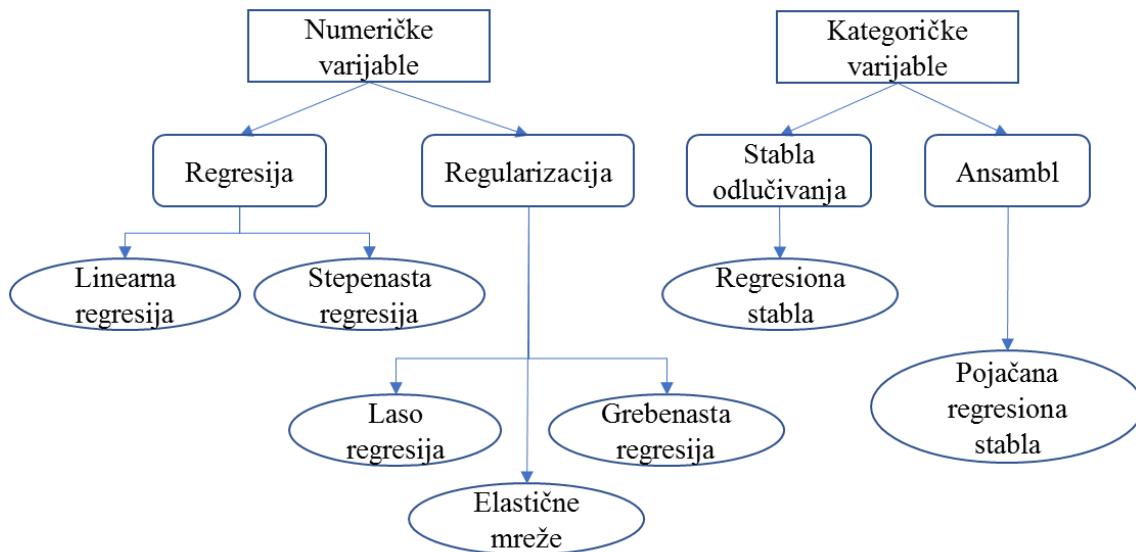
Debljina tableta pri maksimalnom pritisku kompaksije i na kraju stadijuma dekompaksije je očitavana sa Gamlenovog izlaznog izveštaja.



Slika 33. Krive "force-displacement" za izračunavanje rada kao "površine ispod krive": A. Rad kompakcije i dekompakcije, B. Rad odvajanja i C. Rad izbacivanja

4.2.3. Tehnike modelovanja

Tehnike mašinskog učenja koje su korišćene u ovoj studiji pogodne su za različite vrste promenljivih (Slika 34): linearni regresioni model, stepenasta regresija, laso regresija (Tibshirani, 1996), grebenasta regresija (Hoerl i Kennard, 1970), elastične mreže (Zou i Hastie, 2005), regresiona stabla (Quinlan, 1987) i regresiona stabla sa tehnikom "boosting" (Friedman, 1999). Softver koji je korišćen za razvoj matematičkih modela je MATLAB® 2013b (MathWorks, Sjedinjene Američke države).



Slika 34. Modeli mašinskog učenja korišćeni u radu za modelovanje transfera tehnologije vlažne granulacije

U cilju ispitivanja normalnosti raspodele podataka i odnosa između ulaznih promenljivih i odgovora urađena su dva testa: Shapiro-Wilk test (Shapiro i Wilk, 1965) i Kruskal-Wallis test (Allen, 2017). Shapiro-Wilk test ima značajnu veličinu W koja je jednaka 1 za podatke sa normalnom raspodelom i manja od 1 za podatke koji nemaju normalnu raspodelu. Vrednost W se računa pomoću sledeće jednačine:

$$W = \frac{(\sum a_i x_{(i)})^2}{\sum (x_i - \bar{x})^2} \quad (32)$$

gde je $x_{(i)}$ vrednost i -tog statističkog reda, a n je broj primera koji su korišćeni za trening modela.

Modeli su evaluirani i upoređivani pomoću RMSE vrednosti (*engl. Root Mean Square Error – RMSE*) koja predstavlja kvadratni koren srednje kvadratne greške (MSE) i izračunava se pomoću sledeće jednačine:

$$RMSE = \sqrt{MSE} = \sqrt{\frac{\sum(y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} \quad (33)$$

gde je y_i stvarna vrednost odgovora, \hat{y}_i je predviđena vrednost odgovora od strane modela. Faktori sa p vrednošću manjom od 0,05 su smatrani statistički značajni (Caruana i Niculescu-Mizil, 2006).

4.3. REZULTATI

Detaljan opis eksperimentalnog dizajna tj. vrednosti ulaznih promenljivih prikazani su u tabeli 5. Dobijene eksperimentalne vrednosti za ispitivane odgovore prikazane su u tabeli 6. Dobijeni rezultati pokazuju da se vrednosti parametara σ , W_c , W_{dc} i W_n povećavaju pri povećanju primenjenog pritiska kompakcije (Slika 35). Nema značajne razlike između σ_{in} i σ_{out} pri bilo kojem primenjenom pritisku kompakcije. Zatezna čvrstoća i rad kompakcije imaju najveće vrednosti kod pilot uzoraka u poređenju sa rezultatima postignutim kod laboratorijskih i komercijalnih uzoraka. Razlika između W_c i W_n raste za porastom primenjenog pritiska kompakcije, što ukazuje na povećavanje rada dekompakcije. Rad dekompakcije ima negativnu vrednost u poređenju sa W_c i W_n . Na slici 35 prikazana je apsolutna vrednost rada dekompakcije.

Varijacija u debljini tableta je analizirana na kraju procesa kompakcije, na kraju stadijuma dekompakcije i van matrice. Debljina tablete kao i njena korelacija sa primenjenim pritiskom kompakcije u različitim vremenskim intervalima je prikazana na slici 36. Debljina tablete je obrnuto srazmerna pritisku kompakcije. Ne postoji značajna razlika između vrednosti H_b i H_c . Jedina razlika između H_b i H_c je primećena kod komercijalnih uzoraka, prilikom pritiska kompakcije 70 i 105 MPa.

Elastičan oporavak se povećava sa povećanjem pritiska kompaktacije (Slika 37). Ne postoji značajna razlika između KAO i OZI na svim proizvodnim nivoima. TAO ima najveću vrednost za komercijalne uzorke, mada ovi rezultati imaju takođe najveću vrednost standardne devijacije.

Tabela 5. Ulazne promenljive za 84 laboratorijska, 48 pilot i 36 komercijalna uzorka

Ulazne promenljive											
Uzorak	TKF (%)	NSG (%)	Veličina sita (mm)	Oblik otvora sita		Voda (%)	Veličina čestica (%)				Pritisak kompakcije (MPa)
				□	O		> 500 μm	250 - 500 μm	150 - 250 μm	0 - 150 μm	
1 ^L	12.5	12.25	0.85	1	0	26.5	30.9	22.8	15.6	35.8	69.39
2 ^L	12.5	12.25	0.85	1	0	26.5	30.9	22.8	15.6	35.8	104.09
3 ^L	12.5	12.25	0.85	1	0	26.5	30.9	22.8	15.6	35.8	138.78
4 ^L	12.5	12.25	0.85	1	0	26.5	30.9	22.8	15.6	35.8	173.48
5 ^L	17.5	8.75	0.85	1	0	26.5	23.8	19.0	20.3	35.9	69.39
6 ^L	17.5	8.75	0.85	1	0	26.5	23.8	19.0	20.3	35.9	104.09
7 ^L	17.5	8.75	0.85	1	0	26.5	23.8	19.0	20.3	35.9	138.78
8 ^L	17.5	8.75	0.85	1	0	26.5	23.8	19.0	20.3	35.9	173.48
9 ^L	15	14	0.85	1	0	17.4	26.3	22.4	15.4	36.6	69.39
10 ^L	15	14	0.85	1	0	17.4	26.3	22.4	15.4	36.6	104.09
11 ^L	15	14	0.85	1	0	17.4	26.3	22.4	15.4	36.6	138.78
12 ^L	15	14	0.85	1	0	17.4	26.3	22.4	15.4	36.6	173.48
13 ^L	15	10.5	0.85	1	0	20.5	21.9	21.2	12.7	43.6	69.39
14 ^L	15	10.5	0.85	1	0	20.5	21.9	21.2	12.7	43.6	104.09
15 ^L	15	10.5	0.85	1	0	20.5	21.9	21.2	12.7	43.6	138.78
16 ^L	15	10.5	0.85	1	0	20.5	21.9	21.2	12.7	43.6	173.48
17 ^L	20	14	0.85	1	0	14.6	26.3	20.4	10.8	42.6	69.39
18 ^L	20	14	0.85	1	0	14.6	26.3	20.4	10.8	42.6	104.09
19 ^L	20	14	0.85	1	0	14.6	26.3	20.4	10.8	42.6	138.78
20 ^L	20	14	0.85	1	0	14.6	26.3	20.4	10.8	42.6	173.48
21 ^L	20	7	0.85	1	0	26.5	23.4	20.6	13.8	41.7	69.39

Ulazne promenljive											
Uzorak	TKF (%)	NSG (%)	Veličina sita (mm)	Oblik otvora sita		Voda (%)	Veličina čestica (%)				Pritisak kompakcije (MPa)
				□	O		> 500 μm	250 - 500 μm	150 - 250 μm	0 - 150 μm	
22 ^L	20	7	0.85	1	0	26.5	23.4	20.6	13.8	41.7	104.09
23 ^L	20	7	0.85	1	0	26.5	23.4	20.6	13.8	41.7	138.78
24 ^L	20	7	0.85	1	0	26.5	23.4	20.6	13.8	41.7	173.48
25 ^L	15	10.5	0.85	1	0	19.8	23.8	19.4	12.7	44.8	69.39
26 ^L	15	10.5	0.85	1	0	19.8	23.8	19.4	12.7	44.8	104.09
27 ^L	15	10.5	0.85	1	0	19.8	23.8	19.4	12.7	44.8	138.78
28 ^L	15	10.5	0.85	1	0	19.8	23.8	19.4	12.7	44.8	173.48
29 ^L	12.5	8.75	0.85	1	0	26.5	22.2	23.6	14.2	39.7	69.39
30 ^L	12.5	8.75	0.85	1	0	26.5	22.2	23.6	14.2	39.7	104.09
31 ^L	12.5	8.75	0.85	1	0	26.5	22.2	23.6	14.2	39.7	138.78
32 ^L	12.5	8.75	0.85	1	0	26.5	22.2	23.6	14.2	39.7	173.48
33 ^L	15	14	0.85	1	0	17.4	29.0	20.3	17.4	32.6	69.39
34 ^L	15	14	0.85	1	0	17.4	29.0	20.3	17.4	32.6	104.09
35 ^L	15	14	0.85	1	0	17.4	29.0	20.3	17.4	32.6	138.78
36 ^L	15	14	0.85	1	0	17.4	29.0	20.3	17.4	32.6	173.48
37 ^L	10	10.5	0.85	1	0	26.5	24.5	18.9	13.7	42.8	69.39
38 ^L	10	10.5	0.85	1	0	26.5	24.5	18.9	13.7	42.8	104.09
39 ^L	10	10.5	0.85	1	0	26.5	24.5	18.9	13.7	42.8	138.78
40 ^L	10	10.5	0.85	1	0	26.5	24.5	18.9	13.7	42.8	173.48
41 ^L	10	7	0.85	1	0	24.0	20.3	24.8	13.6	41.3	69.39
42 ^L	10	7	0.85	1	0	24.0	20.3	24.8	13.6	41.3	104.09
43 ^L	10	7	0.85	1	0	24.0	20.3	24.8	13.6	41.3	138.78
44 ^L	10	7	0.85	1	0	24.0	20.3	24.8	13.6	41.3	173.48

Ulazne promenljive											
Uzorak	TKF (%)	NSG (%)	Veličina sita (mm)	Oblik otvora sita		Voda (%)	Veličina čestica (%)				Pritisak kompaktije (MPa)
				□	○		> 500 μm	250 - 500 μm	150 - 250 μm	0 - 150 μm	
45 ^L	20	10.5	0.85	1	0	16.6	22.3	23.1	15.0	39.3	69.39
46 ^L	20	10.5	0.85	1	0	16.6	22.3	23.1	15.0	39.3	104.09
47 ^L	20	10.5	0.85	1	0	16.6	22.3	23.1	15.0	39.3	138.78
48 ^L	20	10.5	0.85	1	0	16.6	22.3	23.1	15.0	39.3	173.48
49 ^L	20	10.5	0.85	1	0	17.2	28.0	21.3	10.4	40.2	69.39
50 ^L	20	10.5	0.85	1	0	17.2	28.0	21.3	10.4	40.2	104.09
51 ^L	20	10.5	0.85	1	0	17.2	28.0	21.3	10.4	40.2	138.78
52 ^L	20	10.5	0.85	1	0	17.2	28.0	21.3	10.4	40.2	173.48
53 ^L	10	14	0.85	1	0	26.5	28.4	17.1	11.9	41.9	69.39
54 ^L	10	14	0.85	1	0	26.5	28.4	17.1	11.9	41.9	104.09
55 ^L	10	14	0.85	1	0	26.5	28.4	17.1	11.9	41.9	138.78
56 ^L	10	14	0.85	1	0	26.5	28.4	17.1	11.9	41.9	173.48
57 ^L	20	14	1.04	0	1	17.2	29.1	25.5	8.2	36.7	69.39
58 ^L	20	14	1.04	0	1	17.2	29.1	25.5	8.2	36.7	104.09
59 ^L	20	14	1.04	0	1	17.2	29.1	25.5	8.2	36.7	138.78
60 ^L	20	14	1.04	0	1	17.2	29.1	25.5	8.2	36.7	173.48
61 ^L	20	14	0.85	1	0	17.8	33.9	22.5	6.7	36.4	69.39
62 ^L	20	14	0.85	1	0	17.8	33.9	22.5	6.7	36.4	104.09
63 ^L	20	14	0.85	1	0	17.8	33.9	22.5	6.7	36.4	138.78
64 ^L	20	14	0.85	1	0	17.8	33.9	22.5	6.7	36.4	173.48
65 ^L	20	14	0.85	1	0	26.4	21.1	22.9	11.8	44.1	69.39
66 ^L	20	14	0.85	1	0	26.4	21.1	22.9	11.8	44.1	104.09
67 ^L	20	14	0.85	1	0	26.4	21.1	22.9	11.8	44.1	138.78

Ulazne promenljive											
Uzorak	TKF (%)	NSG (%)	Veličina sita (mm)	Oblik otvora sita		Voda (%)	Veličina čestica (%)				Pritisak kompakcije (MPa)
				□	O		> 500 μm	250 - 500 μm	150 - 250 μm	0 - 150 μm	
68 ^L	20	14	0.85	1	0	26.4	21.1	22.9	11.8	44.1	173.48
69 ^L	20	14	0.85	1	0	25.2	22.4	23.7	11.0	42.5	69.39
70 ^L	20	14	0.85	1	0	25.2	22.4	23.7	11.0	42.5	104.09
71 ^L	20	14	0.85	1	0	25.2	22.4	23.7	11.0	42.5	138.78
72 ^L	20	14	0.85	1	0	25.2	22.4	23.7	11.0	42.5	173.48
73 ^L	20	14	1.04	0	1	24.4	24.5	19.6	10.9	44.5	69.39
74 ^L	20	14	1.04	0	1	24.4	24.5	19.6	10.9	44.5	104.09
75 ^L	20	14	1.04	0	1	24.4	24.5	19.6	10.9	44.5	138.78
76 ^L	20	14	1.04	0	1	24.4	24.5	19.6	10.9	44.5	173.48
77 ^L	20	14	0.69	0	1	24.1	5.3	28.2	20.5	45.2	69.39
78 ^L	20	14	0.69	0	1	24.1	5.3	28.2	20.5	45.2	104.09
79 ^L	20	14	0.69	0	1	24.1	5.3	28.2	20.5	45.2	138.78
80 ^L	20	14	0.69	0	1	24.1	5.3	28.2	20.5	45.2	173.48
81 ^L	20	14	0.69	0	1	18.3	9.3	34.1	12.0	44.5	69.39
82 ^L	20	14	0.69	0	1	18.3	9.3	34.1	12.0	44.5	104.09
83 ^L	20	14	0.69	0	1	18.3	9.3	34.1	12.0	44.5	138.78
84 ^L	20	14	0.69	0	1	18.3	9.3	34.1	12.0	44.5	173.48
1 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	34.1	31.4	8.1	26.2	69.39
2 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	34.1	31.4	8.1	26.2	104.09
3 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	34.1	31.4	8.1	26.2	138.78
4 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	34.1	31.4	8.1	26.2	173.48
5 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	33.9	23.7	10.0	31.7	69.39
6 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	33.9	23.7	10.0	31.7	104.09

Ulazne promenljive											
Uzorak	TKF (%)	NSG (%)	Veličina sita (mm)	Oblik otvora sita		Voda (%)	Veličina čestica (%)				Pritisak kompakcije (MPa)
				□	O		> 500 μm	250 - 500 μm	150 - 250 μm	0 - 150 μm	
7 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	33.9	23.7	10.0	31.7	138.78
8 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	33.9	23.7	10.0	31.7	173.48
9 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	36.7	24.4	8.4	30.3	69.39
10 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	36.7	24.4	8.4	30.3	104.09
11 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	36.7	24.4	8.4	30.3	138.78
12 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	36.7	24.4	8.4	30.3	173.48
13 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	25.8	34.2	11.5	28.2	69.39
14 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	25.8	34.2	11.5	28.2	104.09
15 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	25.8	34.2	11.5	28.2	138.78
16 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	25.8	34.2	11.5	28.2	173.48
17 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	21.2	30.6	12.2	35.3	69.39
18 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	21.2	30.6	12.2	35.3	104.09
19 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	21.2	30.6	12.2	35.3	138.78
20 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	21.2	30.6	12.2	35.3	173.48
21 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	29.8	28.0	10.0	32.0	69.39
22 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	29.8	28.0	10.0	32.0	104.09
23 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	29.8	28.0	10.0	32.0	138.78
24 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	29.8	28.0	10.0	32.0	173.48
25 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	19.1	30.4	13.4	36.7	69.39
26 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	19.1	30.4	13.4	36.7	104.09
27 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	19.1	30.4	13.4	36.7	138.78
28 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	19.1	30.4	13.4	36.7	173.48
29 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	26.9	28.3	10.7	33.0	69.39

Ulazne promenljive											
Uzorak	TKF (%)	NSG (%)	Veličina sita (mm)	Oblik otvora sita		Voda (%)	Veličina čestica (%)				Pritisak kompaktacije (MPa)
				□	O		> 500 μm	250 - 500 μm	150 - 250 μm	0 - 150 μm	
30 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	26.9	28.3	10.7	33.0	104.09
31 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	26.9	28.3	10.7	33.0	138.78
32 ^P	23	14	0.81	0	1	16.5	26.9	28.3	10.7	33.0	173.48
33 ^P	23	14	1.04	0	1	16.5	29.8	26.6	11.1	32.1	69.39
34 ^P	23	14	1.04	0	1	16.5	29.8	26.6	11.1	32.1	104.09
35 ^P	23	14	1.04	0	1	16.5	29.8	26.6	11.1	32.1	138.78
36 ^P	23	14	1.04	0	1	16.5	29.8	26.6	11.1	32.1	173.48
37 ^P	23	14	1.04	0	1	16.5	15.8	30.2	14.3	39.2	69.39
38 ^P	23	14	1.04	0	1	16.5	15.8	30.2	14.3	39.2	104.09
39 ^P	23	14	1.04	0	1	16.5	15.8	30.2	14.3	39.2	138.78
40 ^P	23	14	1.04	0	1	16.5	15.8	30.2	14.3	39.2	173.48
41 ^P	23	14	0.69	0	1	16.5	22.2	35.6	10.6	31.1	69.39
42 ^P	23	14	0.69	0	1	16.5	22.2	35.6	10.6	31.1	104.09
43 ^P	23	14	0.69	0	1	16.5	22.2	35.6	10.6	31.1	138.78
44 ^P	23	14	0.69	0	1	16.5	22.2	35.6	10.6	31.1	173.48
45 ^P	23	14	0.69	0	1	16.5	9.3	33.7	14.8	41.9	69.39
46 ^P	23	14	0.69	0	1	16.5	9.3	33.7	14.8	41.9	104.09
47 ^P	23	14	0.69	0	1	16.5	9.3	33.7	14.8	41.9	138.78
48 ^P	23	14	0.69	0	1	16.5	9.3	33.7	14.8	41.9	173.48
1 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	12.4	32.1	14.3	40.6	69.39
2 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	12.4	32.1	14.3	40.6	104.09
3 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	12.4	32.1	14.3	40.6	138.78
4 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	12.4	32.1	14.3	40.6	173.48

Ulazne promenljive											
Uzorak	TKF (%)	NSG (%)	Veličina sita (mm)	Oblik otvora sita		Voda (%)	Veličina čestica (%)				Pritisak kompakcije (MPa)
				□	O		> 500 μm	250 - 500 μm	150 - 250 μm	0 - 150 μm	
5 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	14.2	23.7	14.7	47.1	69.39
6 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	14.2	23.7	14.7	47.1	104.09
7 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	14.2	23.7	14.7	47.1	138.78
8 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	14.2	23.7	14.7	47.1	173.48
9 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	9.1	29.4	14.9	46.3	69.39
10 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	9.1	29.4	14.9	46.3	104.09
11 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	9.1	29.4	14.9	46.3	138.78
12 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	9.1	29.4	14.9	46.3	173.48
13 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	2.6	22.1	20.1	54.8	69.39
14 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	2.6	22.1	20.1	54.8	104.09
15 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	2.6	22.1	20.1	54.8	138.78
16 ^C	23	14	0.69	0	1	16.5	2.6	22.1	20.1	54.8	173.48
17 ^C	23	14	1.04	0	1	16.5	20.0	28.7	15.4	35.7	69.39
18 ^C	23	14	1.04	0	1	16.5	20.0	28.7	15.4	35.7	104.09
19 ^C	23	14	1.04	0	1	16.5	20.0	28.7	15.4	35.7	138.78
20 ^C	23	14	1.04	0	1	16.5	20.0	28.7	15.4	35.7	173.48
21 ^C	23	14	0.84	0	1	16.5	19.0	28.5	13.0	38.9	69.39
22 ^C	23	14	0.84	0	1	16.5	19.0	28.5	13.0	38.9	104.09
23 ^C	23	14	0.84	0	1	16.5	19.0	28.5	13.0	38.9	138.78
24 ^C	23	14	0.84	0	1	16.5	19.0	28.5	13.0	38.9	173.48
25 ^C	23	14	0.69	0	1	15.8	8.9	34.7	21.9	34.6	69.39
26 ^C	23	14	0.69	0	1	15.8	8.9	34.7	21.9	34.6	104.09
27 ^C	23	14	0.69	0	1	15.8	8.9	34.7	21.9	34.6	138.78

Ulazne promenljive											
Uzorak	TKF (%)	NSG (%)	Veličina sita (mm)	Oblik otvora sita		Voda (%)	Veličina čestica (%)				Pritisak kompaktacije (MPa)
				□	O		> 500 μm	250 - 500 μm	150 - 250 μm	0 - 150 μm	
28 ^C	23	14	0.69	0	1	15.8	8.9	34.7	21.9	34.6	173.48
29 ^C	23	14	0.69	0	1	15.8	5.9	33.4	20.5	40.2	69.39
30 ^C	23	14	0.69	0	1	15.8	5.9	33.4	20.5	40.2	104.09
31 ^C	23	14	0.69	0	1	15.8	5.9	33.4	20.5	40.2	138.78
32 ^C	23	14	0.69	0	1	15.8	5.9	33.4	20.5	40.2	173.48
33 ^C	23	14	0.69	0	1	15.8	11.1	41.7	15.8	31.4	69.39
34 ^C	23	14	0.69	0	1	15.8	11.1	41.7	15.8	31.4	104.09
35 ^C	23	14	0.69	0	1	15.8	11.1	41.7	15.8	31.4	138.78
36 ^C	23	14	0.69	0	1	15.8	11.1	41.7	15.8	31.4	173.48

^L Laboratorijski uzorci

^P Pilot uzorci

^C Komercijalni uzorci

Tabela 6. Eksperimentalne vrednosti ispitivanih odgovora za 84 laboratorijska, 48 pilot i 36 komercijalna uzorka

Odgovori/zavisno promenljive												
Uzorak	H _a (mm)	H _b (mm)	H _c (mm)	D _{out} (mm)	σ _{in} (N/mm ²)	σ _{out} (N/mm ²)	W _c (Nm)	W _{dc} (Nm)	W _n (Nm)	TAO (%)	KAO (%)	OZI (%)
1 ^L	3.49	3.80	3.23	5.99	0.84	0.82	1.13	-0.11	1.02	12.29	14.94	15.45
2 ^L	2.55	2.87	2.93	6.01	1.51	1.47	1.43	-0.20	1.22	14.27	16.94	17.72
3 ^L	2.47	2.82	2.88	6.02	2.12	2.07	1.94	-0.34	1.60	16.11	16.79	16.66
4 ^L	2.47	2.87	2.88	6.00	2.56	2.54	2.51	-0.50	2.01	9.68	11.02	11.39
5 ^L	2.86	3.14	3.18	6.01	0.71	0.70	0.88	-0.11	0.77	11.68	12.26	12.89
6 ^L	2.64	2.95	2.97	6.02	1.31	1.30	1.36	-0.21	1.15	14.12	14.40	15.16
7 ^L	2.43	2.78	2.78	6.02	1.64	1.63	1.79	-0.34	1.45	16.98	17.47	18.00
8 ^L	2.31	2.70	2.72	6.01	2.37	2.35	2.22	-0.50	1.72	9.44	9.13	10.10
9 ^L	3.04	3.32	3.32	6.03	0.72	0.71	0.92	-0.11	0.81	11.91	13.06	13.94
10 ^L	2.61	2.92	2.95	6.02	1.34	1.33	1.36	-0.21	1.15	13.88	13.58	13.96
11 ^L	2.47	2.81	2.80	6.01	1.81	1.85	1.83	-0.34	1.49	13.59	17.36	18.01
12 ^L	2.53	2.87	2.97	6.02	1.91	1.84	1.84	-0.34	1.50	8.96	9.10	9.95
13 ^L	2.98	3.25	3.25	6.02	0.82	0.81	0.93	-0.11	0.82	11.28	11.96	12.20
14 ^L	2.65	2.95	2.97	6.01	1.33	1.32	1.40	-0.21	1.19	13.62	13.14	13.14
15 ^L	2.53	2.88	2.87	6.00	2.00	2.01	1.88	-0.33	1.55	13.44	14.04	14.04
16 ^L	2.48	2.82	2.83	6.00	2.02	2.01	1.86	-0.34	1.52	9.62	10.09	9.97
17 ^L	2.79	3.05	3.07	6.00	0.47	0.47	0.77	-0.11	0.66	11.74	13.88	14.01
18 ^L	2.59	2.89	2.95	6.00	0.87	0.85	1.23	-0.21	1.02	13.85	13.69	14.07
19 ^L	2.45	2.79	2.78	6.01	1.32	1.32	1.67	-0.34	1.34	15.96	17.01	17.92
20 ^L	2.31	2.68	2.70	6.02	1.80	1.77	2.11	-0.50	1.61	9.75	8.54	8.42
21 ^L	2.79	3.07	3.03	6.00	0.47	0.48	0.83	-0.11	0.72	11.97	12.89	13.01
22 ^L	2.57	2.88	2.90	6.00	0.87	0.87	1.32	-0.21	1.10	13.91	16.34	16.73
23 ^L	2.42	2.76	2.82	6.01	1.33	1.30	1.80	-0.34	1.46	16.06	15.95	16.86
24 ^L	2.34	2.72	2.72	6.02	1.77	1.76	2.27	-0.50	1.77	9.55	10.68	10.56

Odgovori/zavisno promenljive

Uzorak	H_a (mm)	H_b (mm)	H_c (mm)	D_{out} (mm)	σ_{in} (N/mm²)	σ_{out} (N/mm²)	W_c (Nm)	W_{dc} (Nm)	W_n (Nm)	TAO (%)	KAO (%)	OZI (%)
25 ^L	2.83	3.10	3.13	6.00	0.68	0.68	0.88	-0.11	0.76	11.65	11.93	12.05
26 ^L	2.58	2.88	2.88	6.00	1.27	1.26	1.36	-0.21	1.15	13.77	13.86	14.24
27 ^L	2.46	2.80	2.80	6.01	1.81	1.80	1.87	-0.34	1.53	15.79	16.52	17.43
28 ^L	2.36	2.73	2.75	6.02	2.47	2.45	2.35	-0.50	1.85	9.56	10.26	9.28
29 ^L	2.84	3.11	3.13	5.97	0.84	0.84	0.95	-0.11	0.84	11.60	12.18	11.81
30 ^L	2.63	2.93	2.95	5.99	1.55	1.55	1.51	-0.21	1.30	13.70	14.45	14.07
31 ^L	2.49	2.83	2.85	5.99	2.09	2.08	2.02	-0.34	1.68	15.96	17.70	17.05
32 ^L	2.36	2.74	2.78	5.98	2.64	2.61	2.49	-0.50	1.98	12.49	11.12	11.37
33 ^L	2.77	3.12	3.08	6.01	0.61	0.62	0.84	-0.11	0.72	12.01	12.70	12.83
34 ^L	2.53	2.83	2.85	6.00	1.10	1.09	1.27	-0.21	1.06	14.07	16.20	16.72
35 ^L	2.41	2.75	2.80	6.01	1.56	1.53	1.76	-0.34	1.42	16.15	17.17	17.56
36 ^L	2.32	2.69	2.72	6.01	2.10	2.08	2.21	-0.50	1.71	9.86	10.81	10.93
37 ^L	2.81	3.09	3.12	6.00	0.89	0.88	0.97	-0.11	0.86	11.97	16.37	16.37
38 ^L	2.56	2.87	2.98	6.00	1.64	1.58	1.49	-0.21	1.29	16.25	16.05	16.05
39 ^L	2.44	2.79	2.80	4.02	2.37	2.36	2.00	-0.34	1.66	10.04	9.34	9.46
40 ^L	2.34	2.72	2.72	6.00	3.08	3.09	2.46	-0.50	1.96	12.00	12.54	12.42
41 ^L	2.87	3.15	3.13	6.00	1.00	1.00	1.08	-0.11	0.97	14.26	15.45	16.35
42 ^L	2.61	2.92	2.93	6.00	1.93	1.92	1.65	-0.21	1.44	16.12	16.09	16.86
43 ^L	2.44	2.79	2.82	6.02	2.71	2.68	2.19	-0.34	1.85	9.86	10.67	10.79
44 ^L	2.38	2.77	2.77	6.02	3.08	3.07	2.68	-0.51	2.18	12.22	13.63	14.01
45 ^L	2.74	3.01	3.03	6.00	0.63	0.63	0.77	-0.11	0.66	14.38	13.85	14.36
46 ^L	2.52	2.83	2.87	6.01	0.97	0.96	1.23	-0.21	1.02	16.52	16.60	16.86
47 ^L	2.40	2.75	2.73	6.01	1.55	1.55	1.72	-0.34	1.39	10.27	10.76	10.39
48 ^L	2.30	2.68	2.68	6.01	1.87	1.87	2.17	-0.50	1.67	11.68	13.15	12.40
49 ^L	2.72	3.00	3.02	5.99	0.58	0.58	0.76	-0.11	0.65	13.90	15.01	14.25
50 ^L	2.56	2.86	2.90	5.98	1.01	1.00	1.23	-0.21	1.02	17.12	17.19	16.41

Odgovori/zavisno promenljive

Uzorak	H_a (mm)	H_b (mm)	H_c (mm)	D_{out} (mm)	σ_{in} (N/mm²)	σ_{out} (N/mm²)	W_c (Nm)	W_{dc} (Nm)	W_n (Nm)	TAO (%)	KAO (%)	OZI (%)
51 ^L	2.42	2.76	2.78	5.98	1.42	1.42	1.70	-0.34	1.36	9.86	10.84	10.59
52 ^L	2.26	2.65	2.65	5.98	1.91	1.92	2.18	-0.54	1.64	12.18	13.40	13.40
53 ^L	2.75	3.02	3.05	5.99	0.81	0.80	0.87	-0.11	0.76	14.62	14.94	14.30
54 ^L	2.50	2.80	2.83	6.00	1.50	1.49	1.38	-0.21	1.17	16.44	16.67	16.03
55 ^L	2.39	2.74	2.75	5.98	2.01	2.01	1.87	-0.34	1.53	10.51	10.81	11.06
56 ^L	2.34	2.73	2.73	5.98	2.70	2.70	2.36	-0.51	1.86	12.96	13.91	14.29
57 ^L	2.56	2.83	2.83	6.01	1.23	1.22	0.86	-0.10	0.76	15.24	14.55	14.29
58 ^L	2.37	2.68	2.70	6.01	2.42	2.39	1.39	-0.19	1.20	17.90	16.59	16.33
59 ^L	2.21	2.55	2.53	5.99	3.68	3.70	1.90	-0.32	1.58	10.11	9.42	8.69
60 ^L	2.09	2.46	2.43	5.99	4.53	4.58	2.27	-0.48	1.79	12.36	12.11	11.49
61 ^L	2.59	2.85	2.83	5.98	1.38	1.39	0.90	-0.10	0.80	14.59	14.84	13.70
62 ^L	2.36	2.66	2.65	5.98	2.48	2.49	1.38	-0.19	1.18	17.04	15.62	14.46
63 ^L	2.23	2.56	2.57	5.97	3.70	3.71	1.91	-0.32	1.59	10.09	9.84	10.09
64 ^L	2.15	2.51	2.48	5.97	4.57	4.65	2.32	-0.48	1.84	12.40	11.66	11.66
65 ^L	2.63	2.89	2.88	6.01	1.57	1.57	0.94	-0.10	0.84	14.63	14.30	14.56
66 ^L	2.37	2.67	2.65	6.00	2.80	2.82	1.47	-0.19	1.28	16.43	16.55	16.68
67 ^L	2.25	2.57	2.57	6.01	4.11	4.12	1.99	-0.32	1.67	10.10	9.00	9.12
68 ^L	2.23	2.60	2.60	6.00	5.50	5.49	2.53	-0.48	2.05	12.49	11.35	11.60
69 ^L	2.66	2.93	2.90	6.00	1.51	1.52	0.95	-0.11	0.84	14.56	13.81	13.81
70 ^L	2.34	2.63	2.60	6.01	2.75	2.77	1.47	-0.19	1.28	17.07	17.07	17.07
71 ^L	2.24	2.57	2.55	6.00	4.01	4.04	1.97	-0.32	1.66	9.96	9.32	10.17
72 ^L	2.12	2.48	2.48	6.00	5.11	5.12	2.44	-0.48	1.96	12.26	11.53	12.28
73 ^L	2.59	2.85	2.83	6.02	1.50	1.51	0.89	-0.10	0.79	14.64	14.47	14.47
74 ^L	2.38	2.67	2.65	6.02	2.82	2.83	1.44	-0.19	1.25	18.08	17.36	17.36
75 ^L	2.24	2.57	2.57	6.00	3.94	3.94	1.94	-0.32	1.62	10.02	9.41	10.14
76 ^L	2.10	2.48	2.47	6.00	4.95	4.97	2.41	-0.52	1.89	12.46	11.76	11.88

Odgovori/zavisno promenljive

Uzorak	H_a (mm)	H_b (mm)	H_c (mm)	D_{out} (mm)	σ_{in} (N/mm²)	σ_{out} (N/mm²)	W_c (Nm)	W_{dc} (Nm)	W_n (Nm)	TAO (%)	KAO (%)	OZI (%)
77 ^L	2.57	2.83	2.82	6.02	1.59	1.59	0.88	-0.10	0.78	14.70	13.59	14.98
78 ^L	2.36	2.65	2.63	6.00	2.92	2.94	1.42	-0.19	1.22	17.12	16.82	17.60
79 ^L	2.25	2.57	2.55	6.04	4.30	4.32	1.94	-0.32	1.62	10.82	10.19	9.46
80 ^L	2.14	2.51	2.50	6.02	5.53	5.53	2.40	-0.48	1.92	15.64	11.58	10.84
81 ^L	2.54	2.82	2.80	5.98	1.51	1.52	0.87	-0.10	0.76	15.16	14.70	13.94
82 ^L	2.36	2.73	2.63	5.98	2.67	2.78	1.40	-0.20	1.20	18.89	18.11	16.93
83 ^L	2.25	2.59	2.58	5.98	3.97	4.00	1.92	-0.32	1.60	9.55	7.76	6.81
84 ^L	2.06	2.45	2.43	5.97	5.27	5.33	2.37	-0.52	1.84	11.60	12.53	11.91
1 ^P	2.64	2.90	2.85	5.97	2.04	2.08	1.16	-0.10	1.05	13.25	11.92	13.30
2 ^P	2.38	2.66	2.68	5.98	3.13	3.12	1.74	-0.19	1.56	16.33	15.20	14.24
3 ^P	2.31	2.61	2.58	6.04	3.96	3.99	2.34	-0.30	2.04	8.84	7.45	6.86
4 ^P	2.15	2.50	2.48	5.98	4.90	4.97	2.96	-0.46	2.50	11.25	12.38	14.01
5 ^P	2.73	2.97	2.93	5.98	1.53	1.56	1.03	-0.10	0.93	13.37	11.98	11.23
6 ^P	2.43	2.71	2.73	6.04	2.68	2.63	1.63	-0.18	1.45	15.56	14.33	14.07
7 ^P	2.29	2.59	2.56	5.98	3.60	3.66	2.22	-0.29	1.92	8.88	7.78	8.50
8 ^P	2.19	2.53	2.50	5.99	4.69	4.74	2.74	-0.43	2.31	11.24	9.92	11.02
9 ^P	2.74	2.98	2.95	6.02	1.45	1.46	1.05	-0.10	0.95	13.63	12.53	13.28
10 ^P	2.46	2.73	2.70	6.03	2.60	2.62	1.66	-0.18	1.48	15.58	14.25	14.88
11 ^P	2.25	2.56	2.53	6.02	3.60	3.62	2.16	-0.30	1.86	8.78	7.76	8.24
12 ^P	2.19	2.53	2.50	6.02	4.53	4.57	2.75	-0.44	2.32	11.29	10.23	10.72
13 ^P	2.80	3.05	3.02	6.01	1.63	1.64	1.18	-0.10	1.08	13.54	11.63	12.00
14 ^P	2.45	2.73	2.70	6.01	2.68	2.70	1.78	-0.18	1.60	15.35	15.02	16.04
15 ^P	2.30	2.61	2.57	6.01	3.81	3.86	2.47	-0.29	2.17	8.96	8.41	8.41
16 ^P	2.22	2.56	2.55	6.03	4.81	4.81	3.02	-0.43	2.60	11.07	9.83	10.07
17 ^P	2.72	2.96	2.95	6.00	1.62	1.63	1.03	-0.10	0.94	13.88	11.99	11.99
18 ^P	2.50	2.78	2.75	6.01	2.68	2.71	1.60	-0.18	1.42	15.66	13.59	14.86

Odgovori/zavisno promenljive

Uzorak	H_a (mm)	H_b (mm)	H_c (mm)	D_{out} (mm)	σ_{in} (N/mm²)	σ_{out} (N/mm²)	W_c (Nm)	W_{dc} (Nm)	W_n (Nm)	TAO (%)	KAO (%)	OZI (%)
19 ^P	2.23	2.54	2.50	6.00	3.87	3.93	2.16	-0.29	1.87	9.07	9.61	8.40
20 ^P	2.17	2.51	2.47	6.03	4.98	5.05	2.70	-0.43	2.27	11.53	10.08	9.53
21 ^P	2.71	2.95	2.97	5.97	1.62	1.62	1.04	-0.10	0.94	13.90	11.94	11.29
22 ^P	2.42	2.70	2.66	5.99	2.70	2.75	1.62	-0.18	1.44	16.20	16.20	15.14
23 ^P	2.24	2.56	2.51	5.98	3.89	3.97	2.15	-0.29	1.86	10.96	8.07	8.43
24 ^P	2.12	2.46	2.46	5.97	4.78	4.80	2.73	-0.43	2.30	11.84	10.23	10.96
25 ^P	2.62	2.91	2.83	6.01	1.61	1.65	0.95	-0.09	0.86	13.68	12.47	15.24
26 ^P	2.42	2.71	2.67	6.02	2.50	2.52	1.52	-0.18	1.33	16.13	15.51	16.42
27 ^P	2.28	2.59	2.57	6.07	3.53	3.53	2.09	-0.29	1.79	9.24	8.12	8.00
28 ^P	2.14	2.48	2.47	6.02	4.82	4.83	2.61	-0.43	2.18	11.74	10.02	10.39
29 ^P	2.70	2.95	2.92	6.00	1.62	1.64	1.01	-0.09	0.92	13.71	12.42	12.05
30 ^P	2.39	2.67	2.63	6.01	2.59	2.63	1.53	-0.18	1.35	16.50	15.35	14.78
31 ^P	2.27	2.58	2.55	5.99	3.88	3.93	2.15	-0.29	1.86	9.46	9.07	8.83
32 ^P	2.11	2.46	2.44	5.99	5.14	5.20	2.68	-0.43	2.24	11.78	9.52	9.52
33 ^P	2.64	2.89	2.88	5.99	1.74	1.74	1.09	-0.09	0.99	13.57	11.78	11.40
34 ^P	2.42	2.70	2.65	6.00	2.66	2.71	1.65	-0.18	1.47	16.33	14.38	13.62
35 ^P	2.33	2.64	2.60	5.99	3.75	3.82	2.28	-0.29	1.99	9.33	8.24	6.33
36 ^P	2.11	2.46	2.42	5.98	4.89	4.99	2.79	-0.43	2.36	11.89	10.52	8.92
37 ^P	2.65	2.90	2.87	5.95	1.59	1.62	1.02	-0.09	0.93	14.05	13.04	12.17
38 ^P	2.44	2.73	2.70	5.96	2.63	2.68	1.61	-0.18	1.43	16.47	15.23	13.82
39 ^P	2.27	2.59	2.57	5.98	3.91	3.96	2.15	-0.30	1.85	9.59	10.08	9.47
40 ^P	2.13	2.48	2.45	5.96	5.10	5.19	2.71	-0.43	2.28	12.08	9.16	8.67
41 ^P	2.60	2.85	2.87	5.98	1.66	1.66	1.04	-0.09	0.95	14.35	13.32	13.07
42 ^P	2.37	2.65	2.58	5.99	2.77	2.85	1.58	-0.18	1.40	16.56	15.09	14.58
43 ^P	2.21	2.52	2.50	5.99	3.90	3.94	2.11	-0.29	1.81	12.14	9.90	9.78
44 ^P	2.13	2.48	2.45	5.99	5.02	5.09	2.69	-0.43	2.26	12.63	11.04	11.29

Odgovori/zavisno promenljive

Uzorak	H_a (mm)	H_b (mm)	H_c (mm)	D_{out} (mm)	σ_{in} (N/mm²)	σ_{out} (N/mm²)	W_c (Nm)	W_{dc} (Nm)	W_n (Nm)	TAO (%)	KAO (%)	OZI (%)
45 ^P	2.59	2.91	2.85	6.00	1.55	1.58	0.94	-0.09	0.84	15.02	12.97	12.97
46 ^P	2.37	2.67	2.63	6.01	2.70	2.74	1.52	-0.19	1.32	16.62	15.09	15.34
47 ^P	2.20	2.53	2.48	6.00	3.93	4.00	2.01	-0.29	1.72	16.04	13.80	13.17
48 ^P	2.16	2.52	2.48	6.01	5.13	5.19	2.66	-0.43	2.23	15.21	15.07	14.94
1 ^C	2.46	2.86	2.80	5.98	0.57	0.58	0.82	-0.10	0.71	17.73	17.08	16.95
2 ^C	2.26	2.60	2.60	6.00	1.26	1.27	1.31	-0.20	1.11	20.54	19.68	19.15
3 ^C	2.12	2.50	2.48	6.00	1.87	1.88	1.72	-0.32	1.40	19.56	9.96	8.87
4 ^C	2.02	2.43	2.42	5.99	2.47	2.49	2.11	-0.48	1.63	16.06	11.73	10.86
5 ^C	2.55	3.04	2.80	5.97	2.13	2.32	0.97	-0.10	0.87	19.03	12.90	12.64
6 ^C	2.34	2.72	2.62	5.98	3.41	3.56	1.53	-0.18	1.35	17.51	16.23	15.84
7 ^C	2.23	2.65	2.52	5.99	4.24	4.47	2.06	-0.29	1.77	15.80	11.30	11.18
8 ^C	2.09	2.46	2.43	5.99	5.52	5.59	2.57	-0.43	2.15	16.82	12.48	12.11
9 ^C	2.59	3.00	2.88	6.00	1.87	1.94	0.93	-0.10	0.84	15.20	13.83	12.94
10 ^C	2.39	2.79	2.68	5.99	2.92	3.04	1.45	-0.18	1.27	17.39	15.33	15.08
11 ^C	2.18	2.51	2.48	5.98	4.10	4.16	2.01	-0.29	1.72	9.94	9.45	8.96
12 ^C	2.12	2.49	2.45	5.99	5.41	5.51	2.60	-0.43	2.18	12.29	10.32	9.58
13 ^C	2.63	2.90	2.88	5.99	1.81	1.82	0.98	-0.09	0.88	14.50	13.87	13.12
14 ^C	2.39	2.68	2.63	5.98	2.96	3.02	1.56	-0.18	1.38	16.93	15.49	14.72
15 ^C	2.24	2.56	2.55	5.98	4.28	4.31	2.11	-0.29	1.83	15.97	12.14	10.90
16 ^C	2.11	2.46	2.43	5.98	5.66	5.75	2.65	-0.42	2.23	21.37	14.20	13.44
17 ^C	2.40	2.82	2.65	5.96	0.29	0.32	0.78	-0.10	0.68	18.13	16.09	15.44
18 ^C	2.21	2.65	2.53	5.98	1.00	1.05	1.26	-0.20	1.06	22.18	18.95	18.55
19 ^C	2.09	2.47	2.43	5.99	1.42	1.44	1.67	-0.32	1.35	20.40	11.27	11.64
20 ^C	2.00	2.44	2.40	5.97	1.74	1.78	2.10	-0.49	1.62	22.44	13.53	14.03
21 ^C	2.44	2.94	2.72	6.01	0.16	0.51	0.77	-0.10	0.66	19.39	15.95	16.73
22 ^C	2.22	2.71	2.52	6.01	0.98	1.05	1.22	-0.21	1.01	20.67	19.28	19.82

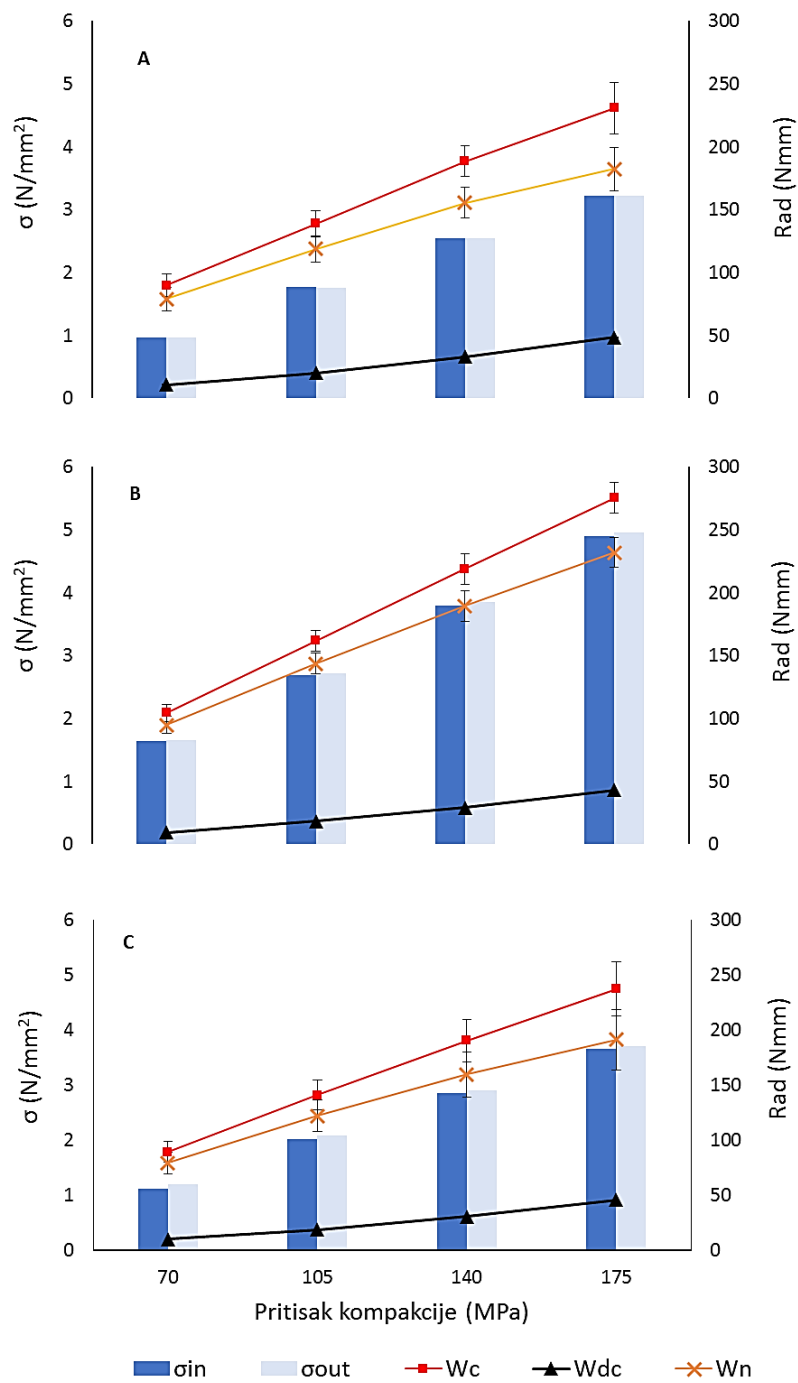
Odgovori/zavisno promenljive

Uzorak	H_a (mm)	H_b (mm)	H_c (mm)	D_{out} (mm)	σ_{in} (N/mm²)	σ_{out} (N/mm²)	W_c (Nm)	W_{dc} (Nm)	W_n (Nm)	TAO (%)	KAO (%)	OZI (%)
23 ^C	2.11	2.52	2.45	6.02	1.40	1.44	1.61	-0.32	1.29	17.59	12.13	11.88
24 ^C	2.01	2.43	2.40	6.01	1.86	1.88	2.08	-0.49	1.59	17.17	13.58	13.20
25 ^C	2.47	2.90	2.77	5.99	0.52	0.55	0.82	-0.10	0.72	21.49	16.01	15.24
26 ^C	2.26	2.65	2.57	5.99	1.24	1.28	1.38	-0.19	1.19	22.07	20.47	20.74
27 ^C	2.13	2.58	2.47	5.98	1.81	1.90	1.80	-0.32	1.49	17.01	12.61	12.36
28 ^C	1.98	2.42	2.38	6.01	2.47	2.50	2.22	-0.48	1.74	14.63	12.99	12.61
29 ^C	2.46	2.87	2.77	5.99	0.68	0.70	0.89	-0.10	0.78	17.33	16.74	15.96
30 ^C	2.27	2.60	2.57	5.99	1.53	1.56	1.37	-0.19	1.17	19.18	18.98	19.25
31 ^C	2.17	2.55	2.53	5.98	2.25	2.27	1.84	-0.32	1.52	10.65	10.02	9.65
32 ^C	2.07	2.47	2.47	6.01	2.81	2.81	2.29	-0.49	1.80	13.48	12.80	12.93
33 ^C	2.61	2.88	2.87	5.99	1.83	1.84	1.05	-0.10	0.95	15.09	13.16	25.81
34 ^C	2.36	2.68	2.67	6.00	2.94	2.96	1.61	-0.19	1.42	17.02	16.60	15.95
35 ^C	2.22	2.56	2.52	6.33	4.06	3.95	2.17	-0.30	1.87	12.29	14.94	15.45
36 ^C	2.13	2.49	2.48	5.98	4.67	4.70	2.66	-0.44	2.23	14.27	16.94	17.72

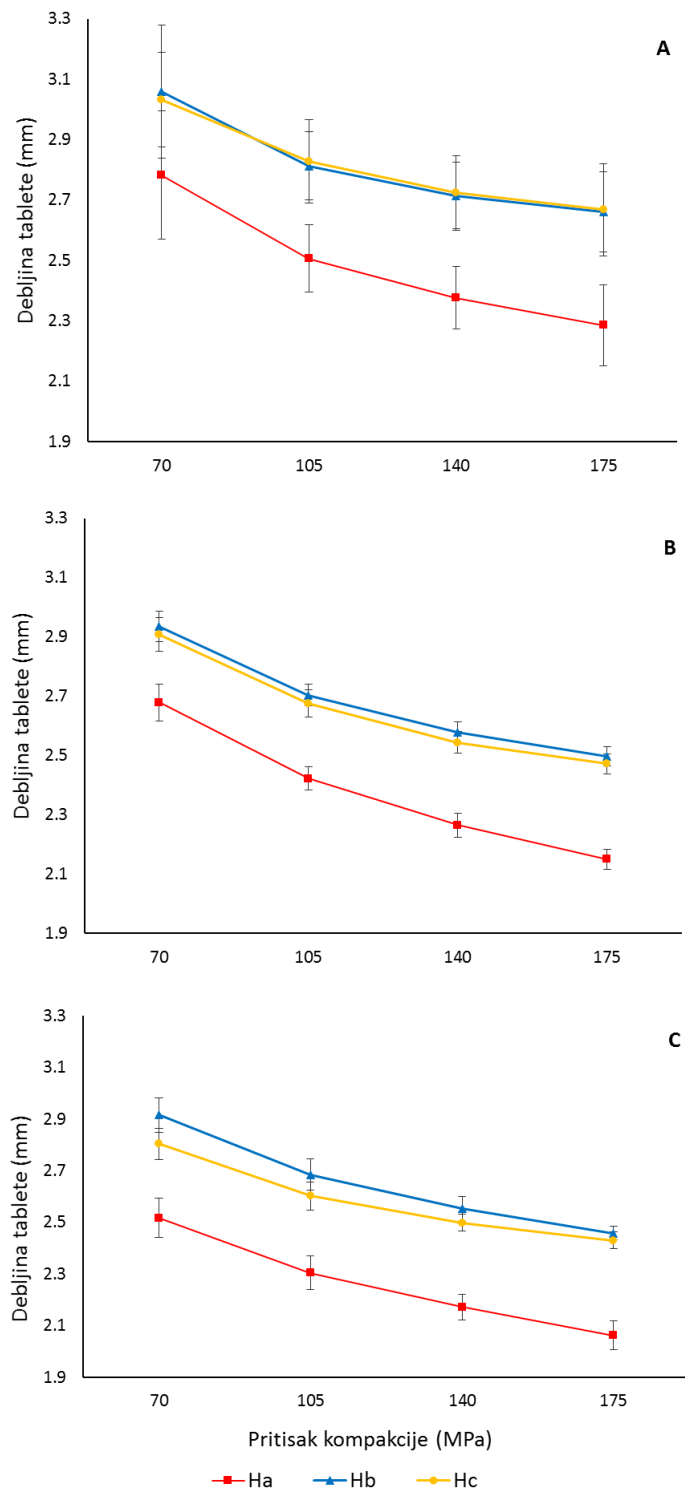
^L Laboratorijski uzorci

^P Pilot uzorci

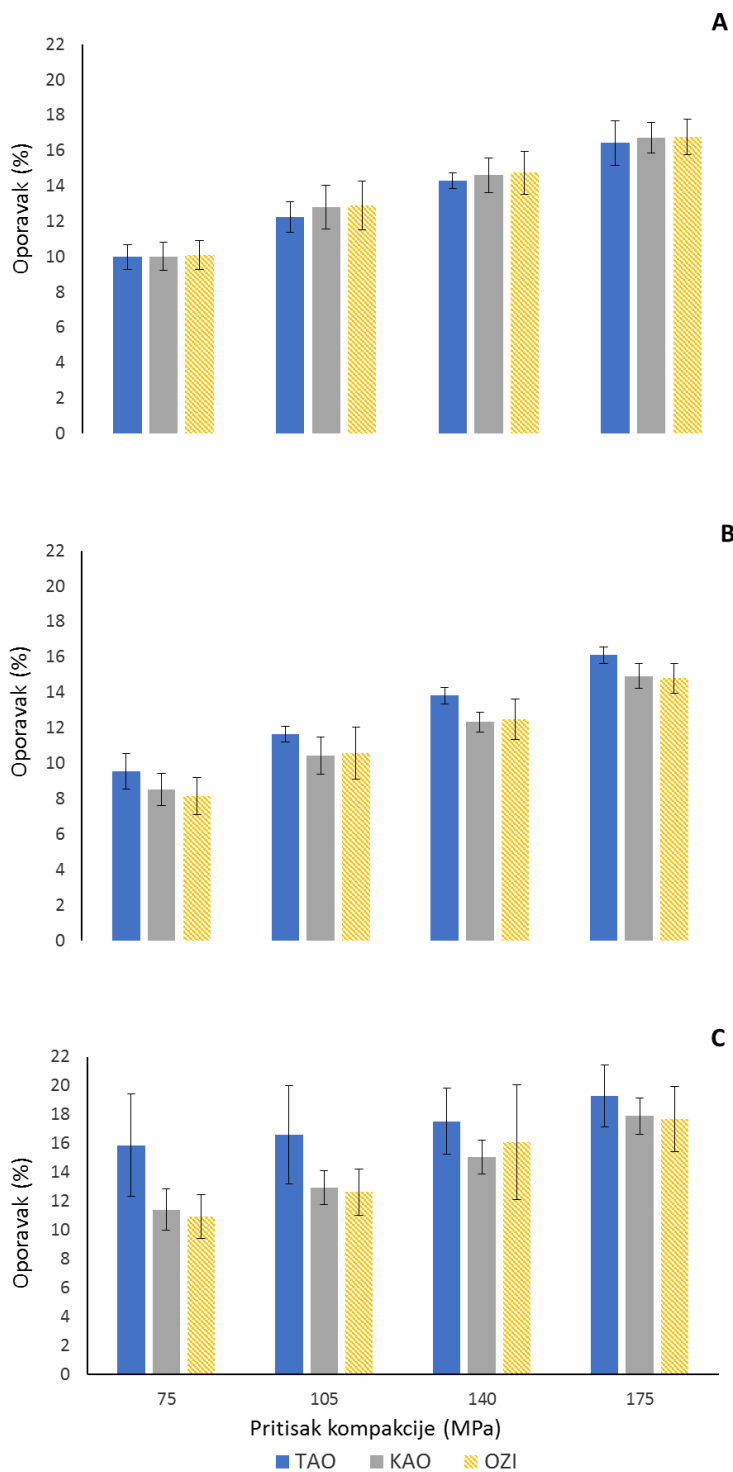
^C Komercijalni uzorci



Slika 35. Poređenje zatezne čvrstoće tableta (u matrici i van nje), rada kompaktacije, dekompaktacije i neto rada pri rastućim primenjenim pritiscima kompaktacije kod: A. laboratorijskih, B. pilot i C. komercijalnih uzoraka

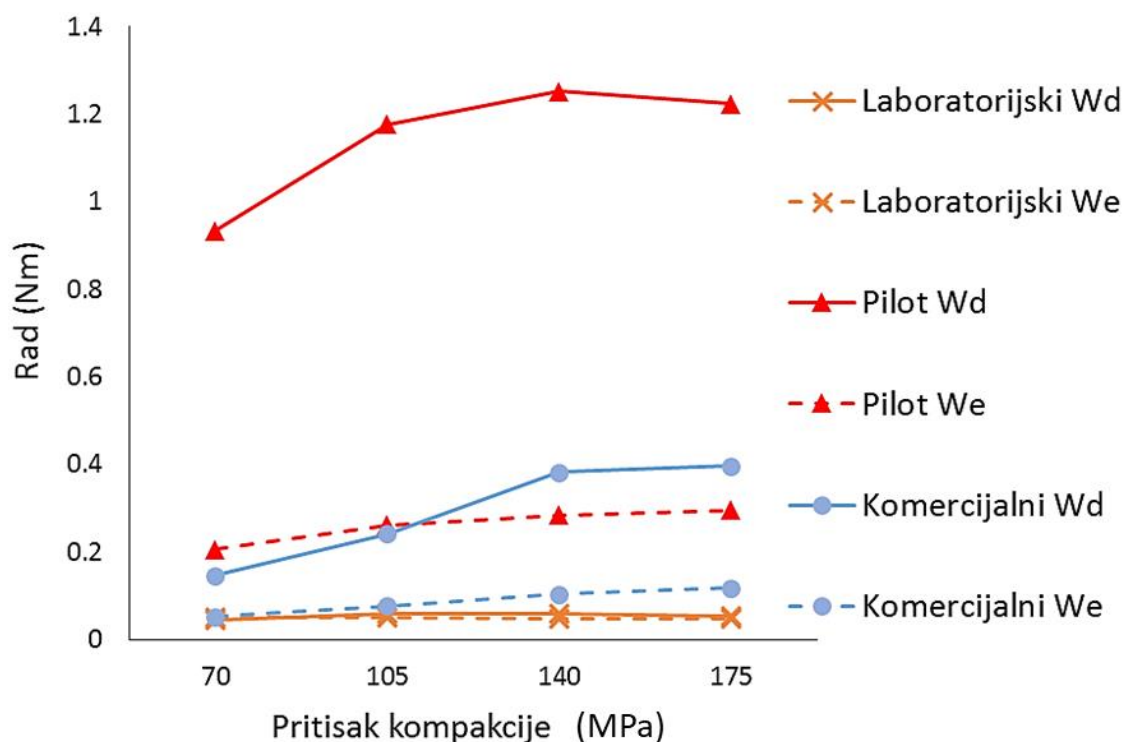


Slika 36. Poređenje H_a , H_b i H_c pri povećanju pritiska kompakcije za: A. laboratorijske, B. pilot i C. komercijalne uzorke



Slika 37. Poređenje TAO, KAO i OZI pri povećanju pritiska kompakcije za: A. laboratorijske, B. pilot i C. komercijalne uzorke

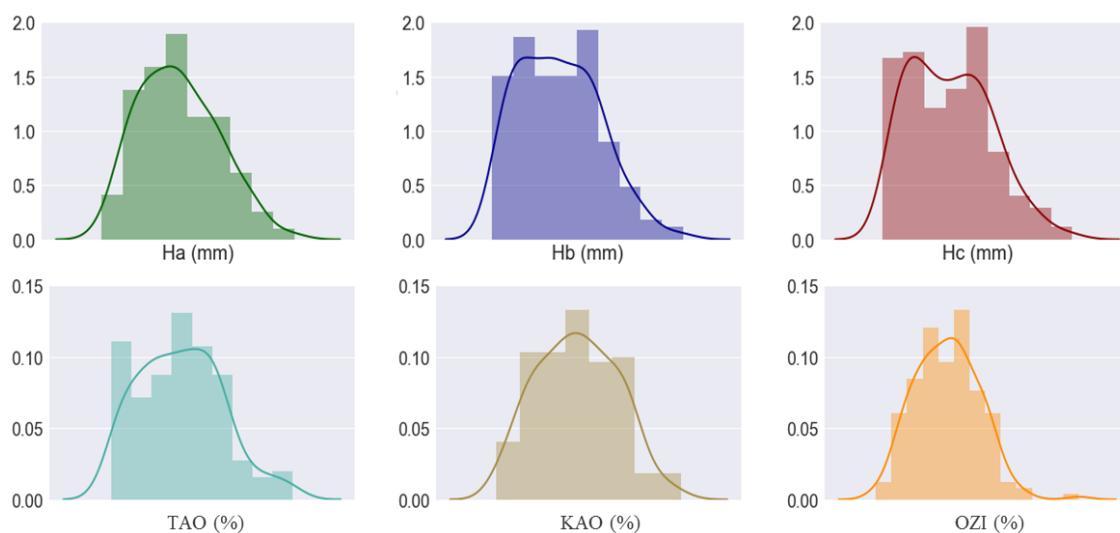
Slika 38 pokazuje povećanje W_d i W_e sa porastom pritiska kompaktacije. Povećanje vrednosti W_e nije statistički značajno. W_d se ne povećava značajno nakon primenjenog pritiska kompaktacije od 140 MPa, i najveći je kod pilot uzoraka.



Slika 38. Poređenje rada odvajanja (W_d) i izbacivanja (W_e) pri povećanju pritiska kompaktacije kod laboratorijskih, pilot i komercijalnih uzoraka

Dobijeni eksperimentalni rezultati su dalje analizirani koristeći tehnike mašinskog učenja. Prvo je izveden Shapiro-Wilk test (Slika 39) da bi se utvrdila normalnost raspodele podataka. W vrednosti su prikazane u tabeli 7. Regulacioni efekat je primenjen da bi se sprečila “preučenosť” modela.

Dalje, korišćen je neparametarski pristup putem Kruskal-Wallis testa da bi se utvrdila veza između ulaznih promenljivih i odgovora pomoću stepenase, grebenaste i laso regresije i elastičnih mreža (Tabela 8). Podaci su podeljeni u skupove, gde svaki skup predstavlja različiti nivo proizvodnje.



Slika 39. Analiza raspodele podataka koristeći Shapiro-Wilk test

Tabela 7. Shapiro-Wilk test za različite odgovore sa W i p vrednostima

Odgovor	W	p vrednost
σ_{in}	0.94	***
W_c	0.96	***
W_{dc}	0.90	***
W_n	0.97	**
H_a	0.98	***
H_b	0.97	***
H_c	0.96	***
TAO	0.97	**

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

Tabela 8. Kruskal-Wallis test sa Chi^2 i p vrednostima

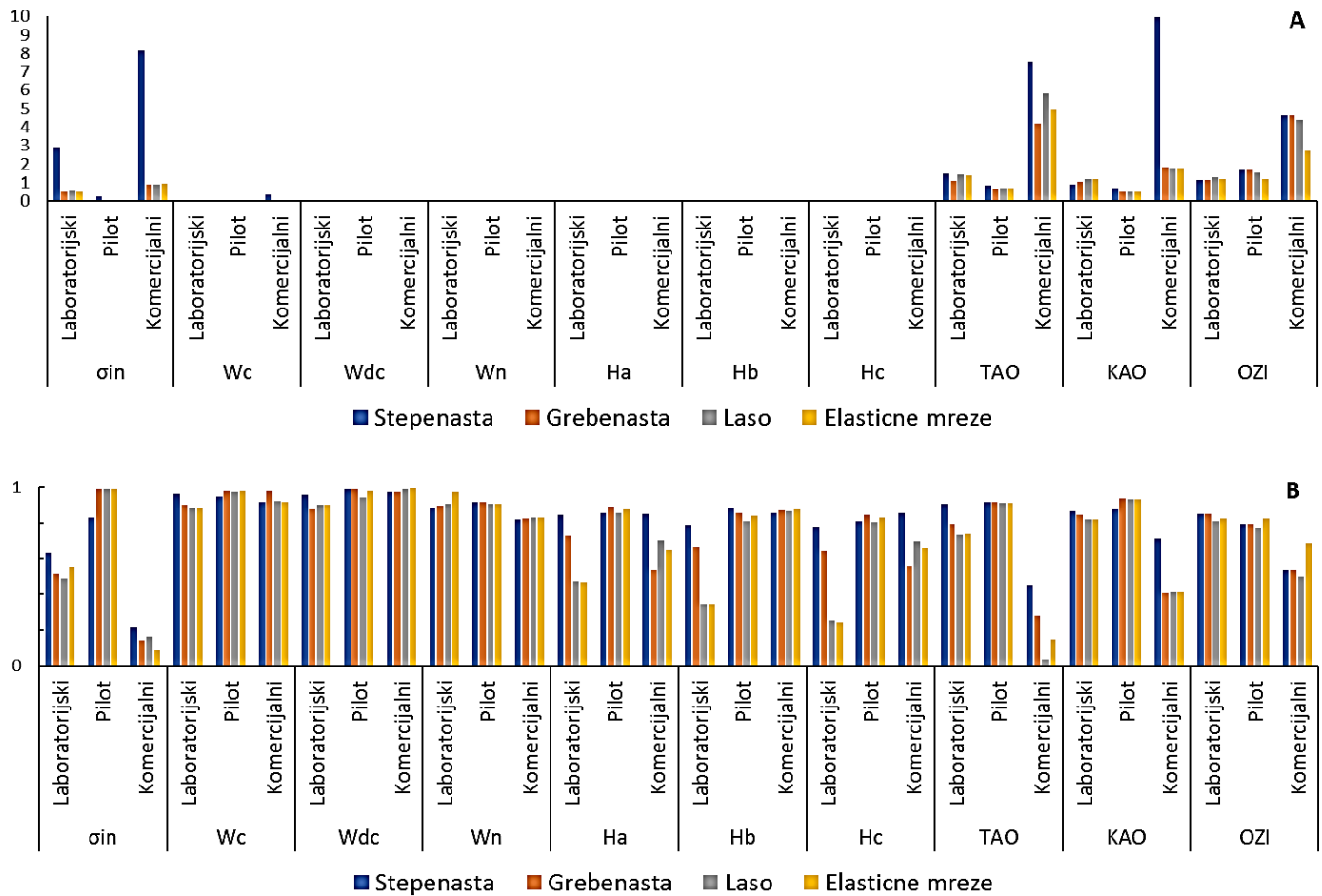
Odgovor	Chi^2	p vrednost
σ_{in}	22.189	***
W_c	7.1463	*
W_{dc}	43.769	***
W_n	11.857	**
H_a	23.322	***
H_b	19.575	***
H_c	37.083	***
TAO	5.8947	0.053

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

Razvijeni modeli su upoređivani pomoću R^2 vrednosti modela i vrednosti srednje kvadratne greške (Slika 40). Vrednosti srednje kvadratne greške za odgovore W_c , W_{dc} , W_n , H_a , H_b , H_c su bili minimalni (0,0002-0,03) sa izuzetkom vrednosti 0,37 za odgovor W_c za komercijalne uzorke. Odgovori kao što su σ_{in} , KAO, TAO i OZI su pokazali najvišu vrednost srednje kvadratne greške za primenjen model stepenasta regresija, gde su komercijalni uzorci imali najveću vrednost srednje kvadratne greške i najnižu R^2 vrednost.



Slika 40. Analiza modela deljenjem podataka u skupove koristeći uzorke sa laboratorijskog, pilot i komercijalnog nivoa. Poređenje modela stepenasta regresija, grebenasta regresija, laso regresija i elastične mreže pomoću: A. srednje kvadratne greške i B. R² vrednosti

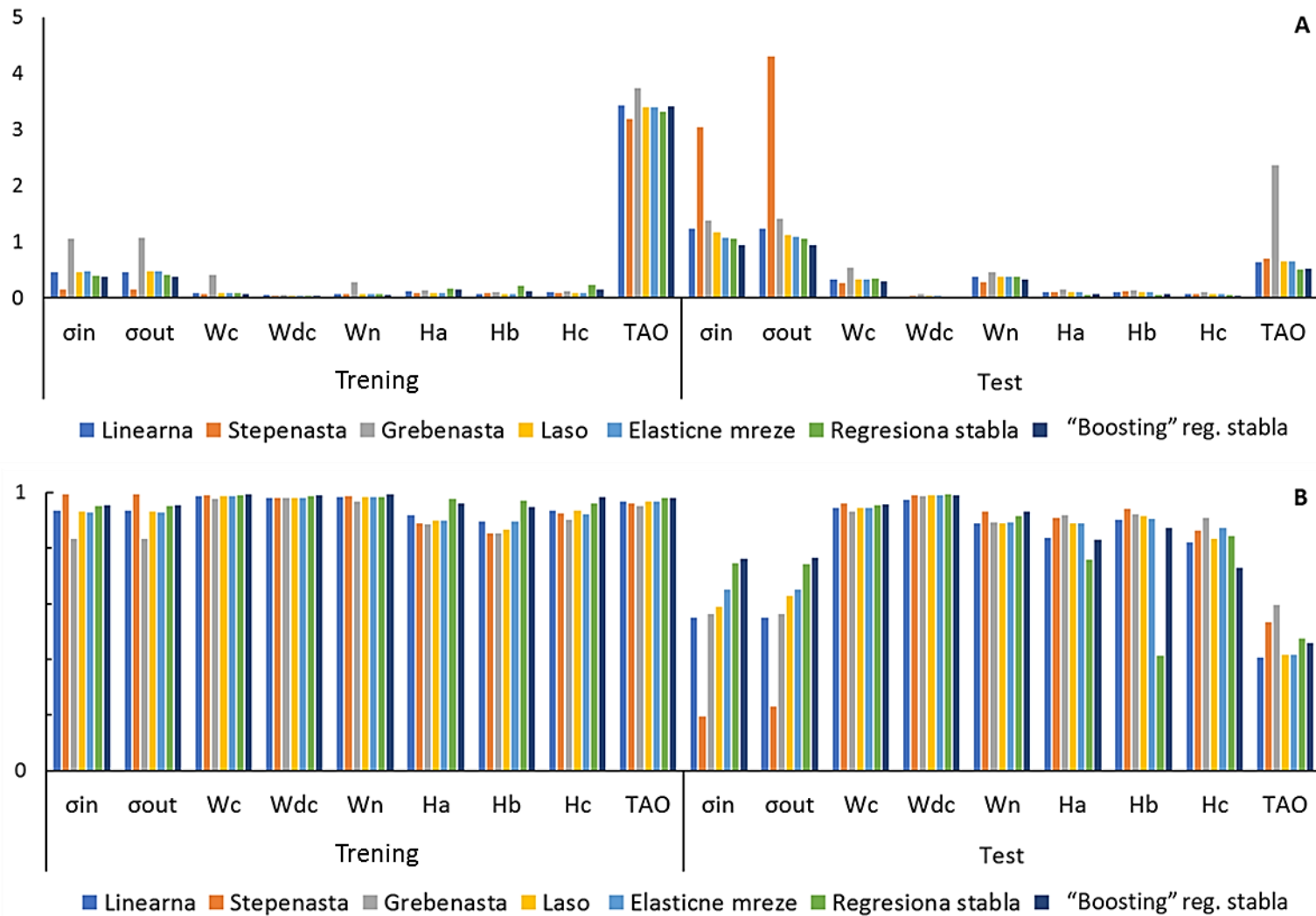
Laboratorijski eksperimentalni rezultati su korišćeni za trening dok su rezultati sa pilot i komercijalnog nivoa proizvodnje korišćeni za testiranje algoritama tehnika mašinskog učenja. Modeli su evaluirani poređenjem njihove RMSE vrednosti.

Trening RMSE vrednosti su bile najviše za odgovor TAO (3,19-3,73), praćen RMSE vrednostima za odgovore σ_{in} i σ_{out} (0,14-1,07). Model sa najvišom trening RMSE vrednosti je model grebenasta regresija. Najniža trening RMSE vrednost potiče od modela stepenasta regresija.

Test RMSE vrednosti su bile najviše za odgovore σ_{in} i σ_{out} (0,93-4,30), praćene RMSE vrednostima za odgovor TAO (0,53-2,37). Regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*" je model sa najnižim test RMSE vrednostima odgovore σ_{in} , σ_{out} i TAO, sa RMSE vrednostima 0,93, 0,93 i 0,53.

Odgovori H_a , H_b , H_c i W_{dc} su imali najniže trening RMSE i test RMSE vrednosti za sve primenjene algoritme.

Uprkos visokim trening RMSE vrednostima, svi modeli imaju visoke trening R^2 vrednosti za sve ispitivane odgovore (Slika 41).



Slika 41. Poređenje trening i test: A. RMSE i B. R² vrednosti

Tabela 9 pokazuje identifikovane značajne promenljive i predznak njihovog procenjenog koeficijenta koji se dobija testiranjem modela stepenasta regresija. Promenljive koje imaju pozitivnu korelaciju sa ispitivanim odgovorom su označene sa znakom ‘+’ dok promenljive sa negativnom korelacijom imaju oznaku ‘-’.

Tabela 9. Identifikovanje značajnih promenljivih koristeći model stepenasta regresija i korelacija njihovog procenjenog koeficijenta sa ispitivanim odgovorima

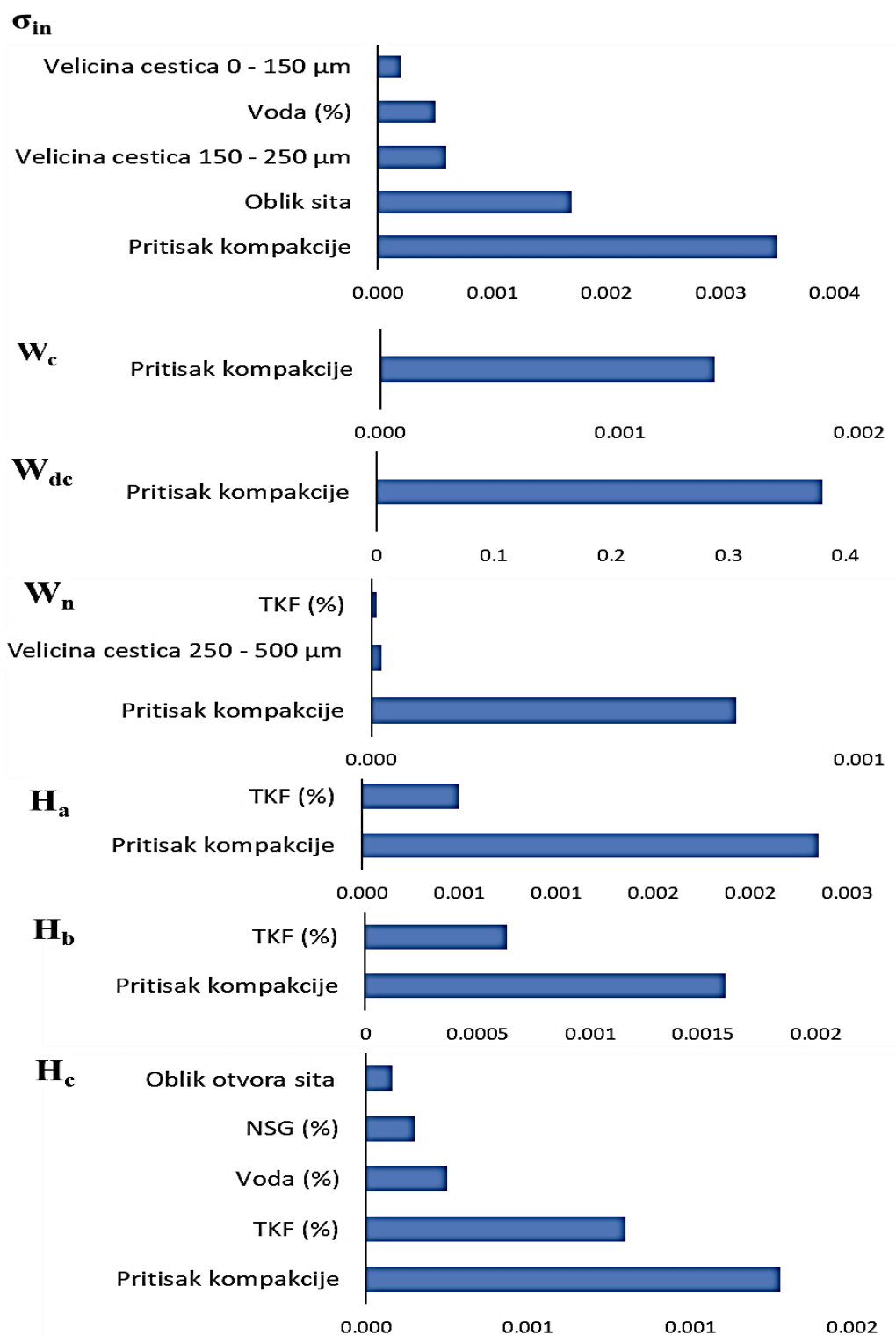
Značajne promenljive	σ_{in}	W_c	W_{dc}	W_n	H_a	H_b	H_c
Odgovori							
Sila kompaktacije (N)	+ ***	+ ***	- ***	+ ***	- ***	- ***	- ***
TKF (%)	+ ***	- ***		- ***	- **	- **	- ***
NSG (%)	- *	- ***		- ***			- ***
Oblik otvora sita (okrugli)	- **						- **
Voda (%)	- ***						- ***
Veličina čestice > 500 μm		+ **		+ ***			
Veličina čestice 250 - 500 μm		+ ***		+ ***			
Veličina čestice 150 - 250 μm	+ ***						
Veličina čestice 0 - 150 μm	+ ***						

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

Veličina uticaja pojedinačnih promenljivih opisana je kroz analizu prediktora važnosti koristeći model regresiona stabla sa tehnikom "boosting" (Slika 42). Važnost sile kompaktacije je očigledna kao promenljive koja ima najviše uticaja na sve analizirane odgovore.



Slika 42. Vrednosti prediktora važnosti modela regresiona stabla sa tehnikom "boosting" za date odgovore

4.4 DISKUSIJA

Rad kompaktije je mera sila koje se primenjuju u procesima koji su uključeni u kompaktiji materijala (kao što je plastična deformacija ili fragmentacija) (Antikainen i Yliruusi, 2003; Šantl i sar., 2011). Kompaktibilnost je okarakterisana zateznom čvrstinom tablete (N/mm^2), dok se elastični oporavak (%) koristi za opisivanje kompresibilnosti praška (Osamura i sar., 2018). Mnogi problemi u farmaceutskoj proizvodnji su direktna posledica ekspanzije tableta, koja je uzrokovana elastičnim ponašanjem materijala (Haware i sar., 2010). U fazi dekompanzije, prilikom podizanja gornjeg klipa na mašini za tabletiranje, materijali počinju da prolaze kroz proces elastične deformacije, koja se može nastaviti nakon izbacivanja tableta iz matrice (York i Baily, 1977). Ova ekspanzija tableta se naziva viskoelastični oporavak zavisian od vremena (Muller, 1996). Dobro je poznato da elastične promene u tabletama negativno utiču na kompaktibilnost praška (Osamura i sar., 2016), što zatim negativno utiče na procese filmovanja i pakovanja, kao i na stabilnost i skladištenje.

Tabletabilnost je još jedan termin koji se često koristi za opisivanje praška koristeći pritisak prilikom izbacivanja tablete iz matrice (MPa). Stres prilikom odvajanja i izbacivanja tablete iz matrice je uzrokovan silama koje se primenjuju na komprimovani tabletu koja se nalazi u matrici i koje proizlaze iz rezidualnog pritiska zida matrice duž aksijalnog i radijalnog smera tablete (Uzundu i sar., 2018). Dodatni faktori koji utiču na pritisak izbacivanja tablete su dimenzije tablete, koeficijent trenja kompaktnog zida, kompaktibilnost praška i njegov mehanizam kompaktije. Visok pritisak kompaktije može povećati silu izbacivanja povećanjem rezidualnog stresa i trenja u odnosu na zid matrice. Visoke sile kompaktije i izbacivanja nisu poželjne jer izlažu tablete visokom stresu i mogu dovesti do pucanja veza između čestica unutar tablete (Adolfsson i Nyström, 1996), laminacije i lepljenja za površinu klipova (Paul i Sun, 2017).

U ovom delu istraživanja, pilot uzorci imaju najveću zateznu čvrstoću i rad kompaktije, kao i najveći rad odvajanja i izbacivanja. Uzorci sa pilot proizvodnog nivoa pokazuju najveću kompaktibilnost, ali i najnižu tabletabilnost jer je stres izbacivanja tableta značajno veći u poređenju sa uzorcima sa laboratorijskog i komercijalnog nivoa proizvodnje pri svim

pritisicima kompakcije. Rad odvajanja je dramatično veći od rada izbacivanja, zbog dizajna uređaja za simulaciju kompakcije. Udaljenost koju simulator prelazi prilikom odvajanja tablete od baze je daleko veća od udaljenosti koja se prelazi prilikom izbacivanja tablete iz matrice (Gamlen, 2016).

Prilikom analiziranja debljine tablete, ustanovljeno je da ne postoji značajna razlika između H_b i H_c što znači da se elastični oporavak tablete uglavnom odvija mehanizmom aksijalne relaksacije koja se odigrava u matrici. Pored toga, poređenje KAO i OZI pokazuje da ne postoji značajna volumetrijska ekspanzija tablete van matrice. Takođe se može primetiti da je H_c često niži od H_b . Ova razlika se može objasniti zgušnjavanjem čvrste strukture (Adolfsson i Nyström, 1996) što je poznat fenomen koji se javlja kod kalcijum-fosfata. Komercijalni uzorci pokazali su najnižu debljinu tablete u matrici, što može ukazati na dobru kompresibilnost i visoku zateznu čvrstoću. Međutim, odgovarajući σ_{in} i σ_{out} rezultati nisu najveći u poređenju sa drugim proizvodnim nivoima verovatno zbog naknadnog elastičnog oporavka što je u skladu sa višim TAO, KAO i OZI vrednostima za komercijalne uzorke.

U ovom delu istraživanja podaci dobijeni prilikom transfera tehnologije analizirani su korišćenjem Shapiro-Wilk testa. Utvrđeno je da podaci nemaju normalnu raspodelu jer su sve vrednosti W ispod 1. Koristeći Kruskal-Wallis-ov test, utvrđeno je da svaki proizvodni nivo ima različit uticaj na ispitivane odgovore. Visoke vrednosti srednje kvadratne greške korišćenjem stepenastog regresionog modela ukazuju da analiza podataka zahteva regularizaciju, koja se primenjuje kroz modele grebenasta regresija, laso regresija i elastične mreže.

Visoke vrednosti srednje kvadratne greške za odgovore TAO, KAO i OZI ukazuju da modelovanje ovih odgovora nije pouzdano za uzorke sa komercijalnog proizvodnog nivoa.

Za razvoj konačnog modela primenjeni su različiti algoritmi mašinskog učenja, gde je RMSE vrednost korišćena za evaluaciju modela (Chai i Draxler, 2014). RMSE vrednost predstavlja meru apsolutnog uklapanja modela u dobijene eksperimentalne podatke ili mernu vrednost proseka nesigurnosti koja se može očekivati kada se predviđaju rezultati novog uzorka. Korišćeni algoritmi mašinskog učenja su trenirani korišćenjem laboratorijskih uzoraka, a trenirani korišćenjem pilot i komercijalnih uzoraka. RMSE vrednosti za trening modela su

dosta niže u odnosu na RMSE za testiranje modela (osim u slučaju zavisne promenljive TAO).

Modeli koji predviđaju odgovore zatezna čvrstoća tableta i TAO imaju visoke RMSE vrednosti. Zatezna čvrstoća tableta ima niže trening RMSE vrednosti od test RMSE vrednosti, što je najviše očigledno kod modela stepenasta regresija. Ova različitost može ukazivati na mogućnost preučenosti modela, koja se može rešiti korišćenjem metoda regularizacije (npr. algoritmima grebenaste regresije, laso regresije i modela elastične mreže). Za predviđanje zatezne čvrstoće tableta, pokazano je da model regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*" daje najbolje uklapanje podataka, sa najnižom RMSE vrednošću i najvišim R^2 vrednostima.

Rad kompakcije, rad dekompakcije, neto rad i debljina tablete su bili parametri tableta koji su uspešno predviđeni koristeći sve date tehnike mašinskog učenja. Razvoj ovih modela predstavlja primenu principa dizajna kvaliteta u procesu transfera tehnologije. Predviđanje kompresibilnosti materijala je ključno za uspešnu proizvodnju tableta u farmaceutskoj industriji.

Stepenasta regresija je korišćena kao model koji odvaja promenljive od značaja za ispitivani odgovor od promenljivih čiji uticaj nema praktičnog značaja na ispitivani odgovor (Thompson, 1995; Tso i Yau, 2007). Pritisak kompakcije je u odnosu negativne korelacije sa radom dekompakcije, što je u skladu sa očekivanjem da će tablete sa većom zateznom čvrstinom ispoljiti manji elastični oporavak (Patel i sar., 2011; Shi i sar., 2011).

Pokazano je da porast koncentracije TKF-a dovodi do smanjenja debljine tablete. Dobro je poznato da kalcijum-fosfat povećava zateznu čvrstoću tableta (Schmidt i Herzog, 1993). Povećana zatezna čvrstoća će proizvesti tablete manje debljine.

Prijavljeno je da skrobovi, prisutni u sastavu tableta, utiču na značajan elastični oporavak (Uzundu i sar., 2018), što je u skladu sa značajem koncentracije NSG-a u predviđanju σ_{in} i H_c . Osim toga, pokazano je da povećanje koncentracije NSG-a uzrokuje smanjenje zatezne čvrstoće tableta (Zhang i sar., 2010).

Model stepenasta regresija takođe ukazuje da je količina vode u rastvoru za vlažnu granulaciju u negativnoj korelaciji sa σ_{in} . Ovo je u skladu sa podacima iz literature koji pokazuju da se sa povećanjem količine rastvarača smanjuje poroznost granula zajedno sa zateznom čvrstoćom tableta (Shi i sar., 2011). Dodatno, pokazano je da smanjena količina rastvarača obezbeđuje veću poroznost granula, koje su onda pogodnije za kompakciju putem krte deformacije (koju ispoljava TKF (Rojas i sar., 2013)), što rezultira porastom σ_{in} .

Stepen važnosti značajnih promenljivih proučavan je pomoću modela regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*". Prediktor važnosti predstavlja procenu izračunatu kao suma procena ili promena srednje kvadratne greške zbog granjanja koje se odigrava u modelu regresionog stabla podeljenog sa brojem čvorova grana (Stolley i May, 2018). Visoka vrednost prediktora važnosti ukazuje da je data ulazna promenljiva važna za ispitivani odgovor (MathWorks, 2018). Promenljiva sa najvećom važnošću prediktora je sila kompakcije. Druga promenljiva po važnosti je koncentracija TKF-a. Sve promenljive za koje se utvrdilo da imaju statističku značajnost takođe pokazuju praktičan značaj pri uticaju na kritične attribute kvaliteta (Van Buskirk i sar., 2014), što je važno u odabiru važnih promenljivih za razvoj formulacije, njenu optimizaciju i modelovanje transfera proizvodnje.

Parametri kao što su rad kompakcije ili neto rad su najviše pod uticajem sile kompakcije, kao ulaznom promenljivom sa najvećom veličinom uticaja (iako je pokazano da faktori formulacije i faktori veličine čestica imaju takođe određeni uticaj). Stoga, svi ispitivani algoritmi imaju veoma slične i niske RMSE vrednosti.

5. TREĆI DEO ISTRAŽIVANJA

5.1. UVOD

U trećem delu istraživanja su predloženi novi parametri karakterizacije raspodele veličine čestica (R^2 i a) koji obezbeđuju alate za kvantitativno opisivanje raspodele veličine čestica mešavine praška.

5.2. MATERIJALI I METODE

5.2.1 Eksperimentalni dizajn

Za formulaciju tableta korišćen je trikalcijum-fosfat (TKF) (Calipharm T, Innophos Inc, Sjedinjene Američke države) kao sredstvo za dopunjavanje. Rastvor za granulaciju je pripremljen korišćenjem vode kao rastvarača i povidona K30 (3,7%) (ISP Technologies, Inc., Sjedinjene Američke države) kao sredstva za vezivanje. Natrijum-skrobglikolat (NSG) (Primojel[®], DFE Pharma, Nemačka) je korišćen kao sredstvo za raspadanje, a magnezijum-stearat (FACI S.p.A., Italija) kao lubrikans. Ova dva poslednja ekscipijensa su dodata ekstragranularno mešavini za tabletiranje.

Oprema i procesni parametri koji su korišćeni prilikom izrade laboratorijskih i komercijalnih uzoraka su opisani u tabeli 10. Detaljni dizajn eksperimenata, ulazne promenljive i rezultati nalaze se u tabelama 11 i 12. Uzorci mešavine praškova sa laboratorijskog i komercijalnog nivoa proizvodnje su komprimovani na simulatoru kompakcije Gamlen tablet press (Gamlen Tableting, Velika Britanija) u tablete prečnika 6 mm i težine 110 mg. Stopa uzorkovanja grafika je bila 200 Hz a brzina kompakcije je bila konstantna – 60 mm/min. Svaka mešavina praška za tabletiranje je komprimovana u triplikatima koristeći pritisak kompakcije od 70, 105, 140 i 175 MPa.

Tabela 10. Oprema i uslovi procesa prilikom izrade laboratorijskih i komercijalnih uzoraka

Proces	Laboratorijski nivo	Komercijalni nivo	
Granulacija	Hobart mešalica	Diosna mikser-granulator	
<i>Model</i>	N50-60 (Troy, SAD)	P 300 (Osnabrück, Nemačka)	
<i>Brzina mešaća</i>	konstantna	konstantna	
Sušenje	Glatt fluidna sušnica	Glatt fluidna sušnica	
<i>Model</i>	TR2 (Binzen, Nemačka)	WSG 60 (Binzen, Nemačka)	
Mlevenje	Powder Tech	Quadro Comil®	Fitz mill®
<i>Model</i>	RT-10HS (Tainan, Tajvan)	194 (Waterloo, Kanada)	D (Elmhurst, SAD)
<i>Noževi</i>	Horizontalna osa	Vertikalna osa sa oštricama 1601 i 1607	Horizontalna osa sa podešavanjem “noževi napred”
<i>Brzina mlevenja</i>	konstantna	200, 300 i 400 rpm	Sporo, srednje i brzo podešavanje
<i>Veličina otvora sita (mm)</i>	0,69, 0,84, 1,00	0,81	0,69, 0,84, 1,00
Vreme lubrikacije	10 sekundi (ručno)	4 minuta (“kocka” mešalica)	

Tabela 11. Eksperimentalni dizajn, ulazne promenljive i odgovori za 21 laboratorijski uzorak korišćen za trening modela

Uzorak		Eksperimentalni dizajn					Ulazne promenljive				Odgovori									
Proba		TKF (%)	NSG (%)	Veličina otvora sita (mm)	Oblik sita		Voda (%)	R ²	a	F _c (N)	P (MPa)	H _a (mm)	H _b (mm)	H _c (mm)	D _{out} (mm)	σ _{in} (N/mm ²)	σ _{out} (N/mm ²)	W _c (Nm)	W _{dc} (Nm)	W _n (Nm)
					□	O														
1	1	12.5	12.25	0.85	1	0	26.5	0.0007	-0.0011	1962	69.39	3.49	3.80	3.23	5.99	0.84	0.82	1.13	-0.11	1.02
	2									2943	104.09	2.55	2.87	2.93	6.01	1.51	1.47	1.43	-0.20	1.22
	3									3924	138.78	2.47	2.82	2.88	6.02	2.12	2.07	1.94	-0.34	1.60
	4									4905	173.48	2.47	2.87	2.88	6.00	2.56	2.54	2.51	-0.50	2.01
2	5	17.5	8.75	0.85	1	0	26.5	0.2809	-0.0194	1962	69.39	2.86	3.14	3.18	6.01	0.71	0.70	0.88	-0.11	0.77
	6									2943	104.09	2.64	2.95	2.97	6.02	1.31	1.30	1.36	-0.21	1.15
	7									3924	138.78	2.43	2.78	2.78	6.02	1.64	1.63	1.79	-0.34	1.45
	8									4905	173.48	2.31	2.70	2.72	6.01	2.37	2.35	2.22	-0.50	1.72
3	9	15	14	0.85	1	0	17.4	0.0816	-0.0120	1962	69.39	3.04	3.32	3.32	6.03	0.72	0.71	0.92	-0.11	0.81
	10									2943	104.09	2.61	2.92	2.95	6.02	1.34	1.33	1.36	-0.21	1.15
	11									3924	138.78	2.47	2.81	2.80	6.01	1.81	1.85	1.83	-0.34	1.49
	12									4905	173.48	2.53	2.87	2.97	6.02	1.91	1.84	1.84	-0.34	1.50
4	13	15	10.5	0.85	1	0	20.5	0.2561	-0.0317	1962	69.39	2.98	3.25	3.25	6.02	0.82	0.81	0.93	-0.11	0.82
	14									2943	104.09	2.65	2.95	2.97	6.01	1.33	1.32	1.40	-0.21	1.19
	15									3924	138.78	2.53	2.88	2.87	6.00	2.00	2.01	1.88	-0.33	1.55
	16									4905	173.48	2.48	2.82	2.83	6.00	2.02	2.01	1.86	-0.34	1.52
5	17	20	14	0.85	1	0	14.6	0.0995	-0.0200	1962	69.39	2.79	3.05	3.07	6.00	0.47	0.47	0.77	-0.11	0.66
	18									2943	104.09	2.59	2.89	2.95	6.00	0.87	0.85	1.23	-0.21	1.02
	19									3924	138.78	2.45	2.79	2.78	6.01	1.32	1.32	1.67	-0.34	1.34
	20									4905	173.48	2.31	2.68	2.70	6.02	1.80	1.77	2.11	-0.50	1.61
6	21	20	7	0.85	1	0	26.5	0.2141	-0.0263	1962	69.39	2.79	3.07	3.03	6.00	0.47	0.48	0.83	-0.11	0.72
	22									2943	104.09	2.57	2.88	2.90	6.00	0.87	0.87	1.32	-0.21	1.10
	23									3924	138.78	2.42	2.76	2.82	6.01	1.33	1.30	1.80	-0.34	1.46
	24									4905	173.48	2.34	2.72	2.72	6.02	1.77	1.76	2.27	-0.50	1.77

7	25	15	10.5	0.85	1	0	19.8	0.2112	-0.0303	1962	69.39	2.83	3.10	3.13	6.00	0.68	0.68	0.88	-0.11	0.76
	26									2943	104.09	2.58	2.88	2.88	6.00	1.27	1.26	1.36	-0.21	1.15
	27									3924	138.78	2.46	2.80	2.80	6.01	1.81	1.80	1.87	-0.34	1.53
	28									4905	173.48	2.36	2.73	2.75	6.02	2.47	2.45	2.35	-0.50	1.85
8	29	12.5	8.75	0.85	1	0	26.5	0.2424	-0.0251	1962	69.39	2.84	3.11	3.13	5.97	0.84	0.84	0.95	-0.11	0.84
	30									2943	104.09	2.63	2.93	2.95	5.99	1.55	1.55	1.51	-0.21	1.30
	31									3924	138.78	2.49	2.83	2.85	5.99	2.09	2.08	2.02	-0.34	1.68
	32									4905	173.48	2.36	2.74	2.78	5.98	2.64	2.61	2.49	-0.50	1.98
9	33	15	14	0.85	1	0	17.4	0.0013	-0.0012	1962	69.39	2.77	3.12	3.08	6.01	0.61	0.62	0.84	-0.11	0.72
	34									2943	104.09	2.53	2.83	2.85	6.00	1.10	1.09	1.27	-0.21	1.06
	35									3924	138.78	2.41	2.75	2.80	6.01	1.56	1.53	1.76	-0.34	1.42
	36									4905	173.48	2.32	2.69	2.72	6.01	2.10	2.08	2.21	-0.50	1.71
10	37	10	10.5	0.85	1	0	26.5	0.1876	-0.0262	1962	69.39	2.81	3.09	3.12	6.00	0.89	0.88	0.97	-0.11	0.86
	38									2943	104.09	2.56	2.87	2.98	6.00	1.64	1.58	1.49	-0.21	1.29
	39									3924	138.78	2.44	2.79	2.80	4.02	2.37	2.36	2.00	-0.34	1.66
	40									4905	173.48	2.34	2.72	2.72	6.00	3.08	3.09	2.46	-0.50	1.96
11	41	10	7	0.85	1	0	24.0	0.3063	-0.0311	1962	69.39	2.87	3.15	3.13	6.00	1.00	1.00	1.08	-0.11	0.97
	42									2943	104.09	2.61	2.92	2.93	6.00	1.93	1.92	1.65	-0.21	1.44
	43									3924	138.78	2.44	2.79	2.82	6.02	2.71	2.68	2.19	-0.34	1.85
	44									4905	173.48	2.38	2.77	2.77	6.02	3.08	3.07	2.68	-0.51	2.18
12	45	20	10.5	0.85	1	0	16.6	0.2543	-0.0247	1962	69.39	2.74	3.01	3.03	6.00	0.63	0.63	0.77	-0.11	0.66
	46									2943	104.09	2.52	2.83	2.87	6.01	0.97	0.96	1.23	-0.21	1.02
	47									3924	138.78	2.40	2.75	2.73	6.01	1.55	1.55	1.72	-0.34	1.39
	48									4905	173.48	2.30	2.68	2.68	6.01	1.87	1.87	2.17	-0.50	1.67
13	49	20	10.5	0.85	1	0	17.2	0.0410	-0.0120	1962	69.39	2.72	3.00	3.02	5.99	0.58	0.58	0.76	-0.11	0.65
	50									2943	104.09	2.56	2.86	2.90	5.98	1.01	1.00	1.23	-0.21	1.02
	51									3924	138.78	2.42	2.76	2.78	5.98	1.42	1.42	1.70	-0.34	1.36
	52									4905	173.48	2.26	2.65	2.65	5.98	1.91	1.92	2.18	-0.54	1.64
14	53	10	14	0.85	1	0	26.5	0.0627	-0.0159	1962	69.39	2.75	3.02	3.05	5.99	0.81	0.80	0.87	-0.11	0.76
	54									2943	104.09	2.50	2.80	2.83	6.00	1.50	1.49	1.38	-0.21	1.17

	55								3924	138.78	2.39	2.74	2.75	5.98	2.01	2.01	1.87	-0.34	1.53	
	56								4905	173.48	2.34	2.73	2.73	5.98	2.70	2.70	2.36	-0.51	1.86	
15	57	20	14	1.04	0	1	17.2	0.0008	-0.0017	1962	69.39	2.56	2.83	2.83	6.01	1.23	1.22	0.86	-0.10	0.76
	58								2943	104.09	2.37	2.68	2.70	6.01	2.42	2.39	1.39	-0.19	1.20	
	59								3924	138.78	2.21	2.55	2.53	5.99	3.68	3.70	1.90	-0.32	1.58	
	60								4905	173.48	2.09	2.46	2.43	5.99	4.53	4.58	2.27	-0.48	1.79	
16	61	20	14	0.85	1	0	17.8	0.0194	0.0090	1962	69.39	2.59	2.85	2.83	5.98	1.38	1.39	0.90	-0.10	0.80
	62								2943	104.09	2.36	2.66	2.65	5.98	2.48	2.49	1.38	-0.19	1.18	
	63								3924	138.78	2.23	2.56	2.57	5.97	3.70	3.71	1.91	-0.32	1.59	
	64								4905	173.48	2.15	2.51	2.48	5.97	4.57	4.65	2.32	-0.48	1.84	
17	65	20	14	0.85	1	0	26.4	0.2648	-0.0335	1962	69.39	2.63	2.89	2.88	6.01	1.57	1.57	0.94	-0.10	0.84
	66								2943	104.09	2.37	2.67	2.65	6.00	2.80	2.82	1.47	-0.19	1.28	
	67								3924	138.78	2.25	2.57	2.57	6.01	4.11	4.12	1.99	-0.32	1.67	
	68								4905	173.48	2.23	2.60	2.60	6.00	5.50	5.49	2.53	-0.48	2.05	
18	69	20	14	0.85	1	0	25.2	0.1955	-0.0275	1962	69.39	2.66	2.93	2.90	6.00	1.51	1.52	0.95	-0.11	0.84
	70								2943	104.09	2.34	2.63	2.60	6.01	2.75	2.77	1.47	-0.19	1.28	
	71								3924	138.78	2.24	2.57	2.55	6.00	4.01	4.04	1.97	-0.32	1.66	
	72								4905	173.48	2.12	2.48	2.48	6.00	5.11	5.12	2.44	-0.48	1.96	
19	73	20	14	1.04	0	1	24.4	0.1621	-0.0273	1962	69.39	2.59	2.85	2.83	6.02	1.50	1.51	0.89	-0.10	0.79
	74								2943	104.09	2.38	2.67	2.65	6.02	2.82	2.83	1.44	-0.19	1.25	
	75								3924	138.78	2.24	2.57	2.57	6.00	3.94	3.94	1.94	-0.32	1.62	
	76								4905	173.48	2.10	2.48	2.47	6.00	4.95	4.97	2.41	-0.52	1.89	
20	77	20	14	0.69	0	1	24.1	0.8330	-0.0720	1962	69.39	2.57	2.83	2.82	6.02	1.59	1.59	0.88	-0.10	0.78
	78								2943	104.09	2.36	2.65	2.63	6.00	2.92	2.94	1.42	-0.19	1.22	
	79								3924	138.78	2.25	2.57	2.55	6.04	4.30	4.32	1.94	-0.32	1.62	
	80								4905	173.48	2.14	2.51	2.50	6.02	5.53	5.53	2.40	-0.48	1.92	
21	81	20	14	0.69	0	1	18.3	0.4842	-0.0568	1962	69.39	2.54	2.82	2.80	5.98	1.51	1.52	0.87	-0.10	0.76
	82								2943	104.09	2.36	2.73	2.63	5.98	2.67	2.78	1.40	-0.20	1.20	
	83								3924	138.78	2.25	2.59	2.58	5.98	3.97	4.00	1.92	-0.32	1.60	
	84								4905	173.48	2.06	2.45	2.43	5.97	5.27	5.33	2.37	-0.52	1.84	

Tabela 12. Eksperimentalni dizajn, ulazne promenljive i odgovori za 21 komercijalan uzorak korišćen za testiranje modela

Uzorak		Eksperimentalni dizajn					Ulazne promenljive				Odgovori									
Proba		TKF (%)	NSG (%)	Velicina sita (mm)	Oblik sita □ O	Voda (%)	R ²	<i>a</i>	<i>F_c</i> (N)	<i>P</i> (MPa)	H _a (mm)	H _b (mm)	H _c (mm)	D _{out} (mm)	σ _{in} (N/mm ²)	σ _{out} (N/mm ²)	W _c (Nm)	W _{dc} (Nm)	W _n (Nm)	
1	1	23	14	0.81	0	1	16.5	0.2463	0.0276	1962	69.39	2.64	2.90	2.85	5.97	2.04	2.08	1.16	-0.10	1.05
	2									2943	104.09	2.38	2.66	2.68	5.98	3.13	3.12	1.74	-0.19	1.56
	3									3924	138.78	2.31	2.61	2.58	6.04	3.96	3.99	2.34	-0.30	2.04
	4									4905	173.48	2.15	2.50	2.48	5.98	4.90	4.97	2.96	-0.46	2.50
2	5	23	14	0.81	0	1	16.5	0.0886	0.0153	1962	69.39	2.73	2.97	2.93	5.98	1.53	1.56	1.03	-0.10	0.93
	6									2943	104.09	2.43	2.71	2.73	6.04	2.68	2.63	1.63	-0.18	1.45
	7									3924	138.78	2.29	2.59	2.56	5.98	3.60	3.66	2.22	-0.29	1.92
	8									4905	173.48	2.19	2.53	2.50	5.99	4.69	4.74	2.74	-0.43	2.31
3	9	23	14	0.81	0	1	16.5	0.1811	0.0245	1962	69.39	2.74	2.98	2.95	6.02	1.45	1.46	1.05	-0.10	0.95
	10									2943	104.09	2.46	2.73	2.70	6.03	2.60	2.62	1.66	-0.18	1.48
	11									3924	138.78	2.25	2.56	2.53	6.02	3.60	3.62	2.16	-0.30	1.86
	12									4905	173.48	2.19	2.53	2.50	6.02	4.53	4.57	2.75	-0.44	2.32
4	13	23	14	0.81	0	1	16.5	0.0141	0.0055	1962	69.39	2.80	3.05	3.02	6.01	1.63	1.64	1.18	-0.10	1.08
	14									2943	104.09	2.45	2.73	2.70	6.01	2.68	2.70	1.78	-0.18	1.60
	15									3924	138.78	2.30	2.61	2.57	6.01	3.81	3.86	2.47	-0.29	2.17
	16									4905	173.48	2.22	2.56	2.55	6.03	4.81	4.81	3.02	-0.43	2.60
5	17	23	14	0.81	0	1	16.5	0.1239	-0.0172	1962	69.39	2.72	2.96	2.95	6.00	1.62	1.63	1.03	-0.10	0.94
	18									2943	104.09	2.50	2.78	2.75	6.01	2.68	2.71	1.60	-0.18	1.42
	19									3924	138.78	2.23	2.54	2.50	6.00	3.87	3.93	2.16	-0.29	1.87
	20									4905	173.48	2.17	2.51	2.47	6.03	4.98	5.05	2.70	-0.43	2.27
6	21	23	14	0.81	0	1	16.5	0.0178	0.0071	1962	69.39	2.71	2.95	2.97	5.97	1.62	1.62	1.04	-0.10	0.94
	22									2943	104.09	2.42	2.70	2.66	5.99	2.70	2.75	1.62	-0.18	1.44
	23									3924	138.78	2.24	2.56	2.51	5.98	3.89	3.97	2.15	-0.29	1.86
	24									4905	173.48	2.12	2.46	2.46	5.97	4.78	4.80	2.73	-0.43	2.30

7	25	23	14	0.81	0	1	16.5	0.237	-0.0245	1962	69.39	2.62	2.91	2.83	6.01	1.61	1.65	0.95	-0.09	0.86
	26									2943	104.09	2.42	2.71	2.67	6.02	2.50	2.52	1.52	-0.18	1.33
	27									3924	138.78	2.28	2.59	2.57	6.07	3.53	3.53	2.09	-0.29	1.79
	28									4905	173.48	2.14	2.48	2.47	6.02	4.82	4.83	2.61	-0.43	2.18
8	29	23	14	0.81	0	1	16.5	0.0004	-0.001	1962	69.39	2.70	2.95	2.92	6.00	1.62	1.64	1.01	-0.09	0.92
	30									2943	104.09	2.39	2.67	2.63	6.01	2.59	2.63	1.53	-0.18	1.35
	31									3924	138.78	2.27	2.58	2.55	5.99	3.88	3.93	2.15	-0.29	1.86
	32									4905	173.48	2.11	2.46	2.44	5.99	5.14	5.20	2.68	-0.43	2.24
9	33	23	14	1.04	0	1	16.5	0.0178	0.0060	1962	69.39	2.64	2.89	2.88	5.99	1.74	1.74	1.09	-0.09	0.99
	34									2943	104.09	2.42	2.70	2.65	6.00	2.66	2.71	1.65	-0.18	1.47
	35									3924	138.78	2.33	2.64	2.60	5.99	3.75	3.82	2.28	-0.29	1.99
	36									4905	173.48	2.11	2.46	2.42	5.98	4.89	4.99	2.79	-0.43	2.36
10	37	23	14	1.04	0	1	16.5	0.4047	-0.0362	1962	69.39	2.65	2.90	2.87	5.95	1.59	1.62	1.02	-0.09	0.93
	38									2943	104.09	2.44	2.73	2.70	5.96	2.63	2.68	1.61	-0.18	1.43
	39									3924	138.78	2.27	2.59	2.57	5.98	3.91	3.96	2.15	-0.30	1.85
	40									4905	173.48	2.13	2.48	2.45	5.96	5.10	5.19	2.71	-0.43	2.28
11	41	23	14	0.69	0	1	16.5	0.0130	-0.0060	1962	69.39	2.60	2.85	2.87	5.98	1.66	1.66	1.04	-0.09	0.95
	42									2943	104.09	2.37	2.65	2.58	5.99	2.77	2.85	1.58	-0.18	1.40
	43									3924	138.78	2.21	2.52	2.50	5.99	3.90	3.94	2.11	-0.29	1.81
	44									4905	173.48	2.13	2.48	2.45	5.99	5.02	5.09	2.69	-0.43	2.26
12	45	23	14	0.69	0	1	16.5	0.5396	-0.0539	1962	69.39	2.59	2.91	2.85	6.00	1.55	1.58	0.94	-0.09	0.84
	46									2943	104.09	2.37	2.67	2.63	6.01	2.70	2.74	1.52	-0.19	1.32
	47									3924	138.78	2.20	2.53	2.48	6.00	3.93	4.00	2.01	-0.29	1.72
	48									4905	173.48	2.16	2.52	2.48	6.01	5.13	5.19	2.66	-0.43	2.23
13	49	23	14	0.69	0	1	16.5	0.4756	-0.0451	1962	69.39	2.46	2.86	2.80	5.98	0.57	0.58	0.82	-0.10	0.71
	50									2943	104.09	2.26	2.60	2.60	6.00	1.26	1.27	1.31	-0.20	1.11
	51									3924	138.78	2.12	2.50	2.48	6.00	1.87	1.88	1.72	-0.32	1.40
	52									4905	173.48	2.02	2.43	2.42	5.99	2.47	2.49	2.11	-0.48	1.63
14	53	23	14	0.69	0	1	16.5	0.5482	-0.0542	1962	69.39	2.55	3.04	2.80	5.97	2.13	2.32	0.97	-0.10	0.87
	54									2943	104.09	2.34	2.72	2.62	5.98	3.41	3.56	1.53	-0.18	1.35

55									3924	138.78	2.23	2.65	2.52	5.99	4.24	4.47	2.06	-0.29	1.77	
56									4905	173.48	2.09	2.46	2.43	5.99	5.52	5.59	2.57	-0.43	2.15	
15	57	23	14	0.69	0	1	16.5	0.6269	-0.0625	1962	69.39	2.59	3.00	2.88	6.00	1.87	1.94	0.93	-0.10	0.84
58									2943	104.09	2.39	2.79	2.68	5.99	2.92	3.04	1.45	-0.18	1.27	
59									3924	138.78	2.18	2.51	2.48	5.98	4.10	4.16	2.01	-0.29	1.72	
60									4905	173.48	2.12	2.49	2.45	5.99	5.41	5.51	2.60	-0.43	2.18	
16	61	23	14	0.69	0	1	16.5	0.8391	-0.0948	1962	69.39	2.63	2.90	2.88	5.99	1.81	1.82	0.98	-0.09	0.88
62									2943	104.09	2.39	2.68	2.63	5.98	2.96	3.02	1.56	-0.18	1.38	
63									3924	138.78	2.24	2.56	2.55	5.98	4.28	4.31	2.11	-0.29	1.83	
64									4905	173.48	2.11	2.46	2.43	5.98	5.66	5.75	2.65	-0.42	2.23	
17	65	23	14	1.04	0	1	16.5	0.1281	0.0165	1962	69.39	2.40	2.82	2.65	5.96	0.29	0.32	0.78	-0.10	0.68
66									2943	104.09	2.21	2.65	2.53	5.98	1.00	1.05	1.26	-0.20	1.06	
67									3924	138.78	2.09	2.47	2.43	5.99	1.42	1.44	1.67	-0.32	1.35	
68									4905	173.48	2.00	2.44	2.40	5.97	1.74	1.78	2.10	-0.49	1.62	
18	69	23	14	0.84	0	1	16.5	0.2782	-0.0284	1962	69.39	2.44	2.94	2.72	6.01	0.16	0.51	0.77	-0.10	0.66
70									2943	104.09	2.22	2.71	2.52	6.01	0.98	1.05	1.22	-0.21	1.01	
71									3924	138.78	2.11	2.52	2.45	6.02	1.40	1.44	1.61	-0.32	1.29	
72									4905	173.48	2.01	2.43	2.40	6.01	1.86	1.88	2.08	-0.49	1.59	
19	73	23	14	0.69	0	1	15.8	0.6186	-0.046	1962	69.39	2.47	2.90	2.77	5.99	0.52	0.55	0.82	-0.10	0.72
74									2943	104.09	2.26	2.65	2.57	5.99	1.24	1.28	1.38	-0.19	1.19	
75									3924	138.78	2.13	2.58	2.47	5.98	1.81	1.90	1.80	-0.32	1.49	
76									4905	173.48	1.98	2.42	2.38	6.01	2.47	2.50	2.22	-0.48	1.74	
20	77	23	14	0.69	0	1	15.8	0.7274	-0.0614	1962	69.39	2.46	2.87	2.77	5.99	0.68	0.70	0.89	-0.10	0.78
78									2943	104.09	2.27	2.60	2.57	5.99	1.53	1.56	1.37	-0.19	1.17	
79									3924	138.78	2.17	2.55	2.53	5.98	2.25	2.27	1.84	-0.32	1.52	
80									4905	173.48	2.07	2.47	2.47	6.01	2.81	2.81	2.29	-0.49	1.80	
21	81	23	14	0.69	0	1	15.8	0.2157	-0.03	1962	69.39	2.61	2.88	2.87	5.99	1.83	1.84	1.05	-0.10	0.95
82									2943	104.09	2.36	2.68	2.67	6.00	2.94	2.96	1.61	-0.19	1.42	
83									3924	138.78	2.22	2.56	2.52	6.33	4.06	3.95	2.17	-0.30	1.87	
84									4905	173.48	2.13	2.49	2.48	5.98	4.67	4.70	2.66	-0.44	2.23	

5.2.2 Parametri za karakterizaciju raspodele veličine čestica

Raspodela veličine čestica završne mešavine praška za tabletiranje (tj. suvog granulata i dodatih ekstragranularnih ekscipijenasa) je analizirana korišćenjem linearnog regresionog modela. Nakon sitane analize izračunat je procenat mešavine koji je zadržan na situ. Model raspodele veličine čestica je razvijen korišćenjem podataka dobijenim pomoću sitane analize: procenta čestica zadržanih na situ i veličine otvora sita (Slika 50). Svakoј mešavini praška prikazanoј u modelu raspodele veličine čestica je dodeljen vektor regresije sa formulom $y = ax + b$, gde je y zavisna (procenat zadržanih čestica), i x nezavisna promenljiva (veličina otvora sita). Veza između različitih frakcija veličine čestice je opisana koristeći vektor linearne regresije koji obezbeđuje dva najbitnija parametra krive: koeficijent determinacije – R^2 i nagib – a (MathWorks, 2019a). Formule za njihovo izračunavanje su prikazane sledećim jednačinama:

$$R^2 = 1 - \frac{SS_{RES}}{SS_{TOT}} = \frac{\sum_i (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_i (y_i - \bar{y})^2} \quad (34)$$

$$a = \frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{n(\sum x^2) - (\sum x)^2} \quad (35)$$

gde je SS_{RES} suma kvadratnih rezidua iz regresije, SS_{TOT} je suma kvadratnih razlika u odnosu na srednju vrednost zavisne promenljive (totalna suma kvadrata). Stvarne vrednosti procenata zadržanih čestica su označene sa y_i , gde je \bar{y} njihova srednja vrednost, a \hat{y}_i je vrednost predviđena vektorom regresije. Ova dva parametra, kao bezdimenzivni kvantitativni parametri su dodeljeni svakoј mešavini za tabletiranje. Izračunavanje parametra R^2 i a omogućava redukciju dimenzija i lakše poređenje podataka raspodele veličine čestica. Slična primena linearne regresije u evaluaciji raspodele veličine čestica je pronađena u literaturi (Chen i sar., 2016).

Bitno je naglasiti da koeficijent determinacije R^2 modela raspodele veličine čestica nije korišćen sa namerom da se demonstrira uklapanje veličine čestica različitih frakcija u linearni model. Korišćenje parametra R^2 u ovom radu nije imalo za cilj uspostavljanje pouzdanosti modela raspodele veličine čestica kao ni predviđanje veličine čestica različitih

frakcija mešavine praška. Ovaj parametar će biti korišćen samo za karakterizaciju raspodele veličine čestica, tj. za kvantitativan opis odnosa između različitih frakcija veličine čestica unutar mešavine za tabletiranje. Kvantitativni i bezdimenzioni parametri R^2 i a će dalje biti korišćeni u modelovanju pomoću različitih tehnika mašinskog učenja. Linearni model raspodele veličine čestica je značajan zbog obezbeđivanja parametara karakterizacije koji se lako mogu upoređivati. Lako upoređivanje dobijenih parametara između različitih mešavina praškova je razlog zbog koga je za modelovanje raspodele veličine čestica izabran linearni model a ne polinomni modeli. Polinomni modeli bi obezbedili bolje uklapanje ulaznih promenljivih u model, ali oni takođe nose sa sobom rizik preučenosti modela, gde bi parametar R^2 imao veoma visoke vrednosti i slične vrednosti za različite mešavine za tabletiranje. Takođe, ovi modeli bi uveli više parametara čime bi proces karakterizacije raspodele veličine čestica postao dodatno složen.

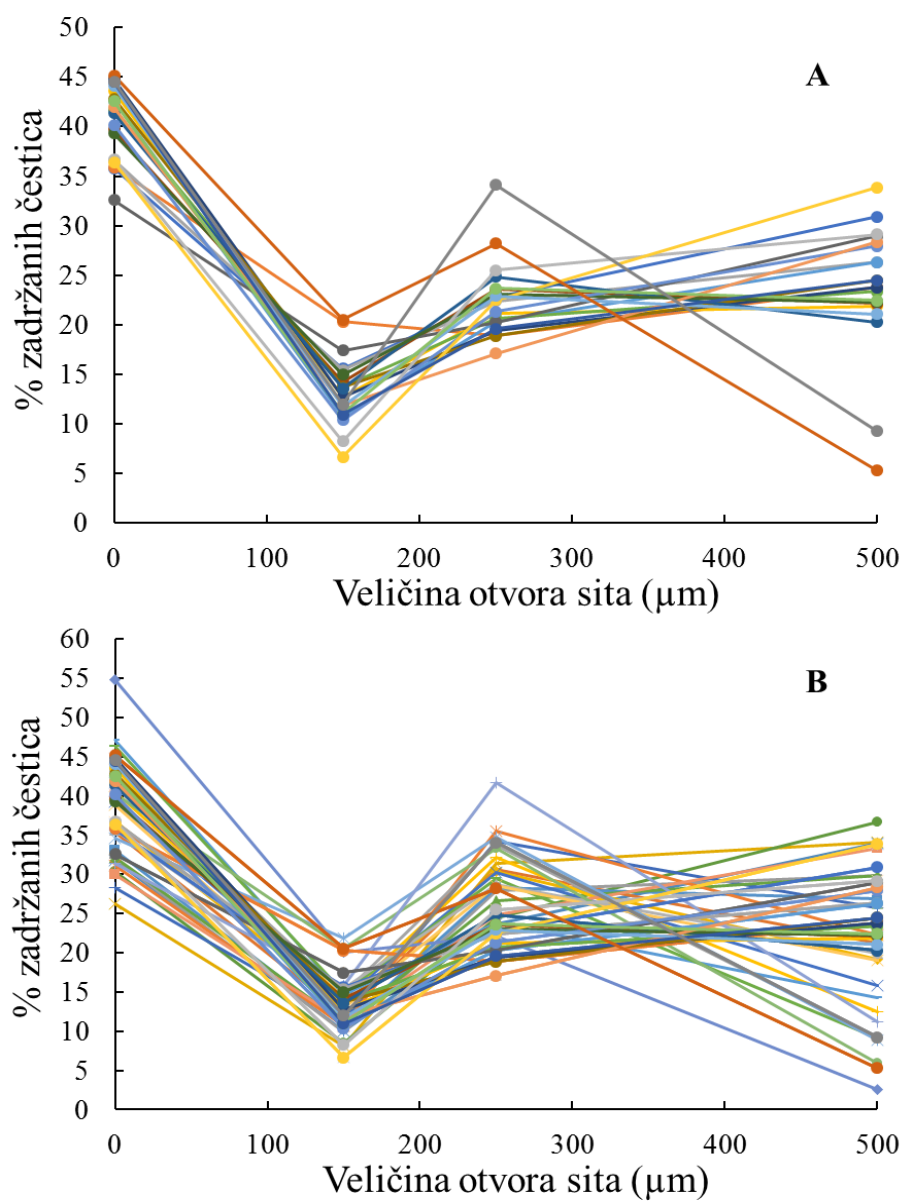
5.2.3 Tehnike mašinskog učenja

Podaci su analizirani korišćenjem softvera MATLAB® 2013b (MathWorks, Sjedinjene Američke države). Tehnike mašinskog učenja koje su korišćene su: multipla linearna regresija, stepenasta regresija, grebenasta regresija, laso regresija, elastične mreže, regresiona stabla i regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*". Svaki od ovih modela ima prednosti koje mogu biti od koristi ovoj bazi podataka.

Podaci dobijeni analizom laboratorijskih uzoraka su korišćeni za trening, odnosno razvijanje modela, dok su podaci dobijeni analizom uzoraka sa komercijalnog nivoa proizvodnje korišćeni za testiranje razvijenih modela. Modeli su evaluirani poređenjem njihove RMSE vrednosti. Ulazne promenljive za koje model ima p vrednost manju od 0,05 su smatrane statistički značajnim (Caruana i Niculescu-Mizil, 2006).

5.3. REZULTATI

Raspodela veličine čestica za uzorke sa laboratorijskog i komercijalnog nivoa proizvodnje su prikazani na slici 43. Parametri R^2 i a koji su zatim dobijeni analizom modela raspodele veličine čestica su prikazani u tabeli 13.



Slika 43. Model raspodele veličine čestica za: A. Laboratorijske eksperimente i B. Komercijalne uzorke

Tabela 13. Raspodela veličine čestica laboratorijskih i komercijalnih uzoraka

Uzorci	RASPODELA VELIČINE ČESTICA (%)							
	Laboratorijski uzorci				Komercijalni uzorci			
Veličina otvora sita (μM)	0 – 150	150 - 250	250 - 500	> 500	0 – 150	150 - 250	250 - 500	> 500
1	30.69	15.60	22.81	30.90	26.47	8.09	31.37	34.12
2	36.96	20.29	18.95	23.80	32.39	10.00	23.69	33.93
3	35.81	15.43	22.42	26.34	30.42	8.44	24.43	36.71
4	44.25	12.66	21.20	21.88	28.55	11.45	34.25	25.76
5	42.53	10.80	20.37	26.30	36.02	12.22	30.57	21.19
6	42.22	13.77	20.65	23.35	32.28	9.96	27.95	29.80
7	44.80	12.74	19.40	23.78	37.15	13.36	30.37	19.12
8	40.09	14.20	23.56	22.15	34.10	10.73	28.26	26.91
9	33.32	17.44	20.28	28.97	32.52	11.06	26.61	29.81
10	42.94	13.71	18.89	24.46	39.69	14.29	30.24	15.79
11	41.31	13.59	24.84	20.26	31.59	10.63	35.55	22.22
12	39.67	14.98	23.05	22.29	42.22	14.77	33.69	9.32
13	40.30	10.39	21.35	27.96	41.10	14.28	32.14	12.42
14	42.64	11.91	17.09	28.36	47.36	14.68	23.73	14.22
15	37.09	8.24	25.53	29.14	46.54	14.90	29.43	9.12
16	36.97	6.66	22.50	33.86	55.17	20.13	22.09	2.61
17	44.23	11.75	22.93	21.09	30.50	11.30	24.84	33.36
18	42.87	11.04	23.65	22.44	39.50	12.96	28.50	19.04
19	45.00	10.94	19.58	24.48	34.55	21.87	34.68	8.90
20	46.01	20.53	28.18	5.28	40.22	20.53	33.36	5.89
21	44.68	11.97	34.09	9.25	31.36	15.78	41.73	11.14

Eksperimentalni rezultati ispitivanih odgovora su prikazani u tabeli 14, sa opsegom i stardnom devijacijom pri svakom pritisku kompakcije koji je primenjen. Očigledno je da zatezna čvrstoća tableta u matrici i van nje pokazuju najviše variranja, koje se povećava sa povećanjem pritiska kompakcije. Rad dekompakcije je odgovor sa najmanjim variranjem između uzoraka (i kod laboratorijskih i kod komercijalnih uzoraka).

Tabela 14. Eksperimentalne vrednosti (opseg sa stiardnom devijacijom) ispitivanih odgovora koje su dobijene za laboratorijske i komercijalne uzorke pri povećavanju pritiska kompaktije

Uzorci	Pritisak (MPa)	Odgovori								
		H _a (mm)	H _b (mm)	H _c (mm)	D _{out} (mm)	σ _{in} (N/mm ²)	σ _{out} (N/mm ²)	W _c (Nm)	W _{dc} (Nm)	W _n (Nm)
Laboratorijski	70	2.54-3.49	2.82-3.80	2.80-3.32	5.97-6.03	0.47-1.59	0.47-1.59	0.76-1.13	0.10-0.11	0.65-1.02
		± 0.21	± 0.22	± 0.16	± 0.01	± 0.39	± 0.39	± 0.09	± 0.00	± 0.09
	105	2.34-2.65	2.63-2.95	2.60-2.98	5.98-6.02	0.87-2.92	0.85-2.94	1.23-1.65	0.19-0.21	1.02-1.44
		± 0.11	± 0.11	± 0.14	± 0.01	± 0.73	± 0.74	± 0.10	± 0.01	± 0.11
	140	2.21-2.53	2.55-2.88	2.53-2.88	5.97-6.04	1.32-4.30	1.30-4.32	1.67-2.19	0.32-0.34	1.34-1.85
		± 0.10	± 0.11	± 0.12	± 0.02	± 1.08	± 1.09	± 0.12	± 0.01	± 0.12
175	2.06-2.53	2.45-2.87	2.43-2.97	5.97-6.02	1.77-5.53	1.76-5.53	1.84-2.68	0.34-0.54	1.5-2.18	
	± 0.13	± 0.13	± 0.15	± 0.02	± 1.4	± 1.42	± 0.21	± 0.05	± 0.17	
Komercijalni	70	2.40-2.80	2.82-3.05	2.65-3.02	5.95-6.02	0.16-2.13	0.32-2.32	0.77-1.18	0.09-0.10	0.66-1.08
		± 0.11	± 0.06	± 0.09	± 0.02	± 0.59	± 0.58	± 0.12	± 0.00	± 0.12
	105	2.21-2.50	2.60-2.79	2.52-2.75	5.96-6.04	0.94-3.41	1.00-3.56	1.22-1.78	0.18-0.21	1.01-1.60
		± 0.08	± 0.05	± 0.06	± 0.02	± 0.78	± 0.78	± 0.16	± 0.01	± 0.16
	140	2.09-2.33	2.47-2.65	2.43-2.60	5.98-6.33	1.40-4.28	1.44-4.47	1.61-2.47	0.29-0.32	1.29-2.17
		± 0.07	± 0.05	± 0.04	± 0.07	± 1.01	± 1.02	± 0.22	± 0.01	± 0.23
175	1.98-2.22	2.42-2.56	2.38-2.55	5.96-6.03	1.74-5.66	1.78-5.75	2.08-3.02	0.42-0.49	1.59-2.60	
	± 0.07	± 0.04	± 0.04	± 0.02	± 1.31	± 1.32	± 0.28	± 0.03	± 0.30	

Modeli mašinskog učenja su razvijeni koristeći ulazne promenljive R^2 , a , F_c i P . RMSE vrednosti nakon treninga i testiranja modela za različite primenjene modele mašinskog učenja su prikazani u tabeli 15 i imaju opseg od 0,03 do 1,51.

Tabela 15. Trening i test RMSE vrednosti za modele mašinskog učenja za ispitivane odgovore σ_{in} , σ_{out} , H_a , H_b , H_c , D_{out} , W_c , W_{dc} i W_n

RMSE	Model / Odgovori	σ_{in}	σ_{out}	H_a	H_b	H_c	D_{out}	W_c	W_{dc}	W_n
Trening	Regresiona stabla sa tehnikom " <i>boosting</i> "	0.38	0.38	0.07	0.07	0.04	0.18	0.07	0.02	0.05
	Regresiona stabla	0.44	0.45	0.07	0.06	0.07	0.19	0.10	0.02	0.09
	Linearna regresija	0.88	0.89	0.15	0.15	0.14	0.21	0.13	0.03	0.13
	Stepenasta regresija	0.88	0.89	0.15	0.15	0.14	0.21	0.14	0.03	0.13
	Elastične mreže	0.88	0.90	0.15	0.15	0.14	0.21	0.13	0.03	0.13
	Laso regresija	0.88	0.90	0.15	0.15	0.14	0.21	0.13	0.03	0.13
	Grebenasta regresija	1.15	1.16	0.17	0.16	0.15	0.21	0.40	0.06	0.28
Test	Regresiona stabla sa tehnikom " <i>boosting</i> "	1.30	1.32	0.16	0.14	0.17	0.13	0.26	0.03	0.29
	Regresiona stabla	1.25	1.26	0.19	0.17	0.20	0.12	0.29	0.03	0.28
	Linearna regresija	1.20	1.22	0.17	0.14	0.18	0.05	0.25	0.03	0.28
	Stepenasta regresija	1.23	1.25	0.17	0.15	0.19	0.05	0.26	0.03	0.29
	Elastične mreže	1.22	1.25	0.17	0.15	0.19	0.05	0.26	0.03	0.29
	Laso regresija	1.22	1.25	0.17	0.15	0.19	0.05	0.25	0.03	0.29
	Grebenasta regresija	1.49	1.51	0.20	0.18	0.21	0.05	0.52	0.06	0.44

Parametar R^2 je značajna ulazna promenljiva u modelu stepenasta regresija za odgovore H_a , H_b , H_c , σ_{in} , i σ_{out} , sa p vrednošću od 0,0003 do 0,0272 (Tabela 16). Iz modela stepenaste regresije može se primetiti pozitivna korelacija između ulazne promenljive R^2 i izlaznih promenljivih σ_{in} i σ_{out} , ali sa malim indikovanim skorom za fitovanje podataka (0,12 i 0,13). Kombinovanje nekoliko ulaznih promenljivih povećava indikovani skor za fitovanje podataka, sa najvećom vrednošću 0,47 za kombinaciju ulaznih promenljivih R^2 , a i P .

Tabela 16. Značaj ulazne promenljive R^2 u modelu stepenaste regresije za odgovore H_a , H_b , H_c , σ_{in} i σ_{out}

Ulazna promenljiva	Odgovor	p vrednost
R^2	H_a	0.0272
	H_b	0.0252
	H_c	0.0121
	σ_{in}	0.0003
	σ_{out}	0.0003

Sledeći korak u analizi podrazumeva uključivanje regularizacionog parametra (lambda) koristeći ulazne promenljive R^2 , a , F_c i P i izlaznu promenljive σ_{in} . Korišćeni su sledeći algoritmi: grebenasta regresija, laso regresija, elastične mreže, slučajne šume i regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*" (Tabela 17).

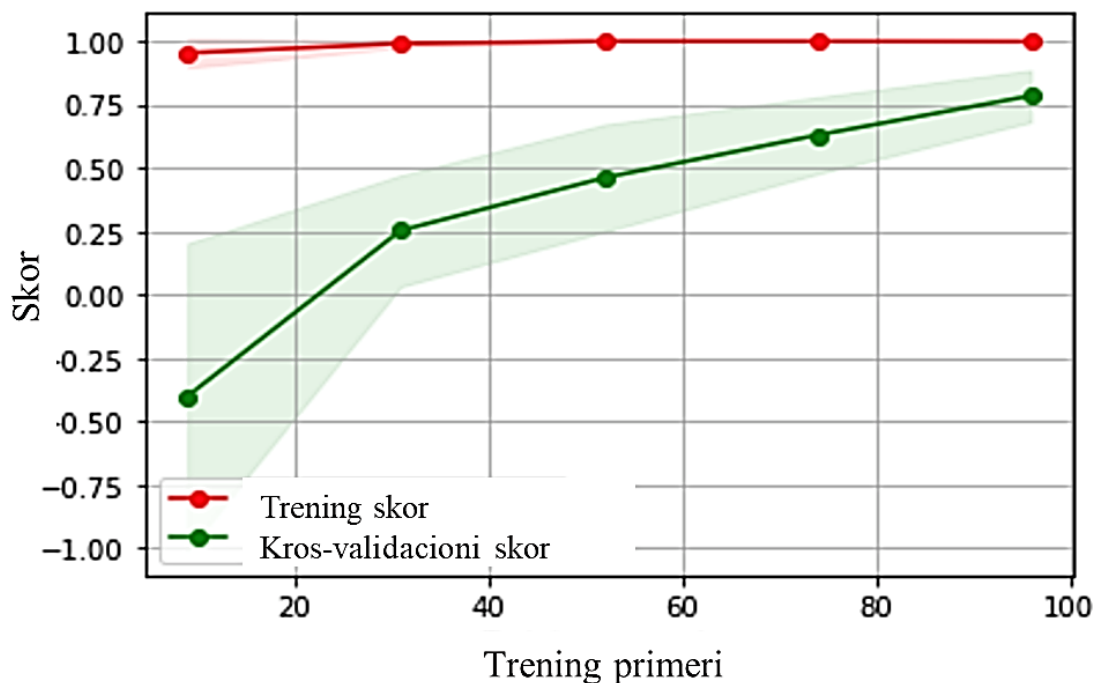
Model regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*" ima skor važnosti 0,37, 0,44, 0,09 i 0,10 za pomenute ulazne promenljive.

Tabela 17. Modelovanje odgovora σ_{in} korišćenjem različitih algoritama i ulaznih promenljivih

Model	Trenirani skor	Koeficijent determinacije modela (test)	Srednja kvadratna greška (MSE)
Grebenasta regresija	0.50	0.47	1.11
Laso regresija	0.48	0.45	1.15
Elastične mreže	0.48	0.45	1.15
Slučajne šume	/	0.57	0.93
Regresiona stabla sa tehnikom " <i>boosting</i> "	0.97	0.76	0.53
GridSerchCV	/	0.87	/

Nakon primene analize GridSearchCV za algoritam regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*", model je poboljšán, tj. 87% varijabilnosti može biti objašnjeno sa ulaznim promenljivim (test vrednost koeficijenta determinacije model je jednaka 0.87).

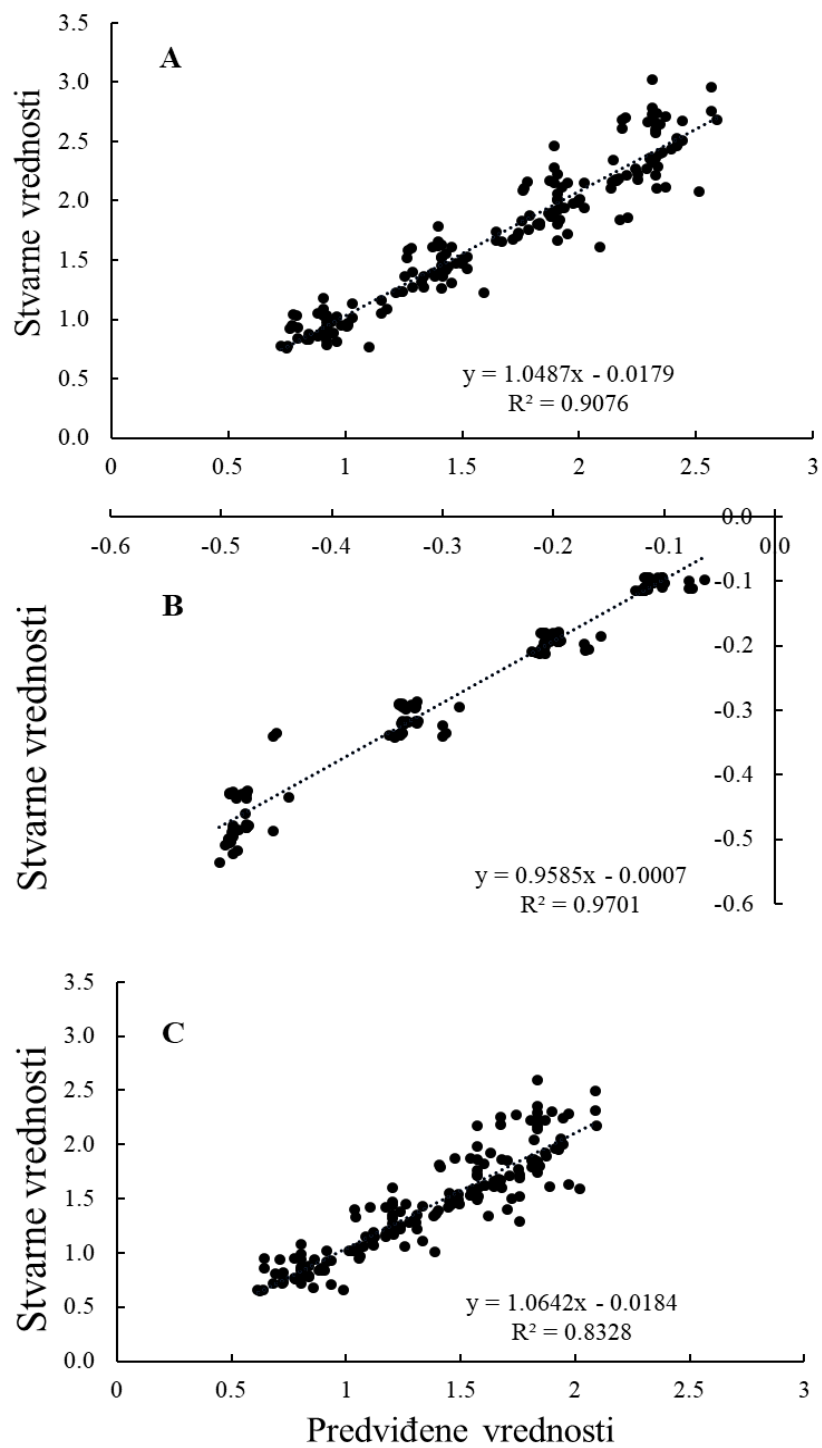
Da bi se proverila mogućnost preučenosti modela, konstruisana je kriva učenja sa rezultatima treniranja i krosvalidacije (Slika 44). Očigledano je da model nije preučen.



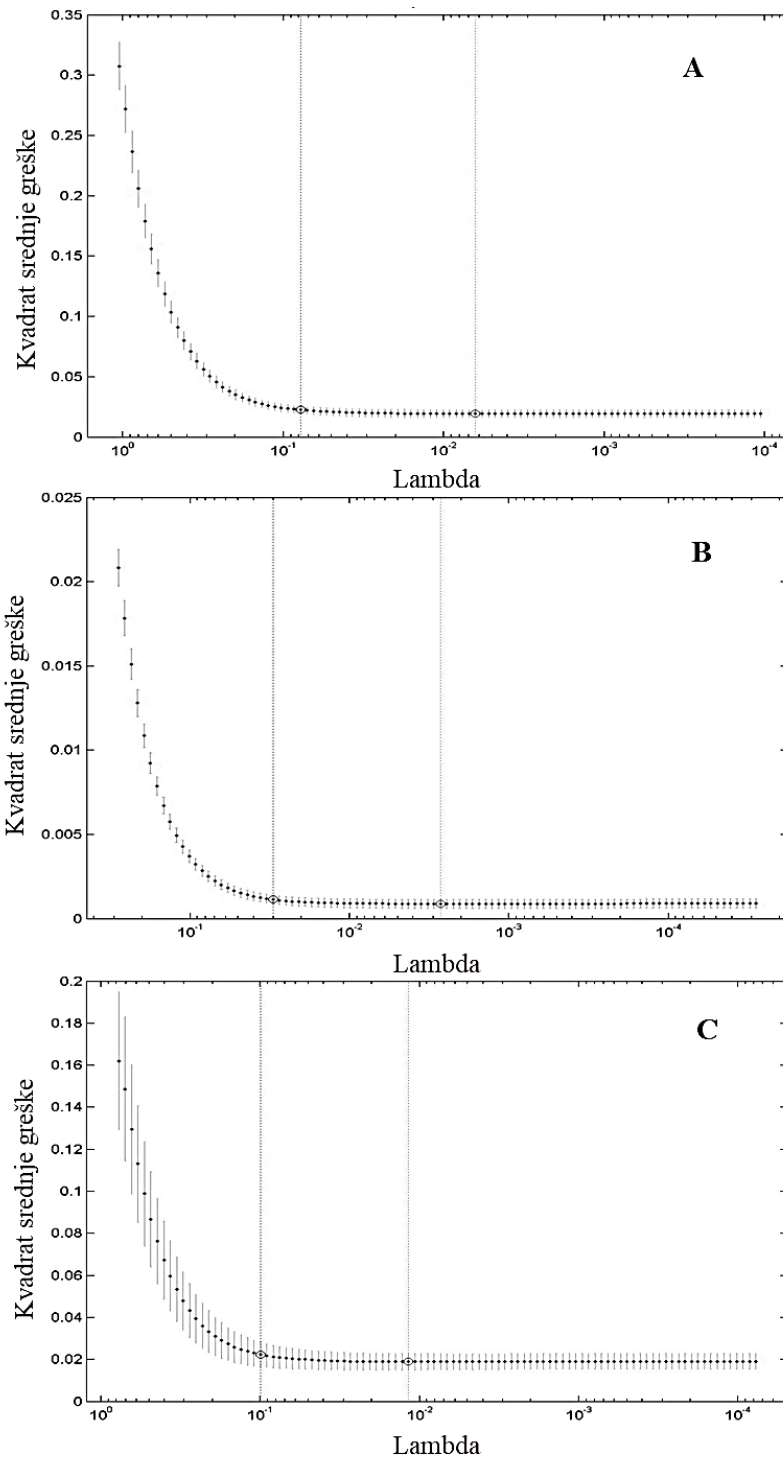
Slika 44. Kriva učenja za model regresiona stabla sa tehnikom "boosting" za odgovor σ_{in}

Model regresiona stabla sa tehnikom "boosting" ima najmanju RMSE vrednost za većinu ispitivanih odgovora. Zbog toga je ovaj model mašinskog učenja iskorišćen za predviđanje sledećih parametara procesa vlažne granulacije: W_c , W_{dc} i W_n . Korelacija između eksperimentalnih i stvarnih vrednosti za ispitivane parametre procesa je prikazana na slici 45, sa koeficijentima determinacije 0,9076, 0,9701 i 0,8328.

Elastične mreže je model koji je korišćen za krosvalidaciju (Slika 46) što pomaže u određivanju najbolje vrednosti Lambda za model sa najmanjom vrednosti srednje kvadratne greške.



Slika 45. Eksperimentalne nasuprot predviđenim vrednostima u modelu regresiona stabla sa tehnikom "boosting" za odgovore: A. Rad kompakcije, B. Rad dekompakcije i C. Neto rad



Slika 46. Krosvalidacija srednje kvadratne greške za fitovanje podataka u modelu elastične mreže ($\alpha = 0.5$): A. Rad kompakcije, B. Rad dekompakcije i C. Neto rad

5.4. DISKUSIJA

Protočnost je veoma bitna karakteristika suvog granulata. Neadekvatan protok može izazvati varijaciju u masi tablete tokom industrijske proizvodnje. U industrijskoj praksi, granulat sa većim česticama pokazuje tendenciju ka varijabilnosti mase tokom kompresije, posebno u slučaju materijala koji su manje podložni procesu fragmentacije. Pokazano je da se varijabilnost u masi tablete smanjuje sa smanjenjem veličine granula (Ani, 2013). Ova pojava se odigrava pomoću mehanizma prosejavanja, gde se manje čestice kreću kroz matricu većih čestica. Ovaj mehanizam je efikasan samo kada je srednja veličina čestica veća od 100 μm (Prescott i Hoosfeld, 1994). Mehanizam prosejavanja nije efikasan kod uskih raspodela veličine čestica (Virtanen i sar., 2010). Nasuprot ovome, pokazano je da se varijacija u težini tablete povećava sa smanjenjem veličine čestica (Shipar i sar., 2014b).

Veličina čestica takođe utiče na uniformnost sadržaja tableta. Pokazano je da veće čestice imaju veći uticaj na uniformnost sadržaja nego manje čestice (Rohrs i sar., 2006).

Ne postoji jednostavno pravilo koje objašnjava uticaj veličine čestica na zateznu čvrstinu tablete. Za proizvodnju tableta sa zadovoljavajućom kompaktilnošću potrebno je ostvariti snažne veze između površina čestica granulata (Otsuka i Yamane, 2009), gde svaka pojedinačna čestica stvara veze sa svojim okolnim česticama. Broj ovih veza zavisi od poroznosti tablete i raspodele veličine čestica (Sun i Grant, 2001b). Druga istraživanja su pokazala da granule većih dimenzija, koje imaju manju površinu čestica i smanjen broj veza između čestica, formiraju više praznog prostora tokom kompakcije, zahtevajući veće sile kompakcije za postizanje zadovoljavajuće zatezne čvrstoće tablete (Shipar i sar., 2014a; Sun i Grant, 2001a). Ovo je u skladu sa studijama u kojima su tablete pripremljene od manjih granula pokazale veću kompaktilnost i zateznu čvrstoću u odnosu na tablete napravljene od većih granula (Eichie i Kudehinbu, 2009; Riepma i sar., 1993; Shipar i sar., 2014b; Zuurman i sar., 1994), što je direktna posledica snažnijih i mnogobrojnih veza između čestica manjih granula, koje imaju veliku površinu (Mullarney i Leyva, 2009). Ovo je potvrđeno studijom koja je pokazala da je kompaktilnost frakcije čestica veličine između 75 i 90 μm veća od kompaktilnosti čestica veličine između 150 i 180 μm (Sun i

Himmelspach, 2006). Nasuprot ovim istraživanjima, druge studije su pokazale da su granule dobijene od manjih čestica slabije od granula koje su dobijene od većih čestica (Johansson i sar., 1998; Sweat i sar., 2017; Wikberg i Alderborn, 1990). U trećoj grupi istraživanja, objavljeno je da je čvrstina tableta nezavisna od veličine čestica, posebno za materijale koji pokazuju visoku tendenciju ka fragmentaciji (Alderborn i sar., 1988; Alderborn i Nyström, 1982; Vromans i sar., 1984).

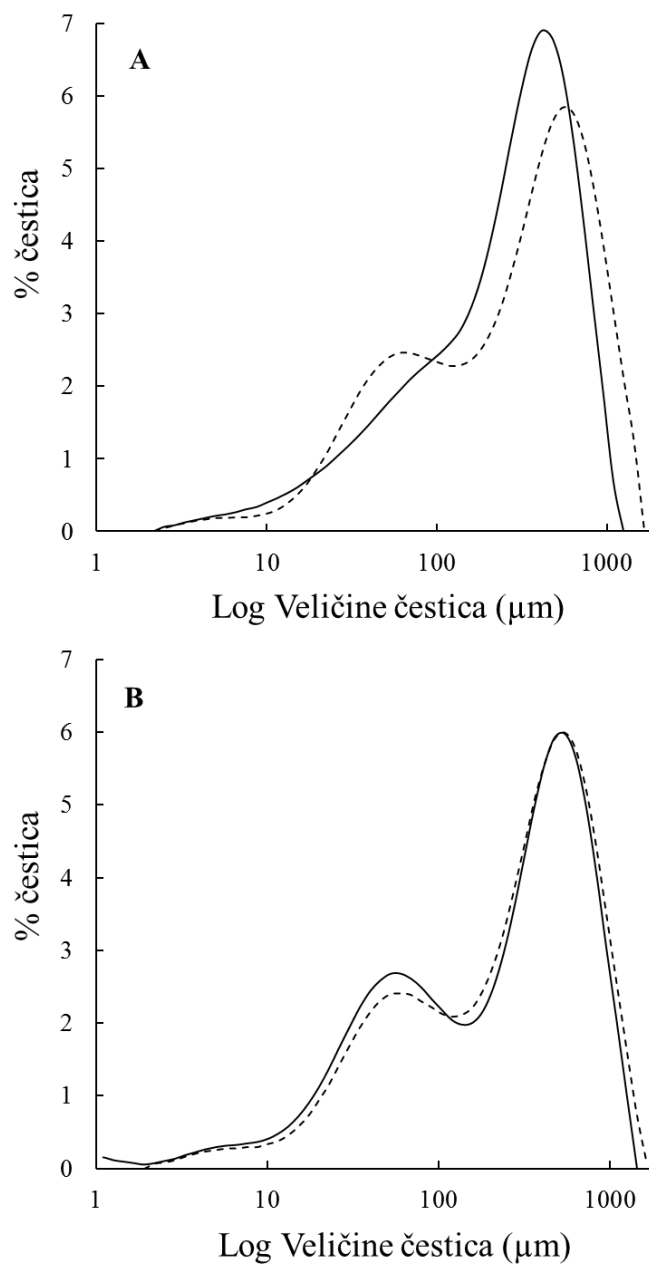
Za razliku od manjih čestica, veće čestice mogu biti sklonije plastičnoj deformaciji i fragmentaciji (Johansson i Alderborn, 2001; Šantl i sar., 2012) kada su izložene pritiscima tokom kompaktiranja, što povećava njihovu površinu i stvara više kontaktnih tačaka između čestica. Pokazano je da granule koje su više porozne pokazuju veću kompaktilnost (Gao i sar., 2002; Herting i Kleinebudde, 2007). Takođe, pokazano je da manje porozan aglomerat sačinjen od čestica veće veličine može imati istu jačinu kao i više porozan aglomerat napravljen od manjih veličina čestica (Badawy i Hussain, 2004).

Iako je naglašeno da mala varijacija u veličini granula može značajno da utiče na kompaktilnost velikih granula (Sun i Grant, 2001a), još uvek ne postoji jasna kvantitativna odredba šta se smatra „malim“ i šta se smatra „velikim“ česticama. Izrazi "male" i "velike" veličine čestica su relativni i razlikuju se od slučaja do slučaja, u zavisnosti od svojstava materijala (oblik, raspodela veličine čestica, plastičnost, krtost).

Postoji mnogo eksperimentalnih i simulacionih sistema u kojima su stvarne veličine čestica i raspodela veličine čestica ispitivne u kontekstu pakovanja, protočnosti, segregacije i kompresije. Do sada, ispitivana je samo raspodela veličine čestica aktivne supstance (Badawy i sar., 2000a) ili samo specifična frakcija veličine čestica (Badawy i Hussain, 2004; Fichtner i sar., 2005; Herting i Kleinebudde, 2007; Sun i Grant, 2001a). Nijedna studija do sada se nije bavila raspodelom veličine čestica celog granulata i njenog uticaja na kompaktilnost granulata.

Iako je značaj raspodele veličine čestica poznat, do sada nije utvrđen tačan matematički model ili pravilo koje bi odredilo odnos između različitih frakcija jednog granulata.

Dosadašnja istraživanja su opisala raspodelu veličine čestica koristeći parametre D10, D50, D90 kao i specifičnu površinu čestica. Upotreba parametra D50 nije dovoljna da opiše raspodelu veličine čestica celog granulata. Parametar D90 ne opisuje efektivno 10% najvećih čestica koje mogu značajno uticati na uniformnost sadržaja. Korišćenje parametra D100 može dovesti do nepotrebnog usitnjavanja materijala, što povećava procenat vrlo malih čestica, povećava elektrostatičke sile i ugrožava protočnost praška (Hilden i sar., 2012). Da bi se razumela raspodela veličine čestica granulata u celosti, da bi se mogla uporediti veličina čestica svih frakcija mešavine praška i da bi se uspostavila veza između raspodele veličine čestica i kompaktilnosti, upotreba uspostavljenih karakterizacionih parametara nije dovoljna. Štaviše, analiza uzoraka dobijenih tokom ove studije pokazuje nemogućnost parametara D50 i specifične površine čestica da adekvatno opišu raspodelu veličine čestica i shodno tome predviđaju kompaktilnost granula. Slika 47.A prikazuje različite granulate koji su dobijeni postupkom vlažne granulacije koristeći istu formulaciju, ali različitu brzinu mlina i veličinu otvora sita. Ovi granulati imaju jednaku vrednost specifične površine (ukupna površina čestica podeljena sa ukupnom masom) i slične vrednosti za parametar D50, ali imaju drastično različitu vrednost čvrstine dobijenih tableta (kada se komprimuju u tablete iste veličine). Razlika u raspodeli veličine čestica se nije mogla uočiti upoređivanjem datih parametara, ali se mogla uvideti posmatranjem logaritamskog oblika krive raspodele veličine čestica ili sitanom analizom. Zatim, primećeno je da granulati (dobijeni postupkom vlažne granulacije koristeći istu formulaciju, ali različitu brzinu mlina i veličinu otvora sita) koji imaju sličan oblik logaritamske krive za raspodeli veličine čestica i sličnu vrednost parametra D50 imaju veoma različite vrednosti specifične površine (Slika 47.B). U teoriji, razlika u vrednostima specifične površine bi trebalo da proizvede razliku u kompaktilnosti granulata. Međutim, vrednosti čvrstine dobijenih tableta nisu statistički značajne.



Slika 47. A. Raspodela veličine čestica granulata sa istom specifičnom površinom i sličnom vrednosti za parametar D_{50} :

— Specifična površina = $0.08 \text{ m}^2/\text{g}$, $D_{50} = 264 \text{ μm}$, Čvrstina tablete = 140 N,

- - Specifična površina = $0.08 \text{ m}^2/\text{g}$, $D_{50} = 294 \text{ μm}$, Čvrstina tablete = 45 N;

B. Raspodela veličine čestica granulata sa različitim specifičnom površinom i sličnom vrednosti za parametar D_{50} :

— Specifična površina = $0.18 \text{ m}^2/\text{g}$, $D_{50} = 251 \text{ μm}$, Čvrstina tablete = 62 N,

- - Specifična površina = $0.09 \text{ m}^2/\text{g}$, $D_{50} = 285 \text{ μm}$, Čvrstina tablete = 54 N

Odnos između raspodele veličine čestica mešavine praška i zatezne čvrstoće tableta ne može se opisati samo pomoću utvrđenih karakterizacionih parametara. Iako se može analizirati asimetrija logaritamske krive raspodele veličine čestica, ne postoji jasna matematička korelacija između njene kosine i kompaktilnosti granula. Istraživanja su pokazala da bimodalna raspodela veličine čestica ili nema nikakvog efekta na poroznost tablete i zateznu čvrstoću tokom kompresije (Fichtner i sar., 2005) ili izražava značajno povećanje čvrstine tablete (Sweat i sar., 2017).

Raspodela veličine čestica suvog granulata je podložna uticaju velikog broja promenljivih. Tokom procesa vlažne granulacije, stepen nehomogenosti mešavine praška u velikoj meri zavisi od obrasca kretanja praška u mešalici-granulatoru tokom dodavanja rastvora za granulaciju, koje je direktno zavisno od oblika i brzine mešača (Bardin i sar., 2004). Raspodela veličine čestica je dalje podložna promenama koje potiču od dizajna mlina, oblika mešača/noževa, veličine sita i brzine mlina. Potvrđeno je da veličina sita prilikom mlevenja ima veći uticaj na veličinu čestica granulata nego brzina mešača prilikom vlažne granulacije (Breneman, 2011). U ovom radu, varijabilnost proizvodnih parametara tokom procesa vlažne granulacije, doprinela je potvrđivanju značaja ulaznih promenljivih R^2 i a . Uticaj pojedinačnih parametara procesa na raspodelu veličine čestica nije procenjivan, jer predviđanje raspodele veličine čestice nije bio cilj ove studije. Glavni cilj ovog dela istraživanja je procena uticaja parametara karakterizacije raspodele veličine čestica na predviđanje zatezne čvrstoće tablete, rada kompakcije i rada dekompakcije.

Uticaj pomoćnih supstanci, čija je koncentracija varirana, na čvrstinu tablete je već ranije potvrđen. Objavljeno je da je kalcijum-fosfat materijal koji se deformiše procesom krto g loma (Rojas i sar., 2013) i da prolazi kroz proces fragmentacije kada je izložen pritisku kompresije (Garr i Rubinstein, 1991). Natrijum-skrobglikolat pri višim koncentracijama u formulaciji (što je slučaj u ovoj studiji) može uzrokovati smanjenje zatezne čvrstoće tablete i povećanje frijabilnosti (Zhang i sar., 2010).

Koristeći faktore formulacije i procesnih parametara kao ulazne promenljive, razvijeni su različiti modeli mašinskog učenja. Cilj modelovanja je uspostavljanje korelacije između raspodele veličine čestica i izlaznih kritičnih atributa kvaliteta tableta, i taj način

potvrđivanje pouzdanosti novih karakterizacionih parametara R^2 i a . Sa druge strane, cilj ovog dela istraživanja je i odabir modela koji daje najpouzdanije predviđanje proučavanih odgovora. Što su niže vrednosti RMSE, bolja je sposobnost modela da predvidi vrednosti odgovora. Svi korišćeni modeli su imali najniže RMSE vrednosti za ispitivane odgovore W_{dc} , H_a , H_b , i H_c .

Kao što je prethodno pomenuto, model stepenasta regresija je pogodan za razlikovanje značajnih od neznačajnih ulaznih promenljivih (Thompson, 1995). Pokazalo se da je ulazna promenljiva R^2 značajna za predviđanje zatezne čvrstoće u matrici i van nje (kao i za predviđanje H_a , H_b , i H_c) sa p vrednošću $<0,0005$. Atributi kvaliteta proizvoda kao što su zatezna čvrstoća i debljina su veoma važni u industrijskoj proizvodnji i pakovanju. Značaj ulaznih promenljivih R^2 , a , F_c i P potvrđen je rezultatom važnosti modela regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*", koji je mnogo veći za ulazne promenljive R^2 i a nego ulazne promenljive F_c i P . Čak i ako je model regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*" regulisan, model nije preučen, kao što slika 51 pokazuje. To znači da se ovaj model može koristiti u predviđanju ispitivanih kritičnih atributa kvaliteta tableta i pri transferu tehnologije sa laboratorijskog na komercijalni nivo proizvodnje.

Drugi važni parametri procesa kompakcije, kao što su W_c , W_{dc} i W_n , mogu se uspešno modelovati i predvideti iz velikih skupova podataka koji koriste algoritme regresije, regularizacije i algoritme ansambla. Slika 52 prikazuje eksperimentalne vrednosti u odnosu na predviđene vrednosti za ispitivane odgovore W_c , W_{dc} i W_n . Približno, podaci su grupisani u četiri odvojena regiona. Varijabilnost postaje veća od donjeg regiona prema gornjem regionu. Četiri regiona odgovaraju različitim primenjenim pritiscima kompakcije, gde se varijabilnost povećava sa povećanjem primenjenog pritiska. Variranje W_{dc} može se vrlo uspešno objasniti ulaznim promenljivim. W_n se ne može uspešno predvideti koristeći date ulazne promenljive i razvijene modele.

Elastična mreža je tehnika mašinskog učenja koja kombinuje najbolje predviđanje od tehnika laso i grebenaste regresija (kada je $\alpha = 0.5$). Lambda je težina (kazna) data svakom regularizacionom faktoru i ima funkciju balansiranja između greške i složenosti modela. Prilagođavanje vrednosti koje su "buka" (*engl. noise*) u modelu dovodi do preučenosti

modela. Smanjenje preučivosti pojednostavljuje model, ali smanjuje sumu kvadratnih razlika. Model bira vrednosti "buke" samo ako mogu značajno smanjiti SKR. Manja lambda vrednost na slici 52 je vrednost gde se uočava minimalna greška (λ_{\min}) dok je druga označena lambda vrednost greška koja je unutar jedne standardne greške od minimalne greške (λ_{1se}) (Trevor Hastie, 2014). Kako lambda dostiže nulu, efekt regularizacije teži nuli; veća vrednost lambda znači više efekta regularizacije. W_{dc} ima najmanju vrednost SKR i najmanji efekat regularizacije, što je u skladu sa korelacijom u modelu regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*". W_{dc} je najuspješnije predviđeni odgovor u odnosu na W_c i W_n .

6. ZAKLJUČAK

Cilj ovog istraživanja je razvoj multidimenzionalnih modela za predviđanje i kontrolu ciljnog kvaliteta proizvoda tableta za peroralnu primenu izrađenih metodom vlažne granulacije. Razvoj multidimensionalnih modela je omogućio identifikaciju kritičnih atributa materijala i kritičnih proizvodnih parametara, što je integralni deo QbD pristupa u farmaceutskom razvoju. Ovog istraživanje je imalo takođe za cilj optimizaciju formulacije i procesnih procesa kao i ispitivanje pouzdnosti razvijenih modela prilikom tehnoloških transfera proizvodnje sa laboratorijskog na pilot i komercijalni nivo proizvodnje. Posebna pažnja je posvećena parametru raspodela veličine čestica granulata kao kritičnom atributu materijala u procesu vlažne granulacije. U ovom istraživanju, predloženi su novi parametri za kvantitativnu karakterizaciju raspodele veličine čestica.

Nakon prvog dela istraživanja, definisana je optimalna formulacija koja će proizvesti tablete sa minimalnim vremenom raspadanja i maksimalnom čvrstinom tablete. Eksperimentalni dizajn (D-optimalni dizajn) kao QbD alat je korišćen u ovom istraživanju. Optimalna formulacija sadrži 23% TKF-a i 14% NSG-a. Procesni parametri u toku proizvodnog procesa vlažne granulacije koji su od presudnog značaja za raspadljivost i čvrstoću tablete su identifikovani. Procesni parametar koji je najznačajniji za vreme raspadanja je sadržaj vlage. Najznačajniji procesni parametar za čvrstinu tablete je veličina otvora sita koje se koristi u procesu mlevenja. Procesni parametri veličina otvora sita i količina vode u tečnosti za granulaciju su u negativnoj korelaciji jedan sa drugim. Primenjeni optimizacioni alati pokazuju da je moguće ostvariti minimalno vreme raspadanja (manje od 15 minuta) i maksimalnu čvrstinu (veću od 80 N) pri nižim vrednostima opsega parametra sadržaj vlage (3-4%). Pri korišćenju sita sa većom veličinom otvora (1,27 mm) potrebno je koristiti manju količinu vode (15-23%). I obrnuto, korišćenjem sita sa manjom veličinom otvora (0,69 mm) potrebno je koristiti veću količinu vode prilikom granulacije (23-30%).

Dodatno, uticaji formulacije i procesnih parametara na karakteristike kvaliteta tableta u toku procesa kompakcije ispitivani su tokom transfera tehnologije sa laboratorijskog na pilot i komercijalni nivo proizvodnje. Za ispitivanje uticaja i značaja pojedinačnih ulaznih

promenljivih korišćeni su algoritmi mašinskog učenja. Takođe, ispitivana je sposobnost razvijenih modela za predviđanje karaktersitika kvaliteta tableta. Kritični atribut kvaliteta – zatezna čvrstoća tablete imao je visoku RMSE vrednost u poređenju sa ostalim analiziranim odgovorima/zavisnim promenljivim (rad kompakcije, rad dekompakcije, neto rad, debljina tablete u matrici, debljina tablete van matrice). Najniže RMSE vrednosti za odgovor zatezna čvrstoća tableta su ostvareni korišćenjem regresionih stabala sa tehnikom "*boosting*" (0,93 za trening modela i 0,38 za testiranje modela). Model sa najvišom RMSE vrednosti za atribut zatezna čvrstoća tablete je bio stepenasta regresija. Parametar TAO je imao najveće vrednosti RMSE u poređenju sa ostalim analiziranim odgovorima i njegovo predviđanje nije pouzdano korišćenjem datih ulaznih promenljivih. Karakteristike tableta kao što su rad kompakcije, rad dekompakcije, neto rad i debljina tablete su imali niske RMSE vrednosti (0,02-0,21 sa vrednošću koeficijenta determinacije modela 0,83-0,99). Stoga, ove karakteristike se mogu pouzdano predvideti razvijenim modelima prilikom transfera tehnologije sa laboratorijskog na komercijalni nivo proizvodnje.

Prilikom analize razvijenih modela, ustanovljeno je da je sila kompakcije naznačajnija ulazna promenljiva za sve ispitivane karakteristike kvaliteta tableta, praćena promenljivima kao što je koncentracija TKF-a i NSG-a, oblik veličine sita, količina vode i određene frakcije veličine čestica. Oblik otvora sita, količina vode i određena frakcija veličine čestica imali su značajan intenzitet uticaja na zateznu čvrstinu tableta.

Rezultati ovog dela istraživanja su u skladu sa teoretskim okvirom modela za mašinsko učenje. Pokazalo se da na kritične attribute kvaliteta, kao što je σ_{in} , utiče oblik otvora sita koje se koristi prilikom mlevenja, što je kategorična ulazna promenljiva. Modeli koji su imali najniže RMSE vrednosti za ovaj kritični atribut kvaliteta bili su modeli koji mogu analizirati kategorijske ulazne promenljive (npr. modeli regresiona stabla i regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*").

Ovaj deo istraživanja takođe pokazuje da se analize krive "*force-displacement*" mogu koristiti za ispitivanje kompaktilnosti, kompresibilnosti i tabletabilnosti materijala na jednostavan i efikasan način. Osim toga, podaci prikupljeni sa laboratorijskog, pilot i

komercijalnog nivoa proizvodnje pružaju informacije o uticaju višestrukih ulaznih promenljivih na svaki kritični atribut kvaliteta na različitim proizvodnim nivoima.

Radi daljeg ispitivanja uticaja raspodele veličine čestica, uspostavljeni su novi parametri za karakterizaciju raspodele veličine čestica – parametri R^2 i a linearnog modela raspodele veličine čestica. Ulazne promenljive R^2 i a su korišćene za kvantitativnu karakterizaciju raspodele veličine čestica mešavine praška, opisujući korelaciju i odnos između različitih frakcija veličine čestica u mešavini praška. Koeficijent determinacije linearnog modela raspodele veličine čestica, R^2 , nije upotrebljen u ovom istraživanju sa ciljem potvrđivanja pouzdanosti uklapanja različitih frakcija veličina čestica u linearni model niti predviđanja datih frakcija veličine čestica praška. Novi parametri R^2 i a linearnog modela raspodele veličine čestica su korišćeni u cilju jednostavne i praktične kvantitativne karakterizacije mešavine praškova.

Njihov značaj je pokazan primenom modelovanja mašinskog učenja gde su modeli obučavani uz pomoć laboratorijskih uzoraka i testirani na komercijalnim uzorcima. Statistička značajnost ovih parametara potvrđuje njihovu korisnost u opisivanju raspodele veličine čestica mešavine praška. Ove ulazne promenljive mogu da se koriste u predviđanju kritičnih atributa kvaliteta, kao što su zatezna čvrstoća tableta, minimalna debljina tableta u matrici, debljina tableta nakon faze dekompakcije, debljina tablete van matrice, rad kompakcije, rad dekompakcije i neto rad.

Najmanje uspešan model za analizu odgovora zatezna čvrstoća tablete je bio model grebenasta regresija, sa RMSE trening vrednošću od 1,15 i RMSE test vrednošću od 1,49. Model regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*" je imao najmanju RMSE vrednost za odgovor zatezna čvrstoća tablete, sa RMSE trening vrednošću od 0,38 i RMSE test vrednošću od 1,30. Najuspješniji model za predviđanje zatezne čvrstoće tableta je regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*" sa GridSearchCV analizom (sa 87% preciznošću predviđanja).

Ostale analizirane zavisne promenljive (debljina tableta, rad kompakcije, rad dekompakcije i neto rad) su predviđene podjednako dobro korišćenjem svih pomenutih modela regresije, regularizacije i tehnika ansambla. Najuspešniji model je bio regresiona stabla sa tehnikom

"*boosting*" (RMSE vrednosti od 0,02 do 0,29), dok je najmanje uspešan model bio grebenasta regresija (RMSE vrednosti od 0,06 do 0,52).

Korišćenjem modela stepenasta regresija, značajnost novih karakterizacionih parametara R^2 i a u predviđanju parametara je potvrđena sa statističkom značajnošću ($p < 0,0005$, za odgovor zatezna čvrstoća tableta i $p < 0.05$, za odgovore H_a , H_b i H_c).

Novi karakterizacioni parametri R^2 i a se mogu praktično primeniti u praksi farmaceutske industrije kada je potrebno izvršiti transfer tehnologije vlažne granulacije ili izvršiti optimizaciju kritičnih atributa kvaliteta tableta. Rezultati ove studije se potvrđeni upotrebom novih parametara u kompleksnom sistemu vlažne granulacije, koristeći konačnu suhu mešavinu pre tabletiranja koja uključuje i ekstragranularne sastojke (Huang i Ku, 2010). Međutim ovi parametri se mogu primeniti i u manje kompleksnim sistemima suvih mešavina čestica praška.

7. LITERATURA

1. Adolfsson, Å., i C. Nyström. 1996. Tablet strength, porosity, elasticity i solid state structure of tablets compressed at high loads. *Int. J. Pharm.* 132: 95-106.
2. Agrawal, A. M., i P. Piey. 2015. Scale up of pan coating process using quality by design principles. *J. Pharm. Sci.* 104: 3589-3611.
3. Agrawal, R., i Y. Naveen. 2011. Pharmaceutical processing—A review on wet granulation technology. *International journal of pharmaceutical frontier research* 1: 65-83.
4. Ahmed, S. U., V. Naini, i D. Wadgaonkar. 2005. Scale-up, process validation i technology transfer. *Generic Drug Product Development: Solid Oral Dosage Form*, Marcel Dekker, New York: 95-136.
5. Aikawa, S., N. Fujita, H. Myojo, T. Hayashi, i T. Tanino. 2008. Scale-up studies on high shear wet granulation process from mini-scale to commercial scale. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 56: 1431-1435.
6. Aksu, B. i sar. 2013. A quality by design approach using artificial intelligence techniques to control the critical quality attributes of ramipril tablets manufactured by wet granulation. *Pharm. Dev. Technol.* 18: 236-245.
7. Alderborn, G., E. Borjesson, M. Glazer, i C. Nystrom. 1988. Studies on direct compression of tablets. XIX: The effect of particle size i shape on the mechanical strength of sodium bicarbonate tablets. *Acta Pharm. Suec.* 25: 31-40.
8. Alderborn, G., i C. Nyström. 1982. Studies on direct compression of tablets. IV. The effect of particle size on the mechanical strength of tablets. *Acta Pharm. Suec.* 19: 381.
9. Allen, M. 2017. Kruskal–Wallis Test In: M. Allen (ed.) *The SAGE Encyclopedia of Communication Research Methods*.
10. Allen, T. 1997. Powder sampling i particle size measurement. Chapman i Hall.
11. Ani, C. 2013. Optimization of granule size i disintegrants on formulation of rapid dispersible tablets of tolfenamic acid. *Journal of Drug Delivery i Therapeutics* 3: 31-34.
12. Antikainen, O., i J. Yliruusi. 2003. Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force–distance compression profile. *Int. J. Pharm.* 252: 253-261.
13. Armstrong, N., i R. Haines-Nutt. 1972. Elastic recovery i surface area changes in compacted powder systems. *The Journal of pharmacy i pharmacology* 24: Suppl: 135P-136.
14. Augsburger, L. L., A. W. Brzezczko, U. Shah, i H. Hahm. 2007. Super disintegrants: characterization i function. In: J. Swarbrick (ed.) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* No. 20. p 3553-3567. Informa Healthcare USA Inc., New York, NY.
15. Aulton, M. 1981. Fluidised bed granulation-factors influencing the quality of the product. *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.* 2: 24-29.
16. Badawy, S. I., A. S. Narang, K. R. LaMarche, G. A. Subramanian, i S. A. Varia. 2019. Mechanistic basis for the effects of process parameters on quality attributes

- in high shear wet granulation *Hibook of Pharmaceutical Wet Granulation*. p 89-118. Elsevier.
17. Badawy, S. I. F., i M. A. Hussain. 2004. Effect of starting material particle size on its agglomeration behavior in high shear wet granulation. *AAPS PharmSciTech* 5: 16-22.
 18. Badawy, S. I. F., T. J. Lee, i M. M. Menning. 2000a. Effect of drug substance particle size on the characteristics of granulation manufactured in a high-shear mixer. *AAPS PharmSciTech* 1: 55-61.
 19. Badawy, S. I. F., M. M. Menning, M. A. Gorko, i D. L. Gilbert. 2000b. Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer. *Int. J. Pharm.* 198: 51-61.
 20. Balasubramaniam, J. i sar. 2008. Effect of superdisintegrants on dissolution of cationic drugs. *Dissolution Technologies* 15: 18-25.
 21. Bielin, F. J. 1989. *Compressed tablets by wet granulation*. 2 ed. Marcel Dekker Inc., New York, NY.
 22. Bansal, A. K., G. Balwani, i S. Sheoki. 2019. Critical Material Attributes in Wet Granulation *Hibook of Pharmaceutical Wet Granulation*. p 421-453. Elsevier.
 23. Bardin, M., P. Knight, i J. Seville. 2004. On control of particle size distribution in granulation using high-shear mixers. *Powder Technol.* 140: 169-175.
 24. Barrasso, D. i sar. 2015. A multi-scale, mechanistic model of a wet granulation process using a novel bi-directional PBM–DEM coupling algorithm. *Chem. Eng. Sci.* 123: 500-513.
 25. Bele, M. H., i D. V. Derle. 2012. Effect of sorbed water on disintegrant performance of four bris of Polacrilin Potassium NF. *AAPS PharmSciTech* 13: 24-34.
 26. Bock, T. K., i U. Kraas. 2001. Experience with the Diosna mini-granulator i assessment of process scalability. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52: 297-303.
 27. Bolhuis, G. i sar. 1984. Effect of variation of degree of substitution, crosslinking i purity on the desintegration efficiency of sodium starch glycolate. *Acta pharmaceutica technologica* 30: 24-32.
 28. Börner, M., M. Michaelis, E. Siegmann, C. Radeke, i U. Schmidt. 2016. Impact of impeller design on high-shear wet granulation. *Powder Technol.* 295: 261-271.
 29. Breneman, B. 2011. *Effect of Size Reduction Parameters in Pharmaceutical Manufacturing Process*, California Polytechnic State university, San Luis, Obispo.
 30. Briens, L., i R. Logan. 2011. The effect of the chopper on granules from wet high-shear granulation using a PMA-1 granulator. *AAPS PharmSciTech* 12: 1358-1365.
 31. Brown, L. 2014. *Dynamic Imaging Particle Analysis: A Primer* <http://cdn2.hubspot.net/hub/300163/file-447888769-pdf/white-papers/continuous-imaging-fluid-particle-analysis-primer.pdf>, pristupljeno maja 2019.
 32. Burggraeve, A., T. Monteyne, C. Vervaet, J. P. Remon, i T. De Beer. 2013. Process analytical tools for monitoring, understiing, i control of pharmaceutical fluidized bed granulation: a review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 83: 2-15.
 33. Campbell, G. A., D. J. Clancy, J. X. Zhang, M. K. Gupta, i C. K. Oh. 2011. Closing the gap in series scale up of high shear wet granulation process using impeller power i blade design. *Powder Technol.* 205: 184-192.

34. Caramella, C. 1990. Novel methods for disintegrant characterization, Part 1. *Pharmaceutical Technology International* 2: 30-37.
35. Caramella, C. i sar. 1986. Water uptake i disintegrating force measurements: towards a general understiing of disintegration mechanisms. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12: 1749-1766.
36. Carty, D. M. 2011. An analysis of boosted regression trees to predict the strength properties of wood composites.
37. Caruana, R., i A. Niculescu-Mizil. 2006. An empirical comparison of supervised learning algorithms. In: *Proceedings of the 23rd international conference on Machine learning*. p 161-168.
38. Caves, D. M. 2016. INTELLIGENT OPTIMISATION. <http://www.indiancementreview.com/News.aspx?nId=eCSrQhOuBygsXkxhB/6CjA==>, pristupljeno januara 2019.
39. CDER. 2006. Guidance for Industry Q8 Pharmaceutical Development. May.
40. Chai, T., i R. R. Draxler. 2014. Root mean square error (RMSE) or mean absolute error (MAE)?–Arguments against avoiding RMSE in the literature. *Geoscientific model development* 7: 1247-1250.
41. Chaudhury, A., D. Barrasso, P. Piey, H. Wu, i R. Ramachiran. 2014. Population balance model development, validation, i prediction of CQAs of a high-shear wet granulation process: towards QbD in drug product pharmaceutical manufacturing. *Journal of Pharmaceutical Innovation* 9: 53-64.
42. Chen, C.-R., Y.-H. Lin, S.-L. Cho, S.-Y. Yen, i H.-L. S. Wu. 1997. Investigation of the dissolution difference between acidic i neutral media of acetaminophen tablets containing a super disintegrant i a soluble excipient. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 45: 509-512.
43. Chen, S. i sar. 2016. The physico-chemical properties i structural characteristics of artificial soil for cut slope restoration in Southwestern China. *Scientific reports* 6: 20565.
44. Chiranjib Roy, M. S. I., Firoz Ahamed. 2019. Shape parameters of recycled aggregate i determination its area of mortar i aggregate using imaging techniques. *International Journal of Advanced Engineering i Technology* 3: 31-35.
45. Chow, A. 2007. Particle size analysis in pharmaceutics: principles, methods i applications. *Pharm. Res.* 24: 411-437.
46. Davies, W. L., i W. T. Gloor Jr. 1971. Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed I: effects of process variables on physical properties of final granulation. *J. Pharm. Sci.* 60: 1869-1874.
47. Desai, P. M., C. V. Liew, i P. W. S. Heng. 2016. Review of disintegrants i the disintegration phenomena. *J. Pharm. Sci.* 105: 2545-2555.
48. DFE. 2017. Use of Primojel® i Primellose® in wet granulation. <http://www.dfepharma.com/en/downloads.aspx?id={9E422B9F-9CBD-4DD8-BB01-B1F189ADF474>, pristupljeno juna 2017.
49. Di Martino, P., S. Martelli, i P. Wehrlé. 2005. Evaluation of different fast melting disintegrants by means of a central composite design. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 31: 109-121.

50. Djuris, J., S. Ibric, i Z. Djuric. 2013. Quality-by-design in pharmaceutical development Computer-Aided Applications in Pharmaceutical Technology. p 1-16. Elsevier.
51. EBM, A. Metal Powders. <http://www.arcam.com/technology/products/metal-powders> pristupljeno januara 2019.
52. Eichie, F., i A. Kudehinbu. 2009. Effect of particle size of granules on some mechanical properties of paracetamol tablets. African journal of biotechnology 8: 5913-5916.
53. Ennis, B. J., J. Li, i P. Robert. 1990. The influence of viscosity on the strength of an axially strained pendular liquid bridge. Chem. Eng. Sci. 45: 3071-3088.
54. Ennis, B. J., G. Tardos, i R. Pfeffer. 1991. A microlevel-based characterization of granulation phenomena. Powder Technol. 65: 257-272.
55. FDA. 2004. Guidance for industry, PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing i Quality Assurance. <http://www.fda.gov/cder/guidance/published.html>, pristupljeno maja 2019.
56. FDA, U. 2011a. Guidance for Industry–Process Validation: General Principles i Practices. US Department of Health i Human Services, Rockville, MD, Sjedinjene Američke države 1: 1-22.
57. FDA, U. 2011b. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles i Practices. US Department of Health i Human Services, Rockville, MD, Sjedinjene Američke države 1: 1-22.
58. Fernández-Delgado, M., E. Cernadas, S. Barro, i D. Amorim. 2014. Do we need hundreds of classifiers to solve real world classification problems? The Journal of Machine Learning Research 15: 3133-3181.
59. Fichtner, F., Å. Rasmuson, i G. Alderborn. 2005. Particle size distribution i evolution in tablet structure during i after compaction. Int. J. Pharm. 292: 211-225.
60. Finex Ltd, R. 2018. Are Rotary Sieves The Best Option For Bulk Powder Sieving? 2019.
61. FitzPatrick. Powder Milling Equipment. <https://www.fitzpatrick-mpt.com/technology/powder-milling?hsCtaTracking=a00669b4-3f7b-4b2e-8b56-a5b89bd9a46a%7C783166f7-4c87-428b-b547-624f61b5927b>, pristupljeno aprila 2019.
62. Friedman, J. 1999. Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine <http://www.salford-systems.com/doc>, pristupljeno maja 2019.
63. Friedman, J., T. Hastie, i R. Tibshirani. 2010. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. Journal of statistical software 33: 1-22.
64. FriendCorporation. <http://www.friendcorp.com.pk/underdriven-process-mill/> pristupljeno maja 2019.
65. Gamlen, M. 2016. Comparison of tablet ejection i detachment stresses using a dynamic powder compaction analyzer. In: 2016 AAPS Annual meeting and exposition, Denver, Sjedinjene Američke države.
66. Gao, J. Z., A. Jain, R. Motheram, D. Gray, i M. Hussain. 2002. Fluid bed granulation of a poorly water soluble, low density, micronized drug: comparison with high shear granulation. Int. J. Pharm. 237: 1-14.

67. Garr, J., i M. Rubinstein. 1991. The effect of rate of force application on the properties of microcrystalline cellulose i dibasic calcium phosphate mixtures. *Int. J. Pharm.* 73: 75-80.
68. Gebre-Mariam, T., M. Winnemöller, i P. C. Schmidt. 1996. An evaluation of the disintegration efficiency of a sodium starch glycolate prepared from enset starch in compressed tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42: 124-132.
69. GlattGroup. 2018. Granulation Glatt High Shear Granulation by High Shear granulator. <https://www.youtube.com/watch?v=H--zgYjua3w>, pristupljeno aprila 2019.
70. GlattGroup. 2019. Fluidized bed drying <https://www.glatt.com/en/processes/fluidized-bed-drying/>, pristupljeno aprila 2019.
71. Global-diamond. 2019. Laser Diffraction Particle Size Analysis. https://www.global-diamond.co.jp/en/technical/en_laser.html, pristupljeno aprila 2019.
72. Gordon, M. S., B. Chatterjee, i Z. T. Chowhan. 1990. Effect of the mode of croscarmellose sodium incorporation on tablet dissolution i friability. *J. Pharm. Sci.* 79: 43-47.
73. Gordon, M. S., V. S. Rudraraju, J. K. Rhie, i Z. T. Chowhan. 1993. The effect of aging on the dissolution of wet granulated tablets containing super disintegrants. *Int. J. Pharm.* 97: 119-131.
74. Gould, P. L., i S. B. Tan. 1986. The effect of recompression on the dissolution of wet massed tablets containing 'super'disintegrants. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12: 1929-1945.
75. Hi, D. J. 2007. Principles of data mining. *Drug Saf.* 30: 621-622.
76. Hapgood, K. P., J. D. Litster, S. R. Biggs, i T. Howes. 2002. Drop penetration into porous powder beds. *J. Colloid Interface Sci.* 253: 353-366.
77. Hassanpour, A. i sar. 2009. Effect of granulation scale-up on the strength of granules. *Powder Technol.* 189: 304-312.
78. Haware, R. V., I. Tho, i A. Bauer-Bril. 2010. Evaluation of a rapid approximation method for the elastic recovery of tablets. *Powder Technol.* 202: 71-77.
79. He, X., M. R. Barone, P. J. Marsac, i D. C. Sperry. 2008a. Development of a rapidly dispersing tablet of a poorly wettable compound—formulation DOE i mechanistic study of effect of formulation excipients on wetting of celecoxib. *Int. J. Pharm.* 353: 176-186.
80. He, X., K. A. Lunday, L. c. Li, i M. J. Sacchetti. 2008b. Formulation development i process scale up of a high shear wet granulation formulation containing a poorly wettable drug. *J. Pharm. Sci.* 97: 5274-5289.
81. Heng, J. Y., F. Thielmann, i D. R. Williams. 2006. The effects of milling on the surface properties of form I paracetamol crystals. *Pharm. Res.* 23: 1918-1927.
82. Herting, M. G., i P. Kleinebudde. 2007. Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule i tablet properties. *Int. J. Pharm.* 338: 110-118.
83. Hilden, J., M. Schrad, J. Kuehne-Willmore, i J. Sloan. 2012. A first-principles model for prediction of product dose uniformity based on drug substance particle size distribution. *J. Pharm. Sci.* 101: 2364-2371.

84. Hoerl, A. E., i R. W. Kennard. 1970. Ridge regression: Biased estimation for nonorthogonal problems. *Technometrics* 12: 55-67.
85. Holm, P., T. Schaefer, i H. Kristensen. 1985. Granulation in high-speed mixers Part V. Power consumption i temperature changes during granulation. *Powder Technol.* 43: 213-223.
86. Horsthuis, G., J. Van Laarhoven, R. Van Rooij, i H. Vromans. 1993. Studies on upscaling parameters of the Gral high shear granulation process. *Int. J. Pharm.* 92: 143-150.
87. Huang, C.-Y., i M. S. Ku. 2010. Prediction of drug particle size i content uniformity in low-dose solid dosage forms. *Int. J. Pharm.* 383: 70-80.
88. Huang, J. i sar. 2009. Quality by design case study: an integrated multivariate approach to drug product i process development. *Int. J. Pharm.* 382: 23-32.
89. Ibrić, S., J. Djuriš, J. Parojčić, i Z. Djurić. 2012. Artificial neural networks in evaluation i optimization of modified release solid dosage forms. *Pharmaceutics* 4: 531-550.
90. ICH, 2005. Quality risk management Q9. In: International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
91. ICH, 2009. Pharmaceutical Development Q8 (R2).
92. Innopharmalabs. 2019. Particle Characterisation. <https://www.innopharmalabs.com/tech/applications-i-processes/particle-characterisation>, pristupljeno maja 2019.
93. ISO, 1990. 3310-3. Test Sieves—Technical Requirements i Testing Part 3: Test sieves of electroformed sheets. ISO: Geneva, Switzerli.
94. ISO, 2004a. 3310-1. Test Sieves—Technical Requirements i Testing Part 1: Test sieves of metal wire cloth. ISO: Geneva, Switzerli.
95. ISO, 2004b. ISO 13322-1: 2004 (E), Particle Size Analysis, Image Analysis Methods. Static Image Analysis Methods. ISO.
96. ISO, 2006. 13322-2 Particle Size Analysis-Image Analysis Methods—Part 2: Dynamic Image Analysis Methods.
97. ISO, 2013. 3310-2. Test Sieves—Technical Requirements i Testing Part 2: Test Sieves of Perforated Metal Plate. ISO: Geneva, Switzerli.
98. Iveson, S. M., J. D. Litster, K. Hapgood, i B. J. Ennis. 2001. Nucleation, growth i breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technol.* 117: 3-39.
99. Jacobs, M. C. 1992. Regression trees versus stepwise regression, University of North Florida
100. Jacobs, M.C., 1992. Regression trees versus stepwise regression. UNF Graduate Theses i Dissertations. 145.
101. James, G., D. Witten, T. Hastie, i R. Tibshirani. 2013. An introduction to statistical learning. Springer, New York.
102. Johansson, B., i G. Alderborn. 2001. The effect of shape i porosity on the compression behaviour i tablet forming ability of granular materials formed from microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52: 347-357.

103. Johansson, B., F. Nicklasson, i G. Alderborn. 1998. Effect of pellet size on degree of deformation i densification during compression i on compactability of microcrystalline cellulose pellets. *Int. J. Pharm.* 163: 35-48.
104. Jones, R. M. 2003. Particle size analysis by laser diffraction: ISO 13320, standard operating procedures, i Mie theory. *American Laboratory (Sjedinjene Američke države)* 35: 44-47.
105. Kayrak-Talay, D., S. Dale, C. Wassgren, i J. Litster. 2013. Quality by design for wet granulation in pharmaceutical processing: assessing models for a priori design i scaling. *Powder Technol.* 240: 7-18.
106. Kendall, K. 1978. The impossibility of comminuting small particles by compression. *Nature* 272: 710.
107. Khattab, I., A. Menon, i A. Sakr. 1993. Effect of Mode of Incorporation of Disintegrants on the Characteristics of Fluid-bed Wet-granulated Tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 45: 687-691.
108. Kimura, R., i W. M. Miller. 1996. Effects of elevated pCO₂ i/or osmolality on the growth i recombinant tPA production of CHO cells. *Biotechnol. Bioeng.* 52: 152-160.
109. Klevan, I., R. Haware, M. Reichenbach, i A. Bauer-Bril. 2007. A new tablet press simulator device for extremely accurate measurement of time-resolved forces i displacements based on an electromechanical press. In: *Pharmaceutical Sciences World Congress*. Amsterdam, Holandija.
110. Knight, P., T. Instone, J. Pearson, i M. Hounslow. 1998. An investigation into the kinetics of liquid distribution i growth in high shear mixer agglomeration. *Powder Technol.* 97: 246-257.
111. Kumaresan, T., i J. B. Joshi. 2006. Effect of impeller design on the flow pattern i mixing in stirred tanks. *Chem. Eng. J.* 115: 173-193.
112. Lachman, L., H. A. Lieberman, i J. L. Kanig. 1976. *The theory i practice of industrial pharmacy*. Lea & Febiger Philadelphia.
113. Lawrence, X. Y. 2008. Pharmaceutical quality by design: product i process development, understiing, i control. *Pharm. Res.* 25: 781-791.
114. Lawrence, X. Y. i sar. 2014. Understiing pharmaceutical quality by design. *The AAPS journal* 16: 771-783.
115. Lerk, C., A. Schoonen, i J. Fell. 1976. Contact angles i wetting of pharmaceutical powders. *J. Pharm. Sci.* 65: 843-847.
116. Leuenberger, H. 1982. Granulation, new techniques. *Pharm. Acta Helv.* 57: 72-82.
117. Leuenberger, H., i G. Betz. 2005. Scale-Up in the Field of Granulation i Drying. In: M. Levin (ed.) *Pharmaceutical Process Scale-Up*. p 199-236. Informa Healthcare, New York, Sjedinjene Američke države.
118. Licht, W. 1976. Particle size measurement: T. Allen, Chapman i Hall, London (1975). *AICHE J.* 22: 202-202.
119. Litster, J. 2003. Scaleup of wet granulation processes: science not art. *Powder Technol.* 130: 35-40.
120. Litster, J., i B. Ennis. 2013. *The science i engineering of granulation processes*. Springer Science & Business Media.

121. Litster, J. i sar. 2001. Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux. *Powder Technol.* 114: 32-39.
122. Luo, G. i sar. 2015. Quality by design based high shear wet granulation process development for the microcrystalline cellulose. *Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica* 50: 355-359.
123. Mackaplow, M. B., L. A. Rosen, i J. N. Michaels. 2000. Effect of primary particle size on granule growth i endpoint determination in high-shear wet granulation. *Powder Technol.* 108: 32-45.
124. Maeda, J., T. Suzuki, i K. Takayama. 2012. Novel method for constructing a large-scale design space in lubrication process by using Bayesian estimation based on the reliability of a scale-up rule. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 60: 1155-1163.
125. Maganti, L., i M. Celik. 1993. Compaction studies on pellets I. Uncoated pellets. *Int. J. Pharm.* 95: 29-42.
126. Majji, A., i A. S. Shewale. 2014. Formulation i Optimisation of Immediate Release Dosage Form of Efavirenz Using Design of Experiments. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review i Research* 24: 245-250.
127. Malvern. 2016a. A basic guide to particle characterization. In: M. I. Limited (ed.).
128. Malvern. 2016b. Basic principles of particle size analysis. In: M. I. Limited (ed.).
129. Mangwii, C., M. J. Adams, M. J. Hounslow, i A. D. Salman. 2011. Effect of batch size on mechanical properties of granules in high shear granulation. *Powder Technol.* 206: 44-52.
130. MathWorks. 2018. PredictorImportance.
<https://au.mathworks.com/help/stats/compactregressionensemble.predictorimportance.html>, pristupljeno marta 2019.
131. MathWorks. 2019a. Linear Regression.
https://au.mathworks.com/help/matlab/data_analysis/linear-regression.html#bswinlz, pristupljeno marta 2019.
132. MathWorks. 2019b. Stepwise Regression.
<https://au.mathworks.com/help/stats/stepwise-regression.html>, pristupljeno marta 2019.
133. Mirza, Z. i sar. 2015. Effect of impeller design on homogeneity, size i strength of pharmaceutical granules produced by high-shear wet granulation. *Particuology* 23: 31-39.
134. Moreton, R. C. 2008. Disintegrants in Tableting Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets No. 2. p 217-249. CRC Press, New York, NY.
135. Mort, P., i G. Tardos. 1999. Scale-up of agglomeration processes using transformations. *KONA Powder i Particle Journal* 17: 64-75.
136. Mortier, S. T. F. i sar. 2011. Mechanistic modelling of fluidized bed drying processes of wet porous granules: a review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 79: 205-225.
137. Mullarney, M. P., i N. Leyva. 2009. Modeling pharmaceutical powder-flow performance using particle-size distribution data. *Pharm. Technol.* 33: 126-134.
138. Muller, F. 1996. Viscoelastic models. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* 71: 99-132.
139. Newitt, D. 1958. A contribution to the theory i practice of granulation. *Tran Inst Chem Eng* 36: 422-442.

140. Ogutu, J. O., T. Schulz-Streeck, i H.-P. Piepho. 2012. Genomic selection using regularized linear regression models: ridge regression, lasso, elastic net i their extensions. In: BMC proceedings. p S10.
141. Osamura, T. i sar. 2016. Characterization of tableting properties measured with a multi-functional compaction instrument for several pharmaceutical excipients i actual tablet formulations. *Int. J. Pharm.* 510: 195-202.
142. Osamura, T. i sar. 2018. Formulation design of granules prepared by wet granulation method using a multi-functional single-punch tablet press to avoid tableting failures. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 13: 113-119.
143. Otsuka, M., i I. Yamane. 2009. Prediction of tablet properties based on near infrared spectra of raw mixed powders by chemometrics: Scale-up factor of blending i tableting processes. *J. Pharm. Sci.* 98: 4296-4305.
144. Piey, P., i S. Badawy. 2016. A quality by design approach to scale-up of high-shear wet granulation process. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 42: 175-189.
145. Piey, P. i sar. 2013. A combined experimental i modeling approach to study the effects of high-shear wet granulation process parameters on granule characteristics. *Pharm. Dev. Technol.* 18: 210-224.
146. Parikh, D. M. 2016. High Shear Mixer Granulators Hibook of pharmaceutical granulation technology. p 152-154. Marcel Dekker INC, New York.
147. Patel, S., S. Dahiya, C. Calvin Sun, i A. K. Bansal. 2011. Understing size enlargement i hardening of granules on tabletability of unlubricated granules prepared by dry granulation. *J. Pharm. Sci.* 100: 758-766.
148. Pathak, Y., i D. Thassu. 2010. Scale up i technology transfer of pharmaceutical suspensions *Pharmaceutical Suspensions*. p 245-264. Springer.
149. Paul, S., i C. C. Sun. 2017. Gaining insight into tablet capping tendency from compaction simulation. *Int. J. Pharm.* 524: 111-120.
150. Petrović, J., K. Chansanroj, B. Meier, S. Ibrić, i G. Betz. 2011. Analysis of fluidized bed granulation process using conventional i novel modeling techniques. *Eur. J. Pharm. Sci.* 44: 227-234.
151. Prescott, J. K., i R. Hoosfeld. 1994. Maintaining product uniformity i uninterrupted flow to direct-compression tableting presses. *Pharm. Technol.* 18: 98-98.
152. Priyanka, S., i S. Viana. 2013. A review article on: superdisintegrants. *International Journal of Drug Research i Technology* 3: 76-87.
153. Puttick, K. 1980. The correlation of fracture transitions. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 13: 2249.
154. Quadro Comil. Comil Tooling Selection Sales Technical Bulleting No. STB008.
155. Quinlan, J. R. 1987. Simplifying decision trees. *International journal of man-machine studies* 27: 221-234.
156. Quodbach, J., i P. Kleinebudde. 2014. Performance of tablet disintegrants: impact of storage conditions i relative tablet density. *Pharm. Dev. Technol.* 20: 762-768.
157. Rankell, A. S., M. W. Scott, H. A. Lieberman, F. S. Chow, i J. Battista. 1964. Continuous Production of Tablet Granulations in a Fluidized Bed II: Operation i Performance of Equipment. *J. Pharm. Sci.* 53: 320-324.

158. Riepma, K., H. Vromans, K. Zuurman, i C. Lerk. 1993. The effect of dry granulation on the consolidation i compaction of crystalline lactose. *Int. J. Pharm.* 97: 29-38.
159. Rohrs, B. R. i sar. 2006. Particle size limits to meet USP content uniformity criteria for tablets i capsules. *J. Pharm. Sci.* 95: 1049-1059.
160. Rojas, J. J., J. Aristizabal, i M. Henao. 2013. Screening of several excipients for direct compression of tablets: A new perspective based on functional properties. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* 34: 17-23.
161. Sadoyan, H., A. Zakarian, i P. Mohanty. 2006. Data mining algorithm for manufacturing process control. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology* 28: 342-350.
162. Siler, N., i D. Wilson. 2010. Prediction of granule packing i flow behavior based on particle size i shape analysis. *J. Pharm. Sci.* 99: 958-968.
163. Santanu, R., S. D. Hussan, V. Pooja, S. Devina, i S. Sonam. 2012. *International Research Journal of Pharmaceutical i Applied Sciences (IRJPAS)*. 2: 207-313.
164. Šantl, M., I. Ilić, F. Vrečer, i S. Baumgartner. 2011. A compressibility i compactibility study of real tableting mixtures: the impact of wet i dry granulation versus a direct tableting mixture. *Int. J. Pharm.* 414: 131-139.
165. Šantl, M., I. Ilić, F. Vrečer, i S. Baumgartner. 2012. A compressibility i compactibility study of real tableting mixtures: the effect of granule particle size. *Acta pharmaceutica* 62: 325-340.
166. Santos, H., F. Veiga, M. E. Pina, i J. J. Sousa. 2004. Compaction, compression i drug release characteristics of xanthan gum pellets of different compositions. *Eur. J. Pharm. Sci.* 21: 271-281.
167. Schaefer, T. i sar. 1986. Granulation in different types of high speed mixers. I: Effects of process variables i up-scaling. *Pharmazeutische Industrie* 48: 1083-1089.
168. Schaefer, T., i O. Worts. 1977. Control of fluidized bed granulation. I. Effects of spray angle, nozzle height i starting materials on granule size i size distribution. *Arch Pharm Chem Sci* 5: 51-60.
169. Schenck, L. R., i R. V. Plank. 2008. Impact milling of pharmaceutical agglomerates in the wet i dry states. *Int. J. Pharm.* 348: 18-26.
170. Schmidt, P., i R. Herzog. 1993. Calcium phosphates in pharmaceutical tableting. *Pharm. World Sci.* 15: 116-122.
171. Particle Sciences, 2009. <https://www.particlesciences.com/news/technical-briefs/2009/particle-size-distribution.html>, pristupljeno januara 2019.
172. Setty, C. M., D. Prasad, V. Gupta, i B. Sa. 2008. Development of fast dispersible aceclofenac tablets: effect of functionality of superdisintegrants. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 70: 180-185.
173. Shapiro, S. S., i M. B. Wilk. 1965. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 52: 591-611.
174. Sharma, D. 2013. Formulation Development i Evaluation of Fast Disintegrating Tablets of Salbutamol Sulphate for Respiratory Disorders. *ISRN Pharmaceutics* 2013: 8 pages.

175. Shi, L., Y. Feng, i C. C. Sun. 2011. Origin of profound changes in powder properties during wetting i nucleation stages of high-shear wet granulation of microcrystalline cellulose. *Powder Technol.* 208: 663-668.
176. Shinde, N. i sar. 2014. Recent Advances in Granulation Techniques. *Asian J. Res. Pharm. Sci* 4: 38-47.
177. Shipar, M. A. H., A. Wadhwa, i C. Varughese. 2014a. Affect of granule sizes, types i concentrations of lubricants i compression forces on tablet properties. *International Journal of Pharmaceutical Sciences i Research* 5: 4893-4901.
178. Shipar, M. A. H., A. Wadhwa, C. Varughese, N. Kaur, i T. Niranjani. 2014b. Effect of Particle Size on Tablet Weight i Hardness Variation. *Toronto Institute of Phamaceutical Technology.*
179. Sirois, P. J., i G. D. Craig. 2000. Scaleup of a high-shear granulation process using a normalized impeller work parameter. *Pharm. Dev. Technol.* 5: 365-374.
180. Smallenbroek, A., G. Bolhuis, i C. Lerk. 1981. The effect of particle size of disintegrants on the disintegration of tablets. *Pharmacy World & Science* 3: 1048-1051.
181. Smith, W., i S. Murdie. 2006. Nanosizing for improving the delivery of drugs with poor solubility. *Pharm. Res.* 22: 225-229.
182. Sonnergaard, J. M. 2006. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 63: 270-277.
183. Stolley, D. L., i E. E. May. 2018. Spatiotemporal Analysis of Mycobacterium-Dependent Macrophage Response. In: 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine i Biology Society (EMBC). p 2390-2393.
184. Sun, C., i D. J. Grant. 2001a. Effects of initial particle size on the tableting properties of L-lysine monohydrochloride dihydrate powder. *Int. J. Pharm.* 215: 221-228.
185. Sun, C., i D. J. Grant. 2001b. Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs. *Pharm. Res.* 18: 274-280.
186. Sun, C. C., i M. W. Himmelsbach. 2006. Reduced tableting of roller compacted granules as a result of granule size enlargement. *J. Pharm. Sci.* 95: 200-206.
187. Sweat, M. L., A. S. Parker, i S. P. Beaudoin. 2017. Compressive behavior of high viscosity granular systems: Effect of particle size distribution. *Powder Technol.* 311: 506-513.
188. Tardos, G. I., K. P. Hapgood, O. O. Ipadeola, i J. N. Michaels. 2004. Stress measurements in high-shear granulators using calibrated “test” particles: application to scale-up. *Powder Technol.* 140: 217-227.
189. Thapa, P., J. Tripathi, i S. H. Jeong. 2018. Recent trends i future perspective of pharmaceutical wet granulation for better process understiing i product development. *Powder Technol.*
190. Thompson, B. 1995. Stepwise regression i stepwise discriminant analysis need not apply here: A guidelines editorial. Sage Publications Sage CA: Thousi Oaks, CA.
191. Tibshirani, R. 1996. Regression shrinkage i selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*: 267-288.
192. Trevor, H., T. Robert, i F. JH. 2009. The elements of statistical learning: data mining, inference, i prediction. New York, NY: Springer.

193. Trevor Hastie, J. Q. 2014. https://web.stanford.edu/~hastie/glmnet/glmnet_alpha.html, pristupljeno januara 2019.
194. Tso, G. K., i K. K. Yau. 2007. Predicting electricity energy consumption: A comparison of regression analysis, decision tree i neural networks. *Energy* 32: 1761-1768.
195. Uzundu, B., L. Y. Leung, C. Mao, i C.-Y. Yang. 2018. A mechanistic study on tablet ejection force i its sensitivity to lubrication for pharmaceutical powders. *Int. J. Pharm.* 543: 234-244.
196. Van Buskirk, G. A. i sar. 2014. Best practices for the development, scale-up, i post-approval change control of IR i MR dosage forms in the current quality-by-design paradigm. *AAPS PharmSciTech* 15: 665-693.
197. Van Kamp, H., G. Bolhuis, i A. De Boer. 1986. Lerk, CF i Lie-A-Huen, L., The role of water uptake on tablet disintegration *Pharm. Acta Helv* 61: 22-29.
198. Van Kamp, H., G. Bolhuis, i C. Lerk. 1983. Improvement by super disintegrants of the properties of tablets containing lactose, prepared by wet granulation. *Pharmacy World & Science* 5: 165-171.
199. Verma, B. K., S. Piey, i P. Arya. 2017. Tablet granulation: current scenario i recent advances. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*.
200. Vestal, B. 2012. Re-Analysis of Mortality Rates Using Linear Regression Models.
201. Virtanen, S., O. Antikainen, H. Räikkönen, i J. Yliruusi. 2010. Granule size distribution of tablets. *J. Pharm. Sci.* 99: 2061-2069.
202. Vromans, H., A. De Boer, G. Bolhuis, C. Lerk, i K. Kussendrager. 1984. Studies on tableting properties of lactose, Part I. The effect of initial particle size on binding properties i dehydration characteristics of lactose. *Acta Pharm. Suec.* 22: 163-172.
203. Wikberg, M., i G. Alderborn. 1990. Compression characteristics of granulated materials II. Evaluation of granule fragmentation during compression by tablet permeability i porosity measurements. *Int. J. Pharm.* 62: 229-241.
204. Wikipedia. Glass microsphere. https://en.wikipedia.org/wiki/Glass_microsphere, pristupljeno septembra 2019.
205. Wynnyckyj, J. 1993. Microstructure i growth mechanisms in Pelletizing. In: *Sixth International Symposium on Agglomeration. Nagova–Japan*
206. Xu, X., M. A. Khan, i D. J. Burgess. 2011. A quality by design (QbD) case study on liposomes containing hydrophilic API: I. Formulation, processing design i risk assessment. *Int. J. Pharm.* 419: 52-59.
207. Yadav, P., J. Chauhan, P. Kannoja, N. Jain, i V. Tomar. 2010. A Review: On Scale-Up Factor Determination of Rapid Mixer Granulator. *Der. Pharmacia Lettre* 2: 23-38.
208. York, P., i E. Baily. 1977. Dimensional changes of compacts after compression. *J. Pharm. Pharmacol.* 29: 70-74.
209. York, P., i R. Rowe. 1994. Monitoring granulation size enlargement process using mixer torque rheometry. In: *First International Particle Technology Forum, Denver, Sjedinjene Američke države*.
210. Zhang, Y., A. Wrzesinski, M. Moses, i H. Bertri. 2010. Comparison of Superdisintegrants in Orally Disintegrating Tablets. *Pharm. Technol.* 34: 54-65.

211. Zhao, N., i L. L. Augsburger. 2006. The influence of granulation on super disintegrant performance. *Pharm. Dev. Technol.* 11: 47-53.
212. Zhou, N., L. Ming, K. Li, X. Cheng, i Z. Li. 2016. Recent Progress in High Shear Wet Granulation Process. In: 2016 International Conference on Advanced Materials Science i Environmental Engineering
213. Zinchuk, A. V., M. P. Mullarney, i B. C. Hancock. 2004. Simulation of roller compaction using a laboratory scale compaction simulator. *Int. J. Pharm.* 269: 403-415.
214. Zlokarnik, M. 2012. Dimensional analysis i scale-up in chemical engineering. Springer Science & Business Media.
215. Zou, H. 2006. The adaptive lasso i its oracle properties. *Journal of the American statistical association* 101: 1418-1429.
216. Zou, H., i T. Hastie. 2005. Regularization i variable selection via the elastic net. *J. Roy. Stat. Soc. Ser. B. (Stat. Method.)* 67: 301-320.
217. Zuurman, K., K. Riepma, G. Bolhuis, H. Vromans, i C. Lerk. 1994. The relationship between bulk density i compactibility of lactose granulations. *Int. J. Pharm.* 102: 1-9.

8. BIOGRAFIJA AUTORA

Nada Millen je rođena je u Beogradu, 20.07.1983. godine. Osnovnu školu i gimnaziju završila je u Kragujevcu. Nosioc je Vukove diplome nakon završene Prve kragujevačke gimnazije. Farmaceutski fakultet u Beogradu upisala je 2002/03. godine, a diplomirala je u januaru 2008. godine sa prosečnom ocenom 8,58 i ocenom 10 na završnom radu.

Doktorske akademske studije iz farmaceutske tehnologije na Farmaceutskom fakultetu upisala je školske 2009/2010. godine.

Od septembra 2008. do septembra 2011. godine radila je u Institutu za istraživanje i razvoj, Galenika a.d., kao stručni saradnik u Laboratoriji za čvrste farmaceutske oblike. U školskoj 2011/12. godini završila je magistarske studije iz farmakologije na Oksfordskom univerzitetu u Velikoj Britaniji. Od oktobra 2012. do oktobra 2013. godine radila je Institutu za istraživanje i razvoj, Galenika a.d., kao samostalni stručni saradnik u Laboratoriji za čvrste farmaceutske oblike. Od juna 2014. do januara 2016. radila je kao asistent istraživač u Centru za upotrebu i bezbednost lekova pri Fakultetu za farmaciju i farmaceutiske nauke, na Monaš Univerzitetu u Australiji. Od februara 2016. do septembra 2018. radila je u odseku za Tehnički transfer i razvoj novih proizvoda u kompaniji Probiotec Limited u Australiji. Od septembra 2018. do sada radi u Departmanu za inovaciju i razvoj i kompaniji Katalent.

Nada Millen was born in Belgrade, July 20, 1983. She finished elementary school i high school in Kragujevac. After completion of her studies at the First Kragujevac's Gimnazija she holds the honours Vuk's diploma. She enrolled her studies at Faculty of Pharmacy in Belgrade in school year of 2002-03. She graduated in January 2008 with an average grade of 8.58 i a mark of 10 for her final thesis.

She enrolled in doctoral academic studies in Pharmaceutical Technology at the Faculty of Pharmacy in school year of 2009-2010.

From September 2008 to September 2011 she worked at the Institute for Research i Development, Galenika a.d., as an research associate at the Laboratory for Solid Pharmaceutical Forms. In school year 2011-12 she completed her MSc studies in

Pharmacology at the Oxford University, UK. From October 2012 to October 2013, she worked at the Institute for Research i Development, Galenika a.d., as a senior research associate at the Laboratory for Solid Pharmaceutical Forms. From June 2014 to January 2016 she worked as a research assistant at the Center for Drug Use i Safety at the Faculty of Pharmacy i Pharmaceutical Sciences at Monash University in Australia. From February 2016 to September 2018 she worked at the Technical Transfer i New Product Development Department at Probiotec Limited, Australia. Since September 2018 she is working at the Innovation i Development Services Department at Catalent.

Prilog 1.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора NADA MILLEN

Број индекса 07/09

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Razvoj multidimenzionalnog modela za predviđanje i kontrolu ciljnog profila ksilikta tableta nametnih postupkom vlažne granulacije

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 04. 09. 2019.

Nada Miller

Prilog 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора NADA MILLEN

Број индекса 07/09

Студијски програм ДОКТОРСКЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ - ФАРМАЦЕУТСКА ТЕХНОЛОГИЈА
Razvoj multidimenzionalnog modela za predviđanje i kontrolu ciljnog

Наслов рада profilu kvaliteta tableta izradenih postupkom vlažne granulacije

Ментор DR. SC. SVETLANA IBRIĆ, DR. SC. JELENA ĐURIĆ

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 04.09.2019.



Prilog 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Развој multidimenzionalnog modela за predviđanje i kontrolu ciljnog profila kvaliteta tableta izrađenih postupkom vlažna granulacije

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 04.09.2019.

Nada Jilke