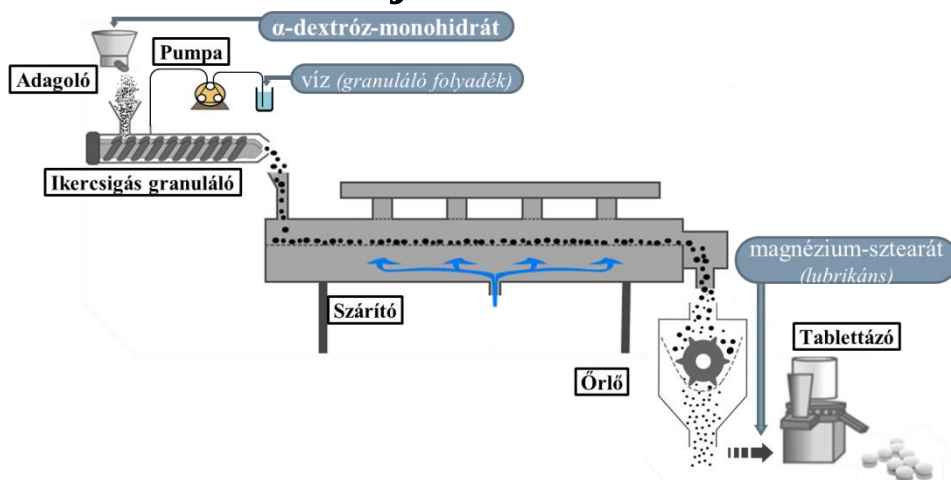




Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Vegyésszmérnöki és Biomérnöki Kar

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Folyamatos granuláláson alapuló technológia fejlesztése



Záhonyi Petra

Témavezetők:

Szabó Edina

PhD hallgató

Dr. Domokos András

Tudományos munkatárs

Konzulens:

Dr. Nagy Zsombor Kristóf

Egyetemi docens

Budapest, 2021

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik segítettek és támogatták dolgozatom elkészülését.

Elsők között szeretném megemlíteni témavezetőimet, Szabó Edina PhD hallgatót, Dr. Domokos András tudományos munkatársat és Dr. Nagy Zsombor Kristóf egyetemi docent, akik végig koordinálták a munkámat, szakértelmükkel, tanácsaikkal nagyon sok segítséget nyújtottak.

Továbbá szeretném megköszönni a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék munkatársainak támogatását, akikhez mindig bátran fordulhattam kérdéseimmel.

Jelen dolgozat az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-21-2-2 kódszámú új nemzeti kiválóság programjának támogatásával készült.



EMBERI ERŐFORRÁSOK
MINISZTERIUMA

Tartalomjegyzék

1	Bevezetés	5
2	Szakirodalmi áttekintés	6
2.1	Folyamatos technológiák a gyógyszeriparban	6
2.1.1	Folyamatos granulálás	7
2.1.1.1	Granulálás	7
2.1.1.2	Folyamatos granulálás ikercsigás készülékben.....	9
2.2	Tablettázás	11
2.2.1	A tablettázhatóság.....	12
2.2.2	Tablettázási segédanyagok a gyógyszer- és az élelmiszeriparban	15
2.2.3	Dextróz, mint tablettázási segédanyag	16
2.2.3.1	A dextróz szerkezete, kristályformája.....	17
2.2.3.2	A dextróz előállítása az iparban.....	18
2.2.3.3	A dextróz tablettázása során felmerülő problémák.....	21
2.2.3.4	Lehetséges megoldások a dextróz tablettázhatóságának javítására	21
3	Célkitűzés	22
4	Felhasznált anyagok.....	22
5	Alkalmazott kísérleti módszerek és eszközök	23
5.1	A folyamatos rendszer	23
5.1.1	A dextróz-monohidrát adagolása.....	23
5.1.2	A granuláló folyadék adagolása	24
5.1.3	Ikercsigás granulálás.....	24
5.1.4	Folyamatos üzemmódú szárítás	26
5.1.5	Folyamatos üzemi őrlőberendezés.....	27
5.2	Az előállított porkeverék vizsgálata.....	28

5.2.1	Nedvességtartalom vizsgálata.....	28
5.2.2	Részecskeméret és morfológia vizsgálata	28
5.2.2.1	Lézerdiffrakció.....	28
5.2.2.2	Polarizációs fénymikroszkóp	29
5.2.2.3	Pásztázó elektronmikroszkóp.....	29
5.2.2.4	Porfolyási tulajdonságok vizsgálata.....	29
5.3	Tablettázhatóság vizsgálata	29
5.3.1	Tablettázás	29
5.3.2	A törési szilárdság mérése	30
6	Kísérletek leírása és értékelése	31
6.1	Kezeletlen dextróz-monohidrát vizsgálata.....	31
6.2	Szakaszos kísérletek.....	34
6.3	Kísérletek az összeállított folyamatos rendszerrel	38
6.4	Kísérletek a nedves dextróz adagolásával.....	41
6.5	További analitikai vizsgálatok	44
6.5.1	Termogravimetrikus analízis	44
6.5.2	A granulátumok morfológiájának és szemcseméret-eloszlásának vizsgálata	46
6.5.3	Porfolyási tulajdonságok vizsgálata	48
7	Összefoglalás	50
8	Irodalomjegyzék	51

1 Bevezetés

A tabletták az egyik legnépszerűbb szilárd gyógyszerformának számítanak, mind a gyógyszer-, mind az élelmiszeriparban igen elterjedtek. Előállításuk azonban nem minden esetben egyszerű, nehézségek léphetnek fel azon anyagok tablettázása során, melyek rossz porfolyási tulajdonságokkal, valamint rossz préselhetőséggel jellemezhetők. Egy ilyen anyag például a dextróz (D-glükóz), melynek élelmiszeripari és mezőgazdasági alkalmazása mellett gyógyszeripari jelentősége is kiemelendő, általában töltőanyagként alkalmazzák. Széleskörű alkalmazását nehezítheti, hogy a hagyományos technológiával előállított kristályos dextróz egy rosszul gördülő, nehezen kezelhető por, adagolása során boltozódások alakulnak ki, szállítása és tárolása során összeállhat. Tablettázása is kihívást jelenthet, a belőle előállított tabletták kis törési szilárdságúak, nem elég ellenállóak a fizikai hatásoknak.

A granulálás egy igen elterjedt eljárás a rosszul tablettázható porok és porkeverékek fizikai tulajdonságainak javítására. Alkalmazásával a dextróz-monohidrát porfolyási tulajdonságai és préselhetősége is nagymértékben javítható. A feladatra az iparban általában nedves granulálást alkalmaznak szakaszos üzemmódban, de egy ígéretes folyamatos technológia, az ikercsigás granulálás is kiválóan alkalmas lehet a feladatra. A módszer beilleszthető egy folyamatos gyártósorba, melyek a vegyipar többi területéhez hasonlóan a gyógyszeriparban is egyre nagyobb figyelmet kapnak.

TDK munkám célja egy összetett folyamatos rendszer megalkotása volt, mellyel a dextróz-monohidrát tablettázási és porfolyási tulajdonságai nagymértékben javíthatók. A technológia kulcslépése a folyamatos ikercsigás granulálás, de az általam megalkotott integrált folyamatos rendszerhez tartozott emellett folyamatos adagolási, szárítási és őrlési részlépés is. Továbbá kiemelhető, hogy az általam fejlesztett teljes rendszer beilleszthető a dextróz-monohidrát előállítására jelenleg alkalmazott gyártósorba is. Munkám célja a kész granulátumok és a belőlük előállított tabletták tulajdonságainak javítása volt, valamint ennek megvalósításához a rendszer optimális működéséhez szükséges beállítások megtalálása, és a kritikus folyamatparaméterek azonosítása.

2 Szakirodalmi áttekintés

2.1 Folyamatos technológiák a gyógyszeriparban

A vegyipar más területeihez hasonlóan az élelmiszeriparban már igen elterjedtek a folyamatos technológiák, de egyre több példát találhatunk alkalmazásukra a gyógyszeriparban is. Különösen nagyobb volumenű termelés esetén előnyösek ezek az eljárások. Míg a hagyományos, szakaszos technológiák során időre van szükség az egyes gyártási lépések végén a termékek eltávolítására, és a kiindulási anyagok ismételt beadagolására, esetleg a berendezés tisztítására. Ez a holtidő elkerülhető a folyamatos rendszereknél, melyek így lényegesen hatékonyabban, termelékenyebben tudnak működni. Alkalmazásukkal csökkenthető a berendezések mérete, ami – különösen a gyógyszeriparban, veszélyes, mérgező vagy robbanékony anyagok esetén – biztonságosabbá is teheti a gyártást.¹ További előny, hogy a folyamatos technológiáknál kialakul egy ún. állandósult állapot, mely során a kritikus folyamatparaméterek időben állandóak, így megváltozásuk hamar észrevehető, kijavítható. Míg a szakaszos eljárásoknál bármilyen zavarás vagy hiba az egész sarzsot selejtté teheti, és így nagy anyagi kárt okozhat, addig a folyamatos technológiák a kritikus folyamatparamétereken alapulva hatékonyan szabályozhatók, ami csökkentheti a selejt képződését.² Ezek a rendszerek általában jobban is automatizálhatók, ami a kezelők biztonságát növeli, valamint csökkenti az emberi hiba lehetőségét, így növeli a termékminőséget.

Különösen a gyógyszeriparban elterjedt az a jelenség, hogy a gyártás egyes részei (például a hatóanyag és a készítmény előállítása) térben és időben elválasztva zajlanak, ami jelentősen megnöveli az anyagok szállítási és tárolási költségét, energiaigényét valamint környezeti hatását. Ennél sokkal gazdaságosabb és zöldebb az úgynevezett „end-to-end” gyártás, ahol a kiindulási anyagokból megszakítás nélkül közvetlenül előállítható a termék.³ Ez könnyen megvalósítható folyamatos rendszereknél, ahol az egyes folyamatos üzemmódú részlépések összekapcsolhatók egymással, így teljesen folyamatos, integrált gyártósorok hozhatók létre, melyekkel a gyártási idő is lényegesen csökkenthető.⁴ Erre számos példát láthatunk az élelmiszeriparban,⁵ azonban jóval kevesebbet a gyógyszeriparban.

Az egyik első gyógyszeripari példa a folyamatos, „end-to-end” gyártásra 2013-ban jelent meg. A publikáció egy integrált, folyamatos eljárást írt le aliskiren hemifumarát tartalmú tabletták

gyártására, mely a szintézis mellett tartalmaz elválasztási, kristályosítási, szárítási és formulálási lépéseket is, megfelelő szabályozással kiegészítve.⁶ Ezt több kutatás és ipari eljárás követte, de jelenleg csak hét olyan hatóanyag van forgalomban a világ nagyobb piacain, melyekből az előállított szilárd gyógyszerkészítmény folyamatos technológiával készült. Ezeknek a gyógyszerkészítménynek mindegyikét valamelyik nagyobb gyógyszerfelügyeleti hivatal – az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal („Food and Drug Administration”: FDA), az Európai Gyógyszerügynökség („European Medicines Agency”, EMA) vagy a japán Gyógyszer- és Orvosi Segédeszköz Ellenőrző Hivatal („Pharmaceuticals and Medical Device Agency”; PMDA) – elfogadta. Ezek az Orkambi® (*Vertex 2015*)⁷, Prezista® (*Janssen, 2016*)⁸, Verzenio® (*Eli Lilly 2017*), Daurismo® (*Pfizer 2018*), Symdeko® (*Vertex 2018*)⁹, Tramacet® (*Johnson & Johnson 2018*) és Trikafta® (*Vertex 2019*)¹⁰ nevű készítmények¹⁰. Ezeknek a készítményeknek a példáján is látható, hogy a folyamatos technológiák alkalmazásának számos előnye van, azonban a korábbi szakaszos technológiákról való áttérés meglehetősen lassan valósul meg. Ennek egyik oka, hogy az évtizedek óta szakaszos technológiákkal dolgozó szakemberek hozzáállásának, szemléletének megváltoztatása („mind-set”) nem könnyű feladat, valamint jelentős az új technológiák bevezetésének és kutatásoknak a rizikófaktora. További nehezítő tényezőt jelent az iparág szigorú szabályozottsága és a szigorú hatósági előírások.¹¹

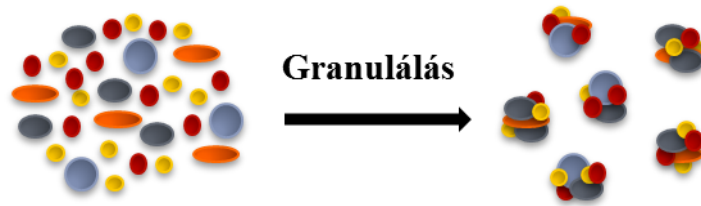
Azonban az elmúlt évtizedben több, az iparág működését meghatározó szervezet – mint az FDA és az EMA – lehetővé tette ezt a változást, sőt kifejezetten szorgalmazta is folyamatos technológiák bevezetésére vonatkozó iránymutatások (guideline-ok) kiadásával.^{12, 13}

2.1.1 Folyamatos granulálás

2.1.1.1 Granulálás

A granulálás egy igen elterjedt eljárás, gyakran alkalmazzák rossz porfolyási tulajdonságokkal jellemezhető anyagok tulajdonságainak (gördülékenységének) javítására, porkeverékek fajtázódásának – az eredetileg eltérő méretű, alakú vagy gördülékenységgű alkotók szegregációjának – megakadályozására, valamint önmagukban direkt préseléssel nem tablettázható porok és porkeverékek préselhető formára hozatalára. Az eljárás során a részecskék agglomerálódnak, és nagyobb egységeket, úgynevezett granulátumokat hoznak létre (1. ábra). Az így előállított granulátumok önmagukban is lehetnek kész gyógyszerkészítmények, de sok esetben

közvetlenül is feldolgozzák őket, kapszulák vagy tabletták előállítására. A granulálás történhet szakaszos vagy folyamatos üzemmódban, illetve három fő típusa ismert: a száraz, az olvadékos és a nedves granulálás.



1. ábra: A granulálás folyamata

Száraz granulálás során a részecskék folyadék vagy adalék hozzáadása nélkül, nagy nyomás hatására aggregálódnak anélkül, hogy megolvadnának. Ez különösen alkalmassá teszi nedvesség-, valamint hőérzékeny anyagok feldolgozására, azonban behatárolja az eljárás alkalmazhatóságát is. Csak olyan anyagok estében használható, amelyek önmagukban is elég erősen tudnak kötődni egymáshoz. Megvalósítására két módszer a legelterjedtebb: az úgynevezett „slugging” és a kompaktálás (angolul „roller compaction”). Az előbbi eljárás során nagyobb „tablettákat” – angolul úgynevezett „slug-okat” – hoznak létre, amiket ezután apróbb darabokra törnek, őrölnek és megfelelő mérettartomány eléréséig szitálnak.¹⁴ Ezzel szemben az utóbbi technológia során két szembe forgó henger közé kerül a feldolgozandó por vagy porkeverék, ahol a nagy nyomás hatására egy lemezzé kompaktálódnak, amit a továbbiakban szintén apróbb darabokra törnek, őrölnek és megfelelő mérettartományig szitálnak.¹⁵

Olvadékos granulálás során egy olvadáspontja közelébe vagy fölé melegített kötőanyagot adnak a rendszerhez, ami a szilárd szemcsék között hidat képezve kapcsolja össze a granulálandó részecskéket. Egyes források a módszert a nedves granulálás egyik kategóriájának tekintik.¹⁶ Olvadékos granulálást leggyakrabban örvényáramú berendezésben végeznak,¹⁷ de a fluidizációs granuláló használata is igen elterjedt,¹⁸ továbbá az ikeresigás folyamatos berendezések alkalmazásával is egyre több kutatás foglalkozik.¹⁹

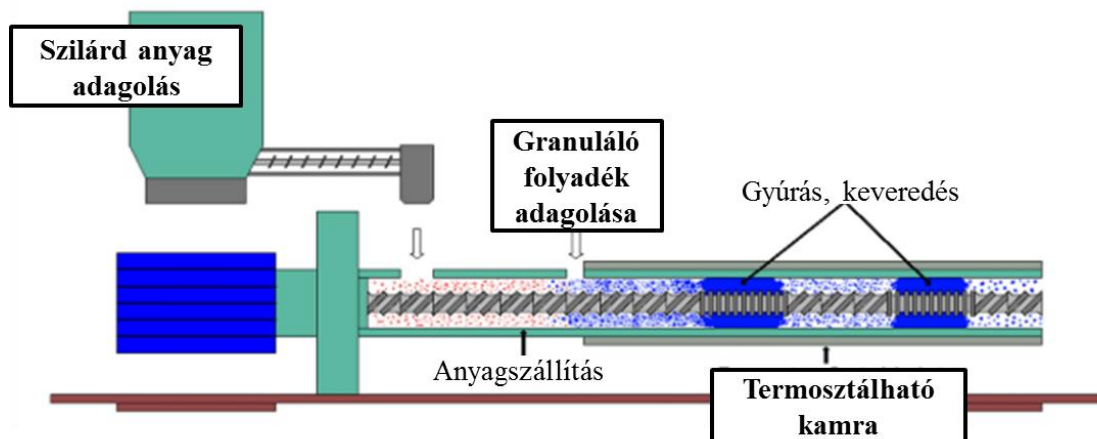
Nedves granulálás során egy granuláló folyadék segíti a kötések kialakulását, ami egy immobilis filmet hoz létre a részecskék között, és kapilláris, valamint kohéziós erőkkel kapcsolja össze őket. Általában illékony folyadékokat alkalmaznak, melyek a granulálás utáni szárítás során könnyen eltávolíthatók. Tipikus granuláló folyadék például a víz, az etanol és az izopropil alkohol, valamint

ezen oldószerek különböző arányú elegyei. A gyógyszeriparban ez jelenleg a legelterjedtebb technológia, megvalósítására számos módszer létezik.²⁰ Egy igen széles körben alkalmazott szakaszos eljárás az örvényáramú granulálás²¹, mely során a kiindulási anyag és a granuláló folyadék egy tartályba kerül, ahol egy nagy sebességgel forgó (50-100 rpm) gyúrókeverő és egy aprítókeverő (1500-4000 rpm) hatására történik meg a részecskék keveredése, agglomerációja. A módszer előnye az egyszerűsége, valamint rövid ciklusideje. Azonban a nagysebességű keverők és a magas működési hőmérséklet az érzékeny részecskék mechanikai, illetve termikus degradációjához vezethetnek, továbbá a technológia méretnövelése is nehézkes. Szintén egy elterjedt szakaszos eljárás fluidágyas granulálás²² is, mely gyakran finomabb, homogénebb granulátumok előállítására alkalmas, és könnyebben méretnövelhető módszer. Számos egyéb eljárás létezik még a granulálás megvalósítására, melyek közül az egyik legígéretesebb egy folyamatos technológia, az ikercsigás granulálás.²³

2.1.1.2 Folyamatos granulálás ikercsigás készülékben

A granulálást az iparban jelenleg leggyakrabban szakaszos üzemmódú berendezésekben végzik, például a fluidizációs vagy örvényáramú granulálóban. Ez alól kivétel a kompaktálás, ami egy folyamatos technológia, de csak száraz granulálás valósítható meg ezzel a módszerrel, ami beszűkíti az alkalmazási területet.

Egy nagyon ígéretes, folyamatos eljárás az ikercsigás granulálás, mely száraz, nedves és olvadékos granulálásra is kiválóan alkalmas. A módszer során a részecskék agglomerációja egy – alakadó szerszám nélkül alkalmazott – ikercsigás berendezésben (2. ábra) történik meg, mely a polimertechnológiában és élelmiszeriparban is egy igen elterjedt és régóta használt berendezés.



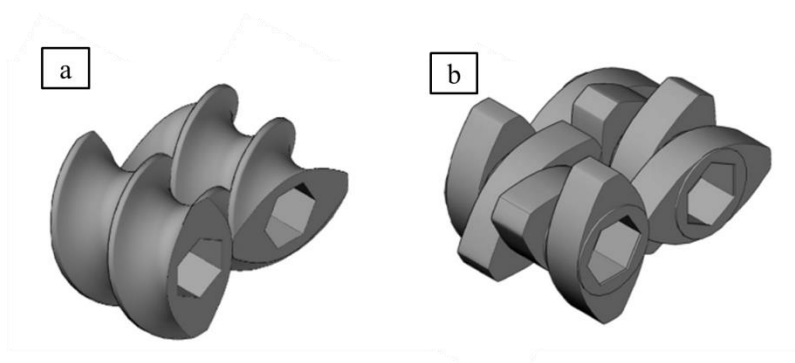
2. ábra: Ikercsigás granuláló berendezés²⁴

Először 1986-ban alkalmaztak ikercsigás granuláló berendezést részecskék agglomerációjára, mikor Gamlen és Eardley használta sikerrel paracetamol granulálására.²⁵ Nem sokkal később Lindberg és társai is sikerrel alkalmazták citromsav anhidrát és nátrium-bikarbonát granulálásához etanol granuláló folyadék jelenlétében,²⁶ továbbá számos vizsgálatot elvégeztek a rendszer működésének feltérképezése végett. Vizsgálták a folyamatparaméterek hatását a granulátumokra,²⁷ és kísérleteket végeztek a tartózkodási idő meghatározására.²⁸ Azóta számos kutatás tárgyát képezte a módszer, több szabadalom és publikáció kötődik hozzá.^{29, 30, 31}

Az ikercsigás granuláló berendezésekbe az – általában por formájú – anyag egy garaton keresztül jut, ahonnan egy termosztálható kamrába kerül, mely gyakran több fűtési zónára oszlik. A granuláló folyadék vagy szintén a garaton keresztül jut a készülékbe, vagy külön az első fűtési zónák egyikébe vezetik. A két anyag egymáshoz viszonyított tömegárama igen kritikus, mivel a granulálás létrejöttéhez elengedhetetlen a megfelelő szilárd-folyadék arány – angolul „L/S (Liquid-to-solid) ratio” – állandó fenntartása.³¹

A készülék kamrájában a komponensek keverését és a szállítását jellemzően két, azonos irányba forgó, egymásba hatoló kialakítású csiga végzi, itt történik meg a részecskék agglomerációja. Általában több különböző elemből áll, melyek különböző zónákat alakítanak ki, ahol a lejátszódó folyamatokat a csiga kialakítása határozza meg. A csigaelemek konstrukciójától függ, hogy az adott szakaszon milyen mértékben valósul meg a részecskék szállítása, tömörödése vagy keveredése (3. ábra). A szállító csigaelemek felelősek az anyag előreáramlásáért, minél nagyobb a menetemelkedésük, annál nagyobb az anyagszállító képességük, annál gyorsabban halad az anyag

(3a. ábra). Ezzel szemben a gyúróelemeknek a keverési képessége a meghatározó, anyagszállításra kevésbé alkalmasak (3b. ábra). Minél nagyobb a tárcsák egymáshoz viszonyított dőlésszöge, annál nagyobb az elemek keverési képessége, de ezzel párhuzamosan annál kisebb a szállítási képessége. Így 90°-os tárcsákkal maximális keverésű, de anyagszállítási képesség nélküli zónák hozhatók létre. (Természetesen az anyag ezekben a zónákban is halad a megelőző zónákban lévő nyomás következtében.) Érdemes még megemlíteni a fordított menetemelkedésű – egyébként a szállító (vagy gyúró) elemekkel megegyező kinézetű – csigaelemeket is, az úgynevezett visszaforgató elemeket, melyek az anyag ellentétes irányú áramlást okozzák. Alkalmazásukkal a nyomás és a tartózkodási idő lényegesen megnövelhető a granulálóban.^{24, 31}



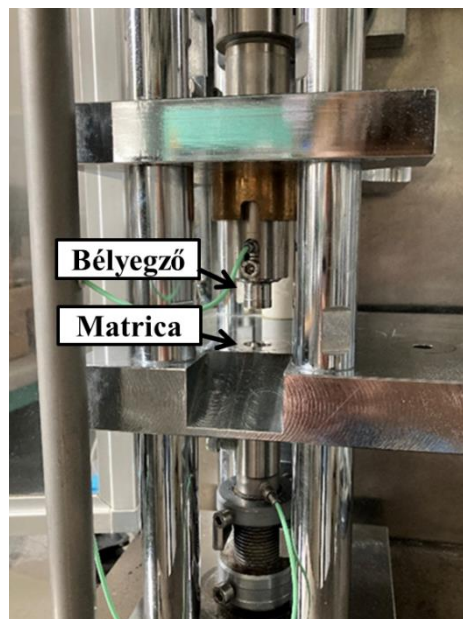
3. ábra: Gyakran alkalmazott csigaelemek.
(a) Szállító elem, (b) gyúróelem

2.2 Tablettázás

A gyógyszeriparban elterjedt számos gyógyszerforma – porok, kapszulák, pelleték, szirupok, emulziók, szuszpenziók, kúpok, injekciók – közül mindig a tabletták számítottak a legnépszerűbbnek, a jelenleg is a forgalomban lévő készítmények legnagyobb részét teszik ki. Ez egyrészt köszönhető könnyű és biztonságos (orvosi felügyeletet nem igénylő) adagolhatóságuknak, ami nagyobb együttműködési hajlandóságot vált ki a betegekből. Másrészt köszönhető könnyű csomagolhatóságuknak és ellenállóságuknak, ami egyszerűvé, különös odafigyelést nem igénylővé teszi szállításukat és tárolásukat.³² Igen sokféle típusuk elterjedt: a hagyományos orális tabletták mellett léteznek szájüregben alkalmazott tabletták (mint nyelv alatti (szublingvális),³³ szájban tartandó (bukvális),³⁴ szopogató szájban diszpergálható,³⁵ a száj nyálkahártyájához tapadó (mukoadhezív)³⁶ és rágótabletták,³⁷ valamint rektális³⁸ vagy vaginális³⁹ adagolású tabletták. Az orális adagolású tabletták lehetnek gyors, elnyújtott, valamint késleltetett hatóanyag leadású

formák, egyes típusok a gyomorban, míg mások a bélrendszer különböző szakaszain (a vékony vagy vastagbélben) szívódnak fel.

Már a XIX. század végén megjelentek azok a tablettázó gépek, melyek fontosabb gépi elemei, alkatrészei, szerszámai a ma használt berendezésekhez hasonlóak. Működésük során az anyag a matricába kerül, ahol megtörténik a préselés (4. ábra). A matrica feladata a préselendő anyag befogadása, a művelet során nem mozdul el. Helyzetének változtatásával beállítható az elérni kívánt tablettatömeg. Meghatározza a tableta formáját, átmérőjét mely – a bélyegzővel együtt történő – cseréjével változtatható. Az alkalmazott préserőt a bélyegzők fejtik ki, melynek pozíciója – és így a préserő nagysága – a legtöbb berendezésen állítható. Léteznek folyamatos üzemmódú tablettázók is, a legelterjedtebbek az excenteres⁴⁰ és a körforgós⁴¹ berendezések. Az előbbi felépítése valamivel egyszerűbb, működése során nem a matrica mozdul el, hanem a töltő tölcsér és az adagoló. Ennél termelékenyebbek a körforgós tablettázók, ahol az asztal forog (a matricával együtt), miközben a tölcsér egy helyben marad.³²



4. ábra: A tablettázó berendezés részei

Tabletták előállítására az iparban leggyakrabban direkt préselést vagy – ha a tablettázandó porkeverék tulajdonságai megkövetelik – granulálást követő préselést alkalmaznak.³²

2.2.1 A tablettázhatóság

A tabletták előállítására a legegyszerűbb módszer a fent bemutatott direkt préselés, azonban egyes porok és porkeverékek esetén különféle problémák léphetnek fel. A felhasznált porok tablettázóba való töltése nehézkes és egyenetlen lehet, a kész tabletták tömege – és így hatóanyag-tartalma – pedig ingadozhat, már kis erő hatására eltörhetnek. Ezek az anyagok nem jól tablettázhatók, belőlük ily módon nem lehet megfelelő minőségű tablettákat előállítani.

A tablettázhatóság feltétele a jó gördülékenység és jó préselhetőség együttes megléte. A préselhetőség egy igen kritikus feltétel, a szemcsehalmoz azon képességét jelenti, hogy szilárd testté álljon össze. Tablettázás során az anyagok ideális, irreverzibilis plasztikus deformációja (az anyag tömörödése) mellett egyidejűleg elasztikus alakváltozás is lejátszódik, ami reverzibilis, utána a kristályok az eredeti formájukat igyekeznek felvenni. Ez feszültségeket okoz a tablettákban, ami rontja mechanikai szilárdságukat és lemezes töréséhez, úgynevezett „kalaposodásához” (5. ábra) vezethet. Ezért azok az anyagok, melyekre ez a viselkedés a jellemző, tablettázás szempontjából rossznak minősülnek. Ezen kívül ronthatja a préselhetőséget az a nem kívánatos jelenség, hogy egyes esetekben préselés hatására az anyagban jelen levő hosszú kristályok eltörnek, csökkentve a tablettákban fellépő összetartó erőket.

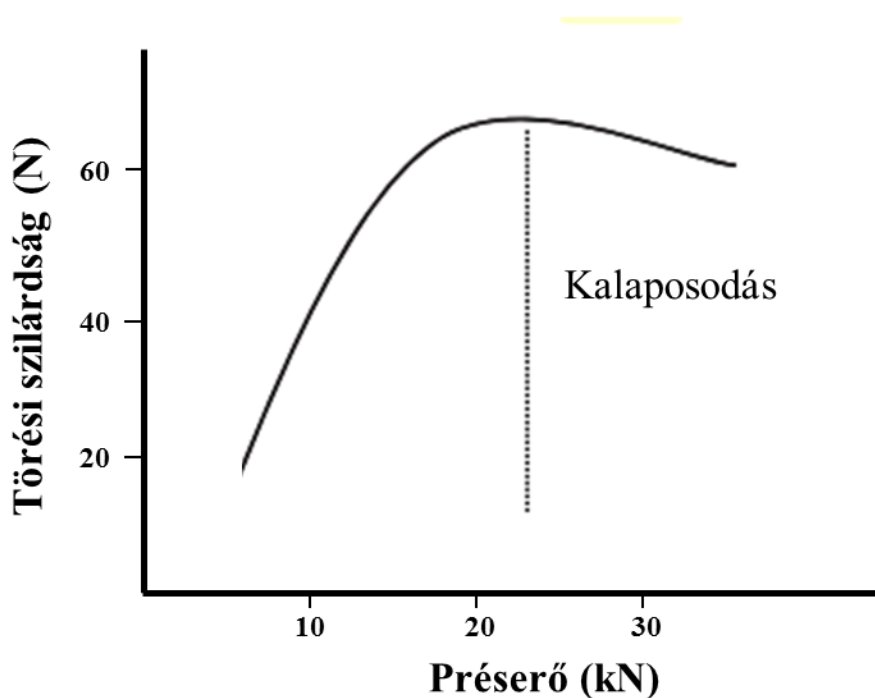


5. ábra: A kalapos törés

A másik fontos szempont a tablettázandó anyag gördülékenysége, mely a szemcsehalmoz azon képességét mutatja, hogy a préselési üreget (matricát) mennyire egyenletesen képes kitölteni. Ezt többek között befolyásolják a súrlódási, az elektrosztatikus és molekuláris erők, valamint a szemcsék mérete és alakja.⁴²

Porkeverékek esetén további problémát jelenthet a nem megfelelő homogenitás, ha a keverék alkotóelemei szegregálódnak – ez bekövetkezhet például az adagolás során – ami a tabletták összetételének és meghatározó tulajdonságainak változását okozza.⁴²

Az anyagok tablettázhatóságát legegyszerűbb az előállított tabletták szilárdságával jellemezni, amit a gyakorlatban a tabletták eltöréséhez szükséges erő megadásával szoktak meghatározni, melyet törési tesztekkel mérnek. Az orális alkalmazásra szánt – már hatóanyagot is tartalmazó – tablettákat általában akkor tekintik megfelelő szilárdságúnak, ha 40-200 N erő hatására törnek csak el.⁴²A késleltetett hatóanyag-leadású tablettáknál ez a tartomány valamivel nagyobb, a szájban oldódó- és pezsgőtablettáknál pedig kisebb.⁴² Összefüggés figyelhető meg a tabletta készítése során alkalmazott préserő és a tabletta törési szilárdága között: a préserő növelése általában javít a tabletták szilárdságán. Azonban egyes rosszul préselhető anyagok esetében egy maximális szilárdság elérése után, a szilárdság nem növelhető tovább, a préserő további növelésével, gyengébbek lesznek a tabletták (6. ábra).



6. ábra: A törési szilárdság csökkenése a kalaposodás hatására⁴²

Ez a jelenség összefüggésbe hozható a tabletták úgynevezett „kalapos” törésével, mely során az így viselkedő anyagoknál nagy préserők hatására a tabletta egyik fele leválik a törési tesztnél (6. ábra).⁴³

A rossz porfolyási tulajdonságokkal és préselhetőséggel jellemezhető anyagok önmagukban nem tablettázhatók, általában egyéb segédanyagokkal keverik őket, vagy egyes esetekben granulálással javítják a tulajdonságaikat.

2.2.2 Tablettázási segédanyagok a gyógyszer- és az élelmiszeriparban

A legtöbb gyógyszerhatóanyagból önmagában nem készíthető megfelelő tabletta, ezért különféle segédanyagokkal keverve alkalmazzák őket. Tablettázási segédanyagoknak azokat az – önmagukban terápiás hatással nem rendelkező, vagy a készítmény hatását előnyösen befolyásoló – anyagokat nevezzük, amelyeket tablettákban az aktív hatóanyaggal (vagy hatóanyagokkal) együtt alkalmazzák. Céljuk a tabletták tulajdonságainak javítása annak céljából, hogy az elvárt alkalmazásra megfelelővé tegyék őket. Általános törekvés mindig a lehető legkevesebb segédanyag használata. Ezen felül elvárás a segédanyagokkal szemben, hogy a gyomor, bél és száynyálkahártyáját ne irritálják, egymással kompatibilisek legyenek, megfelelő stabilitással és mikrobiológiai tisztasággal rendelkezzenek, valamint könnyen (gazdaságosan) beszerezhetők legyenek. Funkciójuk szerint számos segédanyagot megkülönböztethetünk, köztük a különféle töltőanyagokat, kötőanyagokat, szétesést segítő anyagokat (dezintegránsokat), csúsztatókat (glidánsokat), kenőanyagokat (lubrikánsokat) és színezőket.

A töltőanyagok az egyik legelterjedtebb típus, alkalmazásukra akkor van szükség, ha növelni kell az egyszeri adag (a tabletta) tömegét vagy a tablettázandó mennyiséget például kis hatóanyag-tartalom esetén, továbbá javíthatják a szemcsék közötti kohéziót. A leggyakrabban használt töltőanyagok a cukrok (pl. laktóz, szacharóz), cukoralkoholok (pl. mannit, szorbit), szervetlen sók (pl. kalcium-hidrogén foszfát, kalcium-karbonát) és cellulózok (őrölt vagy mikrokristályos).⁴⁴

A kötőanyagok feladata, hogy biztosítsák a porkeverék préselhetőségét, az előállított tabletták mechanikai szilárdságát. Léteznek a természetes kötőanyagok, mint a zselatin, a keményítő, a részlegesen vagy teljesen előgélesztett keményítő és részlegesen hidrolizált keményítő (maltodextrin), de elterjedtek a mesterséges kötőanyagok is. Közülük a legismertebbek a polivinilpirrolidon (PVP), a poli-vinilpirrolidon-vinilacetát kopolimer (PVPVA Copovidon (Vinilpirrolidon/vinilacetát 60/40) a poliakrilátok, a cellulóz-éterek, a hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC) a hidroxipropil-cellulóz (HPC) és az etilcellulóz (EC).^{45, 46}

A dezintegráns (szétesést segítő) anyagok a tabletta szétesését segítik, ami befolyásolja a hatóanyag feloldódásának és felszívódásának időbeli hatását, és így terápiás hatását. Elterjedt képviselői a különböző keményítők, cellulóz és cellulóz-származékok, alginátok, és a PVP.⁴⁷

A glidánsok (csúsztatók) a porok és porkeverékek gördülékenységét növelik, javítják a tablettázandó anyagok porfolyási tulajdonságait, csökkentik az egyes szemcsék közötti súrlódást, és gátolják az anyag tapadását a tablettázás során. Jellemzően kis (általában 10 µm alatti) szemcsemérettel és izodiametrikus (gömb) alakkal rendelkeznek. Ismert glidáns a kolloid szilícium-dioxid, a mikronizált precipitált szilícium-dioxid, a talkum, a keményítő és a makrogol.⁴⁸

A lubrikánsok (kenőanyagok) alkalmazásának célja a préselés során a tableta széle és a matrica fala között fellépő súrlódásnak a csökkentése. Elterjedt lubrikáns a magnézium-sztearát, a nátrium-sztearin-fumarát és a sztearin.⁴⁹

Ezekon kívül számos segédanyag elterjedt, például szájjban alkalmazott tablettáknál különösen jelentős az ízjavító anyagok használata, melyeket kellemes íz elérésére vagy ízfedésre alkalmasak. Erre a célra főként szacharózt, glükózt, laktózt, szorbitot vagy mesterséges aromaanyagokat alkalmaznak.⁵⁰

Tablettázás során különös figyelmet kell fordítani a segédanyagok kiválasztására, direkt préseléssel csak erre alkalmas, jól tablettázható anyagok dolgozhatók fel. Ide tartozik számos cukor (mint a laktóz vagy a szacharóz), valamint számos cukoralkohol (mint a mannit vagy a szorbit).^{51, 52}

2.2.3 Dextróz, mint tablettázási segédanyag

A szacharidok (másnéven szénhidrátok) a Földön legnagyobb mennyiségben előforduló szerves vegyületek, melyek szerepe az élő szervezetek energiaháztartásában igen jelentős. Jellemzően olyan természetes polihidroxi-oxovegyületek, valamint ezek kondenzált származékai, melyek főként öt-, vagy hattagú gyűrűs tautomer formában fordulnak elő. A szacharidokon belül megkülönböztethetünk egyszerű cukrokat (monoszacharidokat), melyek $C_n(H_2O)_n$ képlettel írhatók le (ahol $n > 3$). Ezek jellemzően hidrolízissel nem bonthatók kisebb szacharid egységekre, valamint belőlük felépülő, több cukoregységből álló oligo- és poliszacharidokra. A szénhidrátok közé tartoznak továbbá az egyszerű cukrok redukált, oxidált, dezoxi- és amino-származékai, valamint az ezekből felépülő kondenzált oligo- és poliszacharidok is.⁵³

A dextróz – más néven D-glükóz vagy köznapin nevéen szőlőcukor – egy igen fontos monoszacharid, szervezetünk legjelentősebb szacharid típusú energiaforrása. Monomerként megtalálható számos növényben és gyümölcsben (ahol fotoszintézis során keletkezik vízből és

szén-dioxidból), de polimerjei is elterjedtek: a cellulóz és a keményítő a természetben a legnagyobb mennyiségben képződő biopolimerek, a glükóz ipari előállítása is főként ez utóbbiból történik.⁵⁴

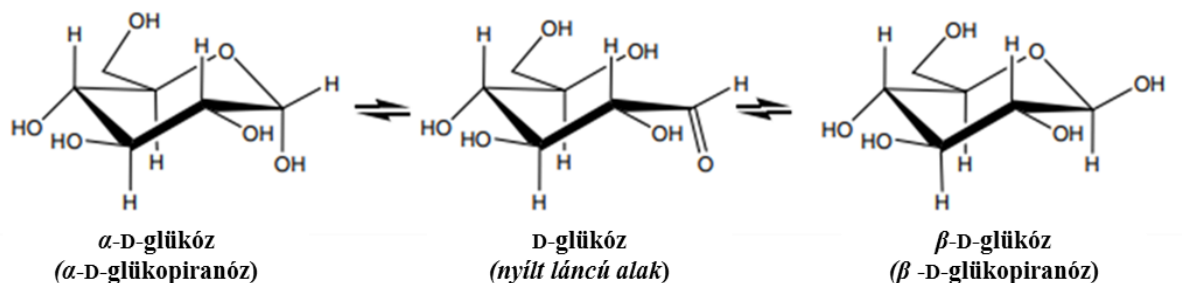
Élelmiszeripari felhasználása igen széleskörű. Gyors és teljes erjedése miatt nagy mennyiségben használják fermentációs folyamatok során a sütőiparban,⁵⁵ jelentős a felhasználása gyümölcsök, gyümölcslevek konzerválása, a szeszgyártás, valamint a tejsavas erjedés során.^{56,57, 58} Használják édesítésre a szacharóz helyett édesítőszerként, vagy édességek, sütemények csokoládék alapanyagaként, továbbá mezőgazdasági takarmányokban, valamint bioetanol előállítására.^{59, 54} Alkalmazzák feloldva izotóniás italokban és infúziókban, továbbá tablettákban töltő és ízjavító anyagként.

Élelmiszeripari felhasználása mellett gyógyszeripari alkalmazása is jelentős. Alkalmazzák számos gyógyszerkészítményben és étrendkiegészítőben, jellemzően töltő vagy ízjavító anyagként. Többek között megtalálható C-vitaminokban,⁶⁰ multi-vitaminokban,^{61,62} valamint több tablettában.⁶³ Ezeken kívül a glükóz tablettáknak önmagukban is jelentős a gyógyászati alkalmazása: tablettaként cukorbetegség kezelésére használják hipoglikémiás sokk esetén a vércukorszint emelésére.⁶⁴

2.2.3.1 A dextróz szerkezete, kristályformája

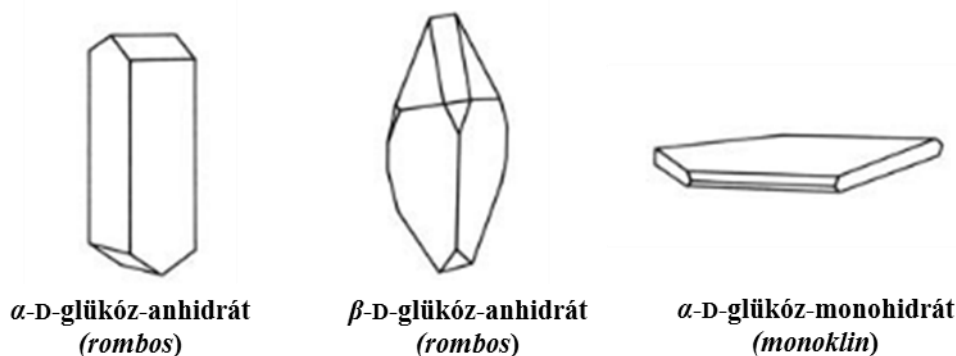
A glükóz ($C_6H_{12}O_6$) egy 6 szénatomot és aldehydcsoportot tartalmazó aldohexóz, melynek a természetben csak a D enantiomere (D-glükóz vagy dextróz) található meg, L izomerje biológiailag inaktív, nem tudják hasznosítani a sejtek.

Nyílt láncú és gyűrűs alakja is létezik, ez utóbbi jelentősebb, mivel a glükóz molekulák több, mint 99%-a ilyen formában található meg, α -D- és β -D-glükózánt (pontosabban α -D- és β -D-glükopiranozánt). Vizes oldatban a két gyűrűs forma a nyílt láncú formán keresztül könnyedén egymásba alakulhat mutarotáció során (7. ábra), stabilitásukat a felvett szék konformációnak köszönhetik. A β -D-glükóz stabilitása valamivel nagyobb, mivel benne minden nagy térkitöltésű hidroxilcsoport ekvatoriális térállásban van, így vizes oldatban is ebből a formából van több (31°C-on nagyjából 62%), szemben az α formával (nagyjából 38%) – míg a nyílt láncú forma aránya 1% alatt van. Az α -D- és β -D-glükóz diasztereomer viszonyban állnak, eltérnek a fizikai és kémiai tulajdonságaik (pl. olvadáspontjuk, oldhatóságuk, optikai forgatóképességük).⁶⁵



7. ábra: A D-glükóz mutarotációja⁶⁵

A D-glükóz jellemzően három kristályformában található meg, melyek az ortorombos kristályszerkezetű α -D- és β -D-glükóz-anhidrát, valamint a monoklin α -D-glükóz-monohidrát. A kristályformák sematikus képe a 8. ábrán látható.⁵⁴

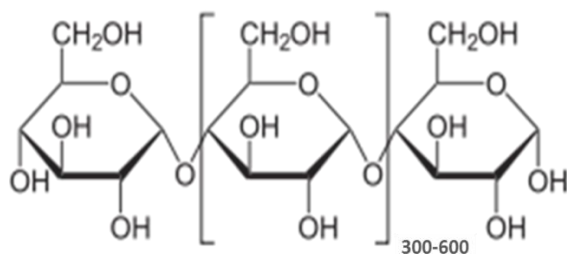


8. ábra: A D-glükóz kristályformái⁵⁴

Közülük 50°C alatt az α -D-glükóz-monohidrát a stabil kristályforma, 50-100°C között az α -D-glükóz-anhidrát, míg 100°C fölött a β -D-glükóz-anhidrát.⁵⁴

2.2.3.2 A dextróz előállítása az iparban

A dextrózt leggyakrabban az egyik polimerjéből, a keményítőből állítják elő, bár léteznek eljárások, melyek cellulózon alapulnak.⁶⁶ A keményítő glükóz egységekből álló amilóz és amilopektin makromolekulákból épül fel. Az amilóz a lineáris szerkezetű, spirál alakú makromolekula, benne a glükóz alegységek kizárólag α -1,4-kötésekkel kapcsolódnak (9. ábra), míg az amilopektin esetén megjelennek elágazásokat okozó α -1,6-kötések is.



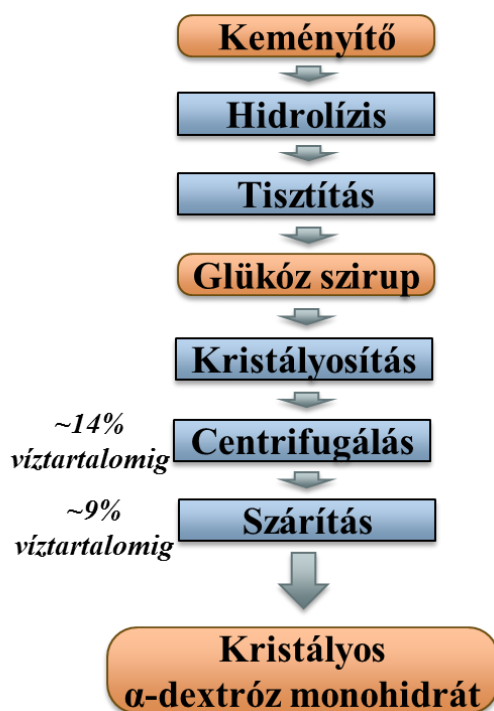
9. ábra: Az amilóz szerkezete

A glükóz ipari előállítása során ezek az α -1,4 és α -1,6 kötések szakadnak fel hidrolízis hatására, ami általában savas vagy enzimatis katalízissel (vagy a kettő kombinációjával) magas hőmérsékleten történik. Ezt követően eltávolítják az oldatban maradt lipideket, oldhatatlan fehérjéket és egyéb szennyezőket centrifugálással, szűréssel valamint egyéb tisztítási módszerekkel (pl. aktív szén hozzáadásával). Az így kapott glükóz szirupokat általában úgynevezett dextróz ekvivalens (DE) értékekkel jellemzik, mely az eljárás során elért konverziót mutatja, az oldatban található teljes redukáló cukrok mennyiségének megadásával. A kiindulási (0%-os DE értékkel rendelkező) keményítőtől alacsony konverzió esetén főleg maltodextrint tartalmazó szirupok DE értéke 20% alatt van, míg a tiszta glükóz anhidrát DE értéke 100%.⁵⁴

A savas hidrolízis igen elterjedt eljárás – melyet napjainkban főleg folyamatos üzemmódban valósítanak meg – azonban a technológiának határt szab az elérhető DE érték. Az ezzel a technológiával előállított túl alacsony (30% alatti) DE értékű szirupok könnyen opálosodnak (kicsapódnak belőlük a hosszú polimerláncok) a túl magas (55% fölötti) DE értékű szirupok pedig sárgás elszíneződést mutatnak (a glükóz degradálódik az alkalmazott hőmérséklet és nyomásviszonyok hatására). Így a savas hidrolízist jellemzően csak 40-45% DE értékű szirupok előállítására alkalmazzák, más esetekben enzimatis hidrolízist alkalmaznak, vagy a két technológiát kombinálják.⁵⁴

Egyes esetekben savas hidrolízis után enzimatis hidrolízis következik csökkentett hőmérsékleten és nyomáson, így a savas hidrolízis határain kívüli konverzió is elérhető. Különböző baktériumok alkalmazásával befolyásolható a kész oldat összetétele is. Míg egyes enzimeknek random módon szakítják fel a glükóz egységek közötti kötések (pl. α -amiláz az α -1,4-kötéseket a pullulanáz pedig az α -1,6-kötéseket), addig mások inkább a maltózok (pl. β -amiláz) vagy a glükóz (pl. glükóamiláz) keletkezésének kedveznek. Így termotabil enzimekkel a teljesen enzimatis hidrolízis is kivitelezhető, a savas lépés kihagyásával.⁵⁴

Bár a glükóz igen nagy mennyiségét glükóz szirupként hozzák forgalomba, por formában is igen elterjedt, ami a szállítási költségek redukálása miatt is jelentős. A nyugati országokban főleg kristályos formában hozzák forgalomba, a legelterjedtebb forma az α -D-glükóz-monohidrát. A kristályosítás kivitelezhető mind szakaszos, mind folyamatos üzemmódban. Kristályosítás során a szűrt és tisztított glükóz szirupokat bepárolják, majd oltókristályok hozzáadásával segítik a kristályképződést. Mivel a monohidrát forma 50°C alatt stabil, így a folyamatot ezen a hőmérsékleten kell tartani, ami kedvez különféle mikroorganizmusok elszaporodásának, ezért különösen fontos ügyelni az eljárás során a tisztaságra. Ezután a kristályokat centrifugán távolítják el az anyalúgtól, mossák, majd centrifugán szárítják őket az elérhető minimális nedvességtartalomig (kb. 14%). A centrifugálási lépés is történhet mind szakaszos mind folyamatos üzemmódban, majd az anyag egy (általában folyamatos üzemmódú) szárítóba kerül, ahol tovább szárítják 8,5 – 9,0% nedvességtartalomig, ami éppen a dextróz-monohidrát elméleti víztartalmának (9,08%) felel meg (vagy valamivel alatta van). A kristályos α -dextróz-monohidrát előállításának fő lépéseit a 10. ábrán foglaltam össze.



10. ábra: A kristályos α -dextróz monohidrát ipari előállítása

Érdemes megemlíteni az anhidrát formák ipari előállítását is, melyekre szintén több példát találhatunk, bár jelentőségük jóval kisebb a monohidráténál. Az α -D-glükóz-anhidrátot általában

vákuumban, 60-65°C-os hőmérsékleten kristályosítással állítják elő. A folyamatot nehezíti azonban, hogy ehhez a kiindulási cukoroldatnak megfelelően tisztának kell. Más módszerek is léteznek az α -D-glükóz-anhidrát előállítására, az US 6184003 B1 szabadalomban leírtak szerint például pontosan szabályozott hőmérsékletű és szárazanyag-tartalmú kristályosítás mellett (50-110°C és legalább 70%-os szárazanyag-tartalom) is képződhet ez a kristályforma.⁶⁷ Ezzel szemben a β -D-glükóz-anhidrátot jellemzően magas hőmérsékletű (100°C feletti) kristályosítással állítják elő.⁵⁴

2.2.3.3 A dextróz tablettázása során felmerülő problémák

Az α -D-glükóz-monohidrát előállítására fent leírt hagyományos eljárás igen elterjedt, azonban a glükóz további felhasználását nehezítik az adagolása, tárolása és tablettázása során felmerülő problémák. Az így előállított por gördülékenysége és préselhetősége rossz, szállítása és tárolása során összeállhat, adagolása során boltozódások alakulhatnak ki, valamint a belőle előállított tabletták kis törési szilárdságúak, már 60 N alatti erő hatására eltörnek.⁶⁸ A rossz porfolyási tulajdonság egyik oka, hogy az így előállított dextróz részecskemérete igen kicsi, nagy mennyiségben tartalmaz 100 μ m alatti finom frakciót, ami nehezíti az adagolást, valamint a matricába töltést és így a tabletták tömegének ingadozását is okozza. Az alacsony törési szilárdság egyik oka a hosszú kristályszemcsék, amik a tablettázás során eltörnek, megakadályozva az erős kötések kialakulását és hibahelyeket okozva.

2.2.3.4 Lehetséges megoldások a dextróz tablettázhatóságának javítására

Látható, hogy a dextróz önmagában nem jó tablettázási segédanyag, tablettázása nehézkes, és a belőle előállított tabletták nem elég ellenállóak. Ennek a problémának megoldása megkönnyítheti a dextróz további feldolgozását, valamint akár szélesítheti is az alkalmazási területét.

Ennek a kihívásnak az egyik lehetséges megoldása, hogy az α -dextróz-monohidrátot tablettákban csak kisebb mennyiségben, jobban tablettázható adalékokkal együtt alkalmazzák, például maltózzal, maltodextrinnel vagy egyéb, magasabb polimerizációfokú poliszacharidokkal.⁶³

Ez a bonyolultabb technológia kiváltható a dextróz tablettázás előtti kezelésével, amire kiváló megoldás a granulálás alkalmazása. Több ipari módszer létezik erre, melyek legtöbbje során az anhidrát formát alkalmazzák,^{69, 70} azonban arra is találhatunk példát, hogy száraz granulálással

(kompaktálással) hozzák megfelelő formába az α -dextróz-monohidrátot.⁷¹ Ez utóbbi módszer során azonban nehézséget okoz, hogy a technológia magában foglalja granulálás után egy bizonyos értéknél alacsonyabb mérettartományba eső részecskék kiszitálását, ami nagy veszteséget, vagy – visszaforgatás esetén – jelentős energia befektetést és költséget jelent.

3 Célkitűzés

A szakirodalom alapján látható, hogy a rosszul tablettázható porok és porkeverékek préselhetőségének és porfolyási tulajdonságainak javításának igen fontos szerepe van mind a gyógyszer-, mind az élelmiszeriparban. Ennek megoldására számos módszer létezik, melyek jelenleg túlnyomó részben szakaszos üzemmódúak. A folyamatos gyártósorok elterjedésével azonban megnőtt az igény a folyamatos üzemmódú technológiák iránt is, egyre több kutatás foglalkozik ezek fejlesztésével.

Kutatómunkám célja egy nedves granuláláson alapuló folyamatos eljárás fejlesztése volt, mellyel a tablettázási tulajdonságok nagymértékben javíthatók az eredetileg gyenge tulajdonságokkal jellemezhető anyagoknál. Munkám során az α -dextróz-monohidrátot vizsgáltam, mivel az irodalom alapján megállapítható, hogy még mindig nagy az igény egy olyan technológiára, mellyel ez az anyag hatékonyan és gazdaságosan tablettázható formába hozható. Céлом egy összetett, integrált rendszer megalkotása volt, mely teljesen folyamatos üzemmódú, beilleszthető a kristályos dextróz előállítására jelenleg alkalmazott gyártósorba, valamint segítségével a dextróz-monohidrát préselhetősége és porfolyási tulajdonságai jelentősen javíthatók, belőle elfogadható törési szilárdságú tabletták állíthatók elő.

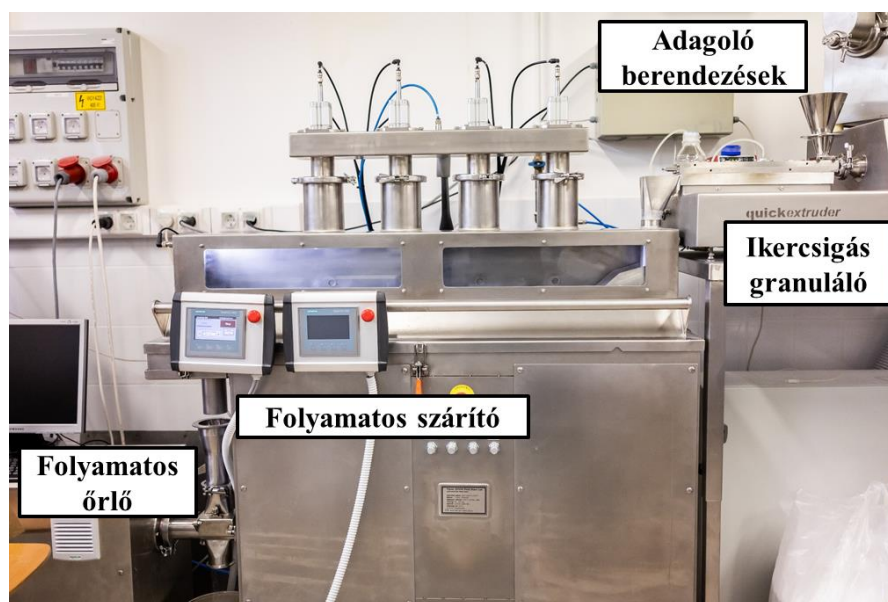
4 Felhasznált anyagok

Kísérleteimhez a felhasznált kristályos α -D-glükóz-monohidrátot a Hungrana (Magyarország) biztosította, molekulatömege 198,17 g/mol volt. Hozzá granuláló folyadékként desztillált vizet, a tablettázáshoz pedig lubrikánsként magnézium-sztearátot alkalmaztam, ez utóbbit a kutatócsoport a Sigma-Aldrich (Magyarország) cégtől szerezte be, molekulatömege 591,27 g/mol volt.

5 Alkalmazott kísérleti módszerek és eszközök

5.1 A folyamatos rendszer

A dextróz-monohidrát feldolgozására egy összetett, folyamatos rendszert állítottam össze. A rendszer fő része egy ikercsigás granuláló berendezés volt, melyben megtörtént a részecskék agglomerációja. A granuláló garatjába a szilárd α -dextróz-monohidrát adagolását egy ikercsigás gravimetrikus adagoló, a granuláló folyadék adagolását a granuláló első fűtési zónájába pedig egy perisztaltikus pumpa végezte. Ezután a granulátumok egy folyamatos szárító, majd egy folyamatos őrlő berendezésbe kerültek. A teljes rendszer képe a 11. ábrán látható. Az így előállított port különböző analitikai vizsgálatoknak vettem alá, valamint tablettáztam az anyagokat, és a tablettákat is vizsgáltam.



11. ábra: Az összeállított folyamatos rendszer

5.1.1 A dextróz-monohidrát adagolása

A szilárd α -dextróz-monohidrátot adagolására egy Brabender DDW-MD0-MT típusú ikercsigás gravimetrikus adagolót (Brabender Technologie, Duisburg, Németország) használtam (12. ábra), melyben a csigák átmérője 12 mm volt. Használatával kalibráció után a dextrózt egyenletes tömegárammal tudtam adagolni, kísérleteim során legtöbb esetben 1 kg/h tömegáramot állítottam be, de végeztem méréseket ennél nagyobb és kisebb adagolási sebességek mellett is.



12. ábra: Az ikercsigás gravimetrikus adagoló

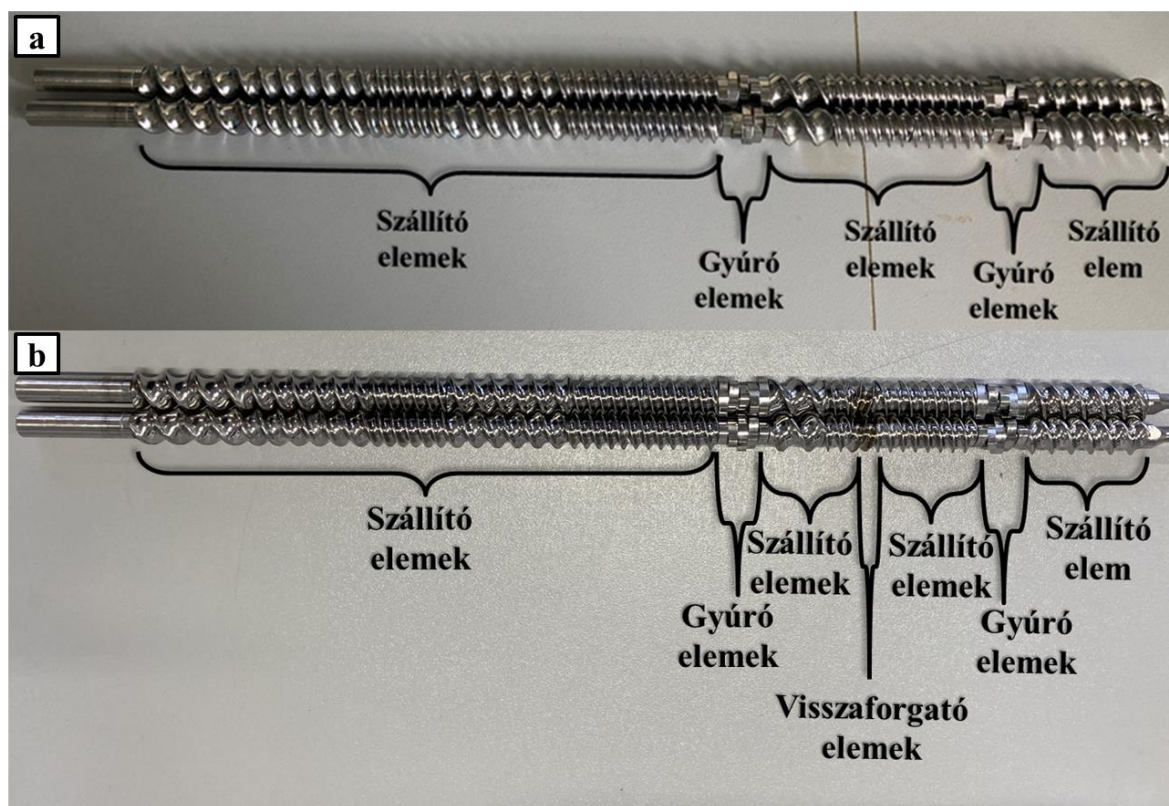
5.1.2 A granuláló folyadék adagolása

A dextróz adagolásával egyidőben a granuláló folyadékot (vizet) egy Watson-Marlow 120 U típusú perisztaltikus pumpával (Wilmington, MA, US) juttattam a granuláló berendezésbe egy 3,1 mm belső átmérőjű szilikon cső segítségével. Mivel a granulálás során a granuláló folyadék és a szilárd anyag aránya (L/S ratio) igen kritikus, a két a perisztaltikus pumpa adagolási sebességét az ikercsigás adagoló adagolási sebességéhez igazítottam. Kísérleteim során 6 w/w% vizet adtam a rendszerhez, mivel a cukor hagyományos gyártási technológiája során a centrifugálási lépés után is pont ennyi vizet tartalmaz az előállított cukor⁵⁴ – természetesen az iparban ezután granulálás helyett tovább szárítják a nedves dextrózt. A 6% víztartalom tartásához szükséges adagolási sebesség beállításához előzetes kalibrációkat végeztem a perisztaltikus pumpával, így az 1 kg/h dextróz tömegáramhoz pont 0,064 kg/h adagolást lehetett elérni a perisztaltikus pumpával 2,3 rpm-et beállítva.

5.1.3 Ikercsigás granulálás

A rendszer kulcslépésére, a folyamatos granulálásra egy TS16 QuickExtruder® típusú multifunkciós ikercsigás berendezést (Quick 2000 Kft. Magyarország) használtam. Benne az

alkalmazott csigák hossza 40 cm, az átmérőjük 16 mm volt, egymással megegyező irányba forogtak, kialakításuk egymásba hatoló volt, továbbá a fordulatszámukat is be lehetett állítani. Munkám során két különböző csigakonfiguráció (13. ábra) alkalmazásával is végeztem kísérleteket.



13. ábra: Alkalmazott csigakonfigurációk

(a) csak szállító- és gyúróelemek; (b) szállító-, gyúró- és visszaforgató elemek

A 13/a. ábrán látható csigakonfiguráció alkalmazása során granulálóban az anyagszállítást több, különböző menetemelkedésű szállítóelem végezte, és a szállítózónák mellett két gyúrozóna is szerepelt a berendezésben. A 13/b ábrán látható csigakonfigurációban a két gyúrozóna között egy visszaforgató elem is helyet kapott, ami egy fordított menetemelkedésű szállító elemnek felelt meg (14. ábra).



14. ábra: A visszaforgató elem

A berendezés kamrája 4 fűtési zónára oszlott, melyek hőmérséklete külön-külön programozott logikai vezérlőkön (PLC-n) keresztül szabályozható volt elektromos fűtéssel és vizes hűtéssel. Munkám során az összes kamrát azonos hőmérsékletre állítottam, több hőmérséklet és fordulatszám mellett is végeztem kísérleteket. A berendezés képe a 15. ábrán látható.



15. ábra: Ikercsigás granuláló berendezés

5.1.4 Folyamatos üzemmódú szárítás

A granulátumok szárítására egy horizontális fluidágyas folyamatos szárító berendezést (Quick 2000 Kft. Magyarország) használtam (16. ábra). A berendezés fő alkotóeleme egy perforált fémlemez volt, amit egy vibrációs motor állandó frekvenciával rezgetett, így szállítva a szárítóba érkező anyagot, miközben az alulról felfelé áramló fűtött levegő végezte el az anyag szárítását. A szárító 4 zónára oszlott, melyek közül az első háromban a szárító levegő hőmérséklete és

térfogatárama beállítható volt, míg az utolsóban szobahőmérsékletű levegő áramlott, melynek csak a térfogatárama volt megválasztható. Munkám során itt is arra törekedtem, hogy legalább azokban a kamrákban, ahol én választhattam meg a beállításokat azonos hőmérséklet és levegőáram legyen a teljes berendezésben. A szárító levegő tömegáramát egy megfelelően nagy értékre (általában 120 l/perc-re) állítottam, miközben a hőmérsékletet – mint a kritikusabb folyamatparamétert – változtattam a kísérleteim során. A vibráció intenzitásánál a maximális beállítható érték 50 Hz volt, de 45 Hz vibráció alatt nem is valósult meg az anyagszállítás. Így igen kevés mozgástér állt rendelkezésemre, és bár az alacsonyabb intenzitású vibráció megnövelte a tartózkodási időt – így a szárítási kapacitást is – kísérleteim során végig 50 Hz intenzitást állítottam be. Ennek egyik oka az volt, hogy előkísérleteim során nem találtam annyira meghatározónak a különbséget, a másik pedig, hogy a kis részecskeméretű porszemcsék elszállítása több esetben problémát okozott, ami még jelentősebbé vált alacsonyabb intenzitású vibráció mellett.



16. ábra: Folyamatos szárító berendezés

5.1.5 Folyamatos üzemű őrlőberendezés

Az őrlésre egy Quickmill Lab folyamatos üzemmódú őrlő berendezést (Quick 2000 Kft., Tiszavasvári, Magyarország) használtam, ami egy multifunkciós készülék, az alkalmazott feltétől függően oszcilláló és kónikus üzemmódban is működtethető (17. ábra). Kísérleteimhez

oszcillációs módot használtam 200 ciklus/perc őrlési intenzitással, egy 800 μm -es lyukátmérőjű perforált lemezt használva feltétként.



17. ábra: Folyamatos őrlőberendezés

5.2 Az előállított porkeverék vizsgálata

5.2.1 Nedvességtartalom vizsgálata

Az előállított minták nedvességtartalmát termogravimetriás analízissel (TGA) elemeztem, mérve a hő hatására bekövetkező tömegváltozásukat. Ehhez egy Q5000 TGA (TA Instruments, New Castle, Delaware, USA) berendezést használtam. A mérésekhez 4-5 mg anyagot mértem be, amit a készülék a beállított hőmérsékletprogram szerint 25°C-ról 180°C-ra melegített 10°C/perc fűtési sebességgel, 25 ml/perc nitrogén gázáram mellett.

5.2.2 Részecskeméret és morfológia vizsgálata

5.2.2.1 Lézerdiffrakció

A minták átlagos szemcseméretét, szemcseméret-eloszlását egy Malvern Mastersizer 2000 típusú, lézerdiffrakciós elven működő szemcseméret analizátorral (Malvern Instruments Ltd., Egyesült Királyság) vizsgáltam. A mérésekhez 1,5 bar légnyomást használtam, a mintatartó vibrációját 75%-os intenzitásra állítottam be, valamint 30 másodperces mérési időt alkalmaztam 30 másodperces háttérfelvételi idővel. Minden minta esetén három ismételt végeztem.

5.2.2.2 Polarizációs fénymikroszkóp

A minták morfológiáját, kristályosságát Amplival Carl Zeiss típusú (Jena, Németország) polarizációs fénymikroszkóppal vizsgáltam. A készülék OLYMPUS C4040 Z típusú kamerával volt felszerelve, a képek felvételéhez és értékeléséhez DP-Soft szoftvert alkalmaztam. A mérésekhez a részecskéket mintaelőkészítés során szilikonolajban diszpergáltam, hogy elkerüljem a szemcsék összetapadását.

5.2.2.3 Pásztázó elektronmikroszkóp

Az őrölt granulátumok morfológiáját pásztázó elektronmikroszkóppal – angolul Scanning Electron Microscope (SEM) – vizsgáltam, amire egy JEOL JSM-6380LA (JEOL, Tokió, Japán) típusú készüléket használtam. A mintaelőkészítéshez a mintákat egy réz mintatartóra rögzítettem kétoldalú szénragasztóval és bearanyoztam egy JEOL 1200 típusú készülék segítségével, hogy vezetővé tegyem őket. Ezután a készülékbe helyeztem a mintákat és beállítottam a megfelelő paramétereket. A felvételeket nagyvákuumban, 10-15 mm mintatávolsággal és 10-15 kV gyorsító feszültséggel végeztem.

5.2.2.4 Porfolyási tulajdonságok vizsgálata

Az előállított anyag porfolyási tulajdonságait, a részecskék gördülékenységét is vizsgáltam. Ennek mérése során egy 1 és egy 1,5 cm-es átmérőjű réssel rendelkező tölcserbe 100-100 g port töltöttem, és mértem az időt, amennyi alatt kifolyt a tölcserből.

5.3 Tablettázhatóság vizsgálata

Az előállított őrölt dextróz-monohidrát granulátumok tablettázhatóságát (préselhetőségét) az előállított tabletták szilárdságával jellemeztem. Ehhez először tablettáztam az anyagot, majd mértem az előállított tabletták törési szilárdságát.

5.3.1 Tablettázás

A tabletták előállításához az őrölt dextróz-monohidrát granulátumokat 2 w/w% magnézium-sztearáttal kevertem, és az előállított porkeverék tablettázására egy Dott Bonapace CPR6 típusú műszerezett excenteres tablettázó berendezést (Limbiate, Olaszország) használtam, ami a 18. ábrán

látható. A berendezésen az alsó és felső bélyegző helyzete változtatható volt, beállíthatóvá téve a gyártani kívánt tabletták tömegét valamint azt, hogy a berendezés milyen erővel préselje össze a porkeveréket. A préserőt a készülékhez kapcsolt számítógépes szoftver folyamatosan mérte. Munkám során egy 14 mm átmérőjű kerek bélyegzőt használtam és a tabletták tömegét 700-800 mg között, az alkalmazott préserőt pedig 22-26 kN között tartottam.



18. ábra: A tablettázó berendezés

5.3.2 A törési szilárdság mérése

A porkeverék préselhetőségét az előállított a tabletták szilárdságának mérésével jellemeztem, melyre egy Schleuniger 4M (Schleuniger, Thun, Switzerland) készüléket használtam (19. ábra). A berendezéssel mértem, mekkora erő hatására törnek el a tabletták, és akkor találtam megfelelőnek őket – a kiindulási porkeveréket pedig jól tablettázhatónak – ha ez az érték legalább 100 N volt.



19. ábra: Törési szilárdság mérésére szolgáló berendezés

6 Kísérletek leírása és értékelése

6.1 Kezeletlen dextróz-monohidrát vizsgálata

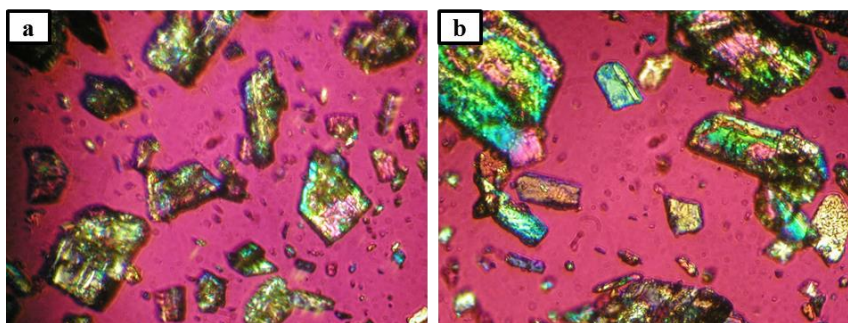
Kísérleteimet a kiindulási, kezeletlen α -dextróz-monohidrát vizsgálatával kezdtem. Az irodalomban olvasottaknak megfelelően az anyagnak mind a porfolyási tulajdonságai, mind a préselhetősége rossz volt. Porfolyási tulajdonságait – a porszemcsék gördülékenységét – kifolyási vizsgálatokkal elemeztem, melyek során az 1 cm átmérőjű tölcsérből az anyag nem is folyt ki, boltozódás alakult ki benne, ami csak erős ütögetéssel, rázogatóssal volt megszüntethető, de még így is igen sok ideig tartott az anyag kifolyása. Ezt a kísérletet – hogy a későbbiekben jobban összehasonlítható legyen a granulátumok kifolyási időivel – megismételtem 1,5 cm átmérőjű tölcsérrel is. A kísérletek eredményei az 1. táblázatban találhatók.

1. táblázat: Az α -dextróz-monohidrát kifolyási idői

	Kifolyási idő (1 cm átmérőjű tölcsérből)	Kifolyási idő (1,5 cm átmérőjű tölcsérből)
Kristályosított α -dextróz-monohidrát	30 s (agitálva)	8,2 s

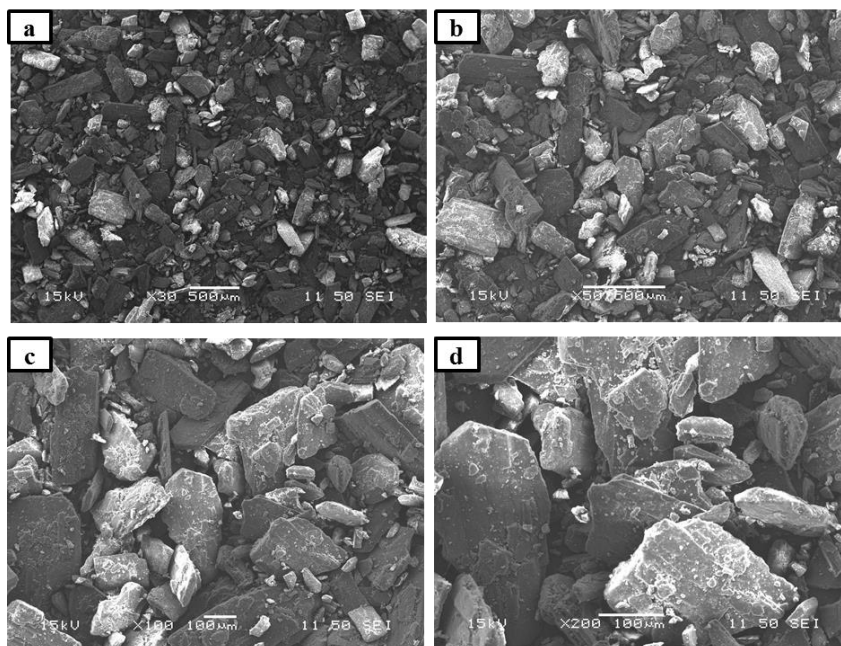
Az anyagnak a tablettázhatósága is rossz volt, a belőle – megfelelő préserővel (20-26 kN) és tablettatömeggel (700-800 mg) – elkészített tabletták törési szilárdsága alacsony volt, már kis erő hatására ($45 \pm 5,7$ N alatt) eltörték, jóval a 100 N-os kijelölt határ alatt voltak.

Az anyag gyenge tulajdonságainak oka a szakirodalom alapján feltehetőleg az, hogy az α -dextróz-monohidrát igen nagy mennyiségben tartalmaz egy apró, finom szemcsés frakciót, melynek gördülékenysége rossz, továbbá szerkezetét hosszú kristályok alkotják, melyek tablettázás során törnek el, így okozva hibahelyeket. Ezt én is megvizsgáltam polarizációs fénymikroszkóppal (20. ábra), valamint pásztázó elektronmikroszkóppal (21. ábra).



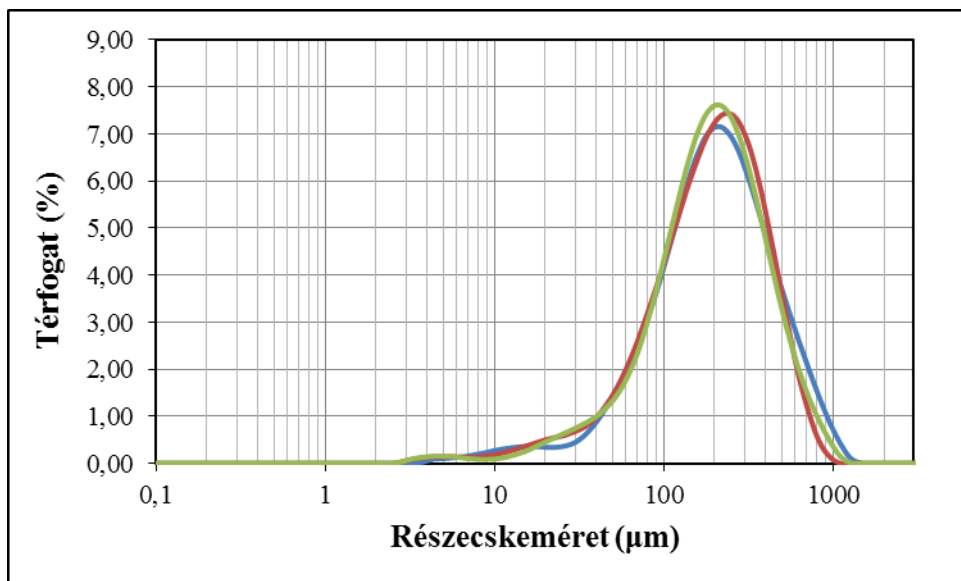
**20. ábra: Az α -dextróz-monohidrát polarizációs fénymikroszkópos képe
(a) 4-szeres nagyítás; (b) 6,3-szoros nagyítás**

20. ábrán látható, hogy az anyag kristályos formában van, megfigyelhetők az egymástól elváló hosszúkas kristályok, melyek a fent leírt módon megnehezítik a tablettázást.



**21. ábra: Az α -dextróz-monohidrát pásztázó elektronmikroszkópos képe
(a) 30-szoros nagyítás; (b) 50-szeres nagyítás; (c) 100-szoros nagyítás; (d) 200-szoros nagyítás**

A 21. ábrán a pásztázó elektronmikroszkóppal felvett képeken is a korábban leírt morfológia figyelhető meg, továbbá ekkora nagyításokban már az apróbb frakciók jelenléte is szembetűnőbb. Mivel a mikroszkópos képek csak a minta egy-egy kis részletéről, és nem egészéről adnak információt, a kezeletlen dextróz-monohidrát átlagos anyag szemcseméretét, szemcseméret-eloszlását lézerdiffrakcióval is vizsgáltam (3 ismétlést felvéve a mintáról), mely eredménye a 22. ábrán és a 2. táblázatban látható.



22. ábra: A kiindulási dextróz-monohidrát lézerdiffrakciós szemcseméret-eloszlása

2. táblázat: A kiindulási dextróz-monohidrát lézerdiffrakciós szemcseméret-eloszlásának jellemző mérőszámai

d(0,1)	$65,6 \pm 2,7 \mu\text{m}$
d(0,5)	$210,0 \pm 4,1 \mu\text{m}$
d(0,9)	$513,9 \pm 43,1 \mu\text{m}$

A 22. ábrán megfigyelhető az anyag viszonylag széles, unimodális szemcseméret-eloszlása. A három ismételt mérés kis szórást mutatott, ami azt mutatja, hogy a kiindulási anyag egyenletes szemcseméret-eloszlással jellemezhető. A 2. táblázatban számszerűsítve is jellemeztem a minták átlagos szemcseméret-eloszlásait, ahol a d(0,1), d(0,5) és d(0,9) mérőszámok azt a szemcseméretet jelölik, amelynél a szemcsék 10, 50 vagy 90%-a kisebb. Jól látható, hogy a minták átlagos szemcsemérete $377,6 \pm 4,1 \mu\text{m}$ volt, szemcseméret-eloszlása viszonylag széles, és a 100 µm alatti frakció mennyisége igen jelentős (több mint 20%).

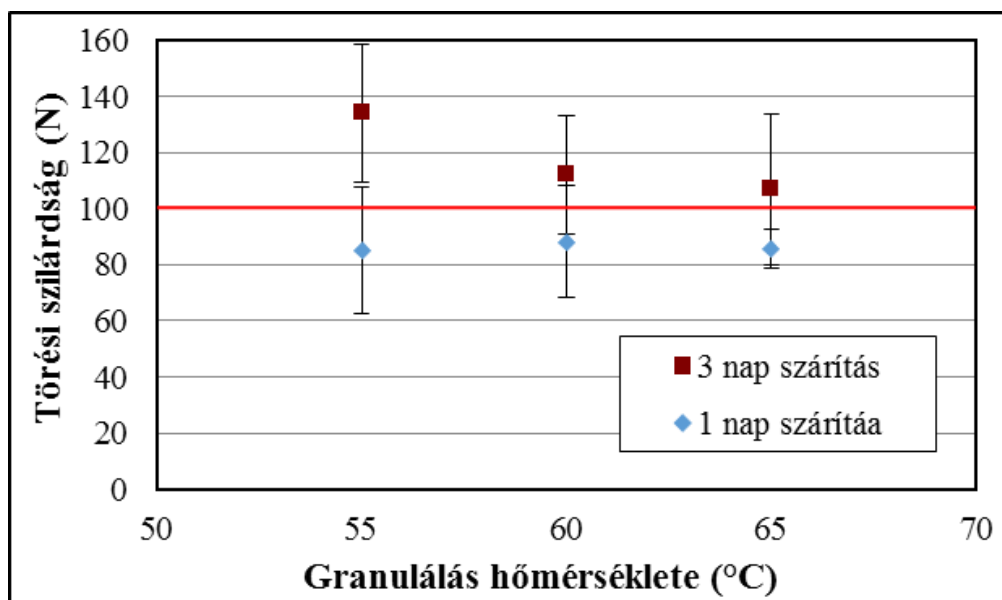
A kezeletlen dextróz-monohidrát vizsgálata rámutatott arra, hogy az anyag porfolyási tulajdonsága és tablettázhatósága rossz, melyek fő oka a kristályalakban és a szemcseméret-eloszlásban rejlik. Munkám fő célja az anyag tablettázhatóságának (préselhetőségének, porfolyási tulajdonságainak) javítása volt, melyet elsősorban az előállított tabletták törési szilárdságával vizsgáltam, és ezt a törési szilárdságot akartam jelentősen, 100 N fölé emelni. Dolgozatom következő részeiben ennek megvalósítását fogom bemutatni.

6.2 Szakaszos kísérletek

Az anyag porfolyási tulajdonságainak és préselhetőségének javítására az 5.1-es fejezetben bemutatott rendszert használtam. Mielőtt azonban megkezdtem volna a munkát a folyamatos rendszerrel, kísérleteket végeztem a granuláló berendezés beállításainak feltérképezésére. Ezenél a kísérleteknél a folyamatos szárító helyett szakaszos szárítást használtam: egy napon keresztül szobahőmérsékleten szárítottam a kész granulátumokat őrlés előtt. Fő célom a granulátumok tablettázhatóságának vizsgálata volt, amihez tablettáztam az őrlött granulátumokat, és az előállított tabletták törési szilárdságát határoztam meg. Ezen kívül több esetben az őrlött granulátumok porfolyási tulajdonságait is vizsgáltam.

A granulálást több tényező befolyásolhatja, köztük a granulálás hőmérséklete, a dextróz adagolásának tömegárama, a granuláló fordulatszáma, valamint a folyadék-szilárd anyag arány (L/S arány). Az utóbbi kivételével ezeknek a gyártási paramétereknek a hatását szakaszos előkísérletek során vizsgáltam, arra próbálva rájönni, melyiknek a hatása a legjelentősebb. Az L/S arányt a hagyományos gyártási technológia termékéhez igazítottam, nem változtattam rajta. A hagyományos technológiával előállított α -dextróz-monohidrát centrifugálás után 14 w/w% vizet tartalmaz, amit további szárítási lépésekkel szárítanak valamivel a dextróz-monohidrát kristályvíztartalmának megfelelő nedvességtartalom (9%) alá. Ezért én a száraz, kristályos α -dextróz-monohidrathoz 6% vizet adtam, így modellezve a centrifugálás után kapott terméket.

Az előkísérleteim alapján egy közepes értékre állítottam be a granuláló fordulatszámát (100 rpm) és az adagolás tömegáramát (1 kg/h) – természetesen a granuláló folyadék adagolását minden esetben ez utóbbihoz, a száraz anyag adagolásához igazítottam a 6%-nak megfelelő L/S arány biztosításához. Ezeken kívül a granulálási hőmérséklet, valamint a szárítás hatását is vizsgáltam, ezek hatása az előbb leírt beállítások mellett a 23. ábrán látható.



23. ábra: Törési szilárdságok különböző granulálási hőmérsékletek mellett

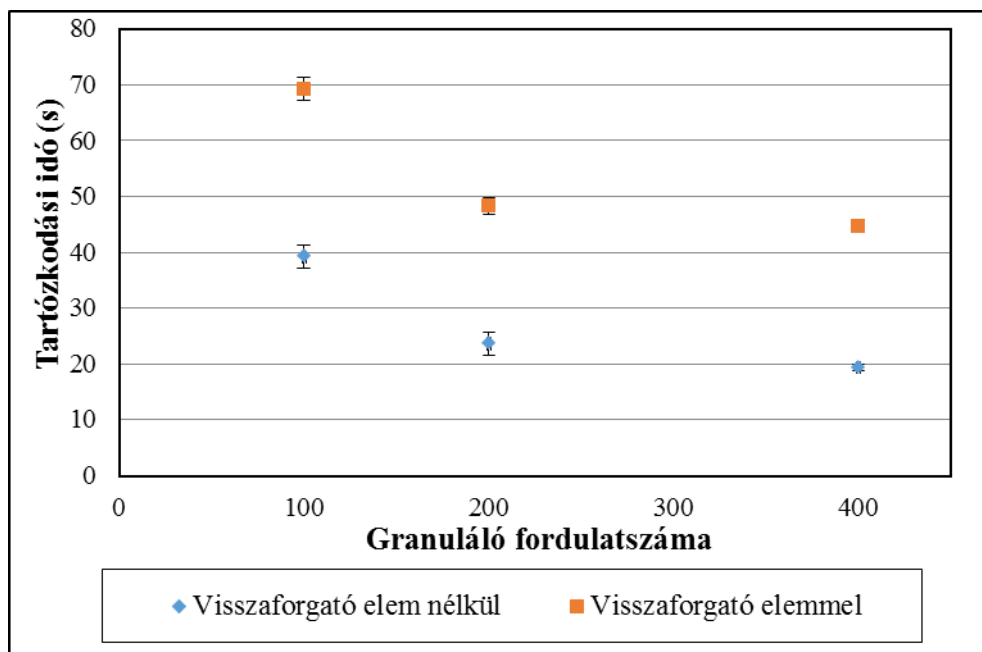
A 23. ábrán egyértelműen látszik, hogy a hosszabb szárítás egyértelműen pozitív hatást gyakorol a tabletták szilárdságára. Azonban a hosszú szakaszos szárítás megnöveli az eljárás időigényét, megnehezíti az ipari gyártásba való beillesztését. Ezért volt nagy jelentősége, hogy a későbbiekben ehelyett egy gyors, folyamatos szárítási lépést kapcsoltam a rendszerhez. Emellett a 23. ábrán a granuláló hőmérsékletének hatása is megfigyelhető, és bár a hatás nem olyan jelentős, mint a szárításé, jól látható, hogy a hosszabb szárítások alacsonyabb granulálási hőmérséklettel történő kombinációja a legelőnyösebb. Itt azonban meg kell említeni, hogy a granulálási hőmérsékletet csak bizonyos határok között változtathattam, a részecskék agglomerációja nem valósult meg 50°C alatt (az anyag finom por formában maradt), valamint 65°C felett sem (már megolvadt az anyag) – legalábbis az itt alkalmazott 13/b csigakonfiguráció esetén.

A csigakonfiguráció nagymértékben meghatározta a granulálást. A 23. ábrán bemutatott kísérleteknél a 13/b ábrán szereplő csigakonfigurációt alkalmaztam, melyben egy ellentétes menetirányú, úgynevezett visszaforgató elem (14. ábra) is szerepelt a két gyűrőzóna között.

Feltételezésem szerint ez az elem megnövelte a tartózkodási időt és a nyomást a granuláló berendezésben, ami a hosszú dextróz-monohidrát kristályok intenzívebb tördelődéséhez vezetett. Ennek hiányában ezek a kristályok a tablettázás során törnek csak el, hibahelyeket alakítva ki, és így csökkentve a tabletták törési szilárdságát. Ennek bizonyítására kísérleteket végeztem a 13/a ábrán látható csigakonfiguráció alkalmazásával is, melyben a visszaforgató elem helyett egy vele

meg egyező hosszúságú és menetemelkedésű, de a szállítási iránynak már megfelelő menetirányú szállítóelemre található.

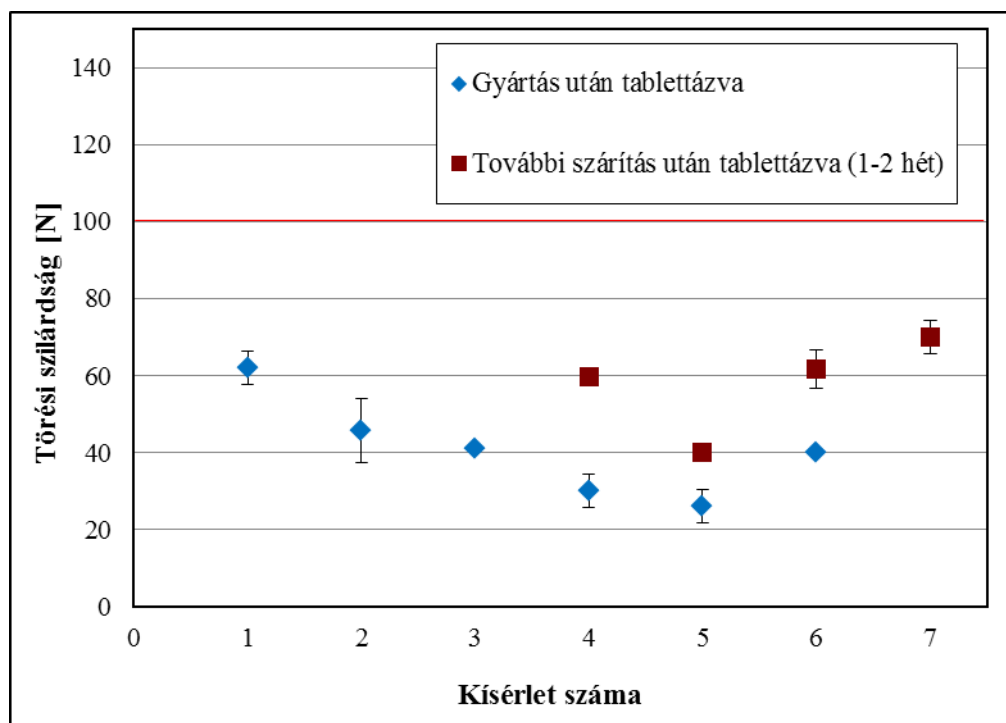
Először a visszaforgató elemnek az átlagos tartózkodási időt növelő hatását vizsgáltam. Ezt a feltételezést sikerrel bizonyítottam, egyértelműen megfigyelhető az 24. ábrán, hogy a visszaforgató elem alkalmazásával a tartózkodási idő közel kétszeresére növekedett.



24. ábra: A visszaforgató elem hatása a tartózkodási időre

Ennél még fontosabbnak tartottam a visszaforgató elemek hatásának vizsgálatát a granulátumok minőségére, az előállított tabletták törési szilárdságára, ezért erre számos mérést végeztem. A 13/a csigakonfiguráció mellett természetesen más hőmérsékletek voltak ideálisak a granuláláshoz, így a korábbiaktól eltérő beállításokat is vizsgáltam. Például alacsonyabb hőmérsékleteken a visszaforgató elem okozta nyomásnövekedés és intenzívebb gyúrás hiányában nem történt meg a porszemcsék aggregációja, nem valósult meg granulálás, ezért több mérést végeztem a korábbiaknál nagyobb granulálási hőmérsékletek mellett. Ezeknél a kísérleteknél a folyamatos szárító működését is teszteltem, azonban ennek pontos beállítására még nem törekedtem, hanem a folyamatot a legtöbb esetben szakaszos szárítással is kiegészítettem, hogy a megfelelő szárítást biztosíthassak. Az előállított tabletták törési szilárdságait a hozzájuk tartozó gyártási beállításokkal a 25. ábra és 3. táblázat tartalmazza. (A folyamatos szárítót az összes kísérlet során 40°C-on

működtettem 120 l/perc levegőárammal és 50 Hz frekvenciájú vibrációval, az őrlést pedig továbbra is az oszcillációs őrlővel végeztem 0,8 mm lyukátmérőjű szitabetéttel.)



25. ábra: A tabletták törési szilárdságának alakulása visszaforgató elem alkalmazása nélkül (a 13/a csigakonfiguráció alkalmazásával)

3. táblázat: Visszaforgató elem nélküli (13/a) csigakonfigurációval elvégzett kísérletek (25. ábra)

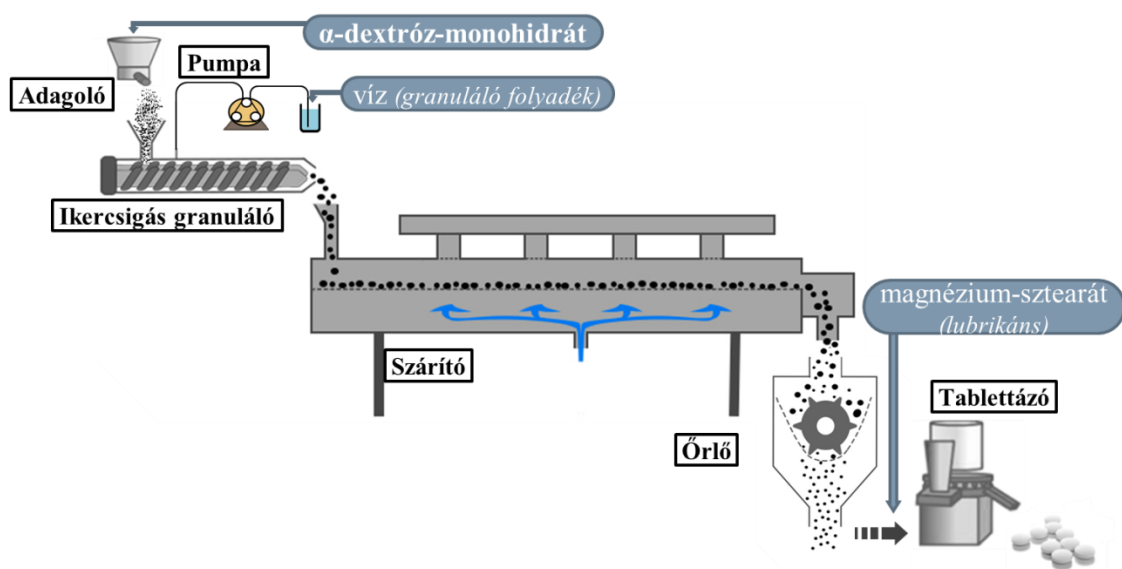
Kísérlet száma	Beállítások			Tablettál törési szilárdsága	
	T(granulálás) [°C]	Granuláló forgási sebessége [rpm]	Dextróz adagolási sebessége [kg/h]	Tablettázás közvetlenül őrlés után [N]	Tablettázás további szárítás (1-2 hét) után [N]
1	60	50	1	62,0 ± 4,2	
2	65	75	1	45,7 ± 8,3	
3	65	200	2	41,0 ± 0,0	
4	65	100	1	30,0 ± 4,2	59,5 ± 0,7
5	65	50	1	26,0 ± 4,2	40 ± 0,0
6	80	50	1	40,0 ± 0,0	61,5 ± 4,9
7	75	50	1		70,0 ± 4,4

Bár igen széles tartományban változtattam a folyamatparamétereket, az őrlött granulátumokból előállított tabletták törési szilárdsága nagyon alacsony volt, meg sem közelítette az elvárt tartományt, amit a 13/b csigakonfigurációval (a visszaforgató elem alkalmazásával) sikerült elérni.

Ezért a későbbiekben ez utóbbi csigakonfigurációt alkalmaztam minden esetben, hogy érvényesüljön a visszaforgató elem hatása. Bár a kísérletek sikertelenek voltak, látható belőlük, hogy a folyamatos szárító 40°C-on még nem tudta megfelelő mértékben megszáritani a granulátumokat, tulajdonságaikon további – immár szakaszos – szárítással javítani lehetett. Ennél a csigakonfigurációnál nem volt értelme ezt jobban megvizsgálni (hiszen itt a további szakaszos szárítással sem tudtam jó eredményeket elérni), de a tapasztalat a későbbi kísérletek során értékesnek bizonyult.

6.3 Kísérletek az összeállított folyamatos rendszerrel

A szakaszos szárítással elvégzett kísérletek után összeállítottam a folyamatos rendszert, melyet a továbbiakban együtt, összekötve működtettem. Az összekötött rendszer – mely kiegészült a tablettázás folyamatával – sematikus képe a 26. ábrán látható. A folyamatos rendszer tartalmazta az ikercsigás adagolót a dextróz adagolásához, a perisztaltikus pumpát a víz (granuláló folyadék) adagolásához, az ikercsigás granuláló berendezést, a folyamatos szárító berendezést és az őrlőt. A rendszer működését – ahogy az előzetes kísérletek során megállapíthattuk – legnagyobb mértékben a granuláló berendezés hőmérséklete, valamint a szárítás befolyásolta.

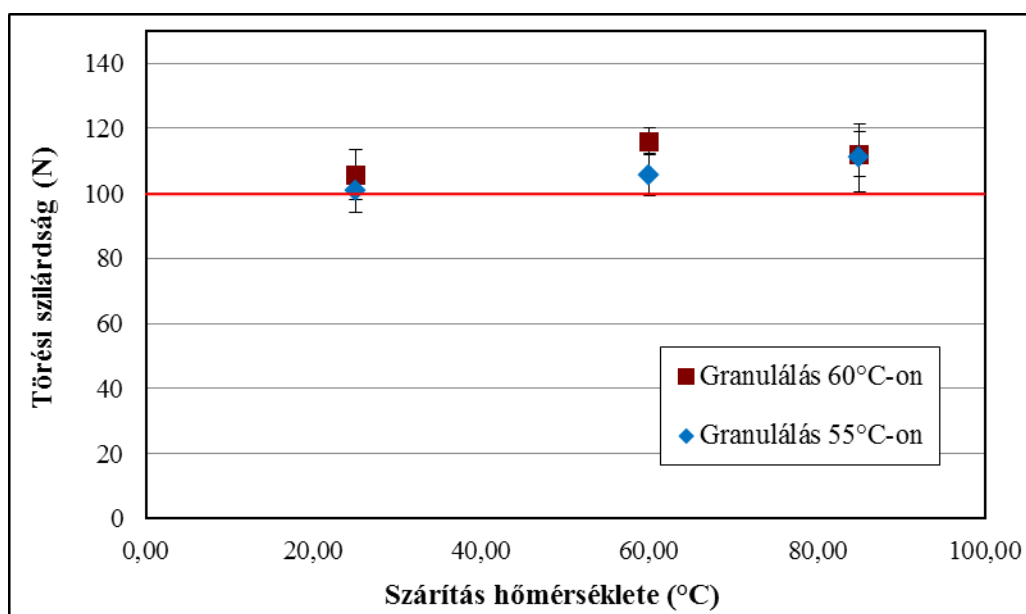


26. ábra: A folyamatos granulálásra használt rendszer

A visszaforgató elem nélkül végzett kísérletek azt mutatták, hogy a folyamatos szárító berendezés 40°C-os hőmérsékleten nem tudta a granulátumokat megfelelő mértékben

megszárítani. Azonban ezt a megfelelő csigakonfigurációval, az összekötött rendszerrel is ellenőrizni akartam. Ez azért is volt különösen fontos, mert itt az összekötött rendszerrel már jobban kontrollálható volt a szárítóba érkező anyagáram, ami egyenletesebb szárítási viszonyokat biztosított. A granulátumok szárításán javítani csak a szárító levegő hőmérsékletének emelésével tudtam, mivel a szárító levegő légáramát már jelentősen nem lehetett növelni, alacsonyabb vibrációs intenzitás mellett (ami kisebb szállítási sebességet és így hosszabb tartózkodási időt jelentett volna) nem valósult meg megfelelő anyagszállítás.

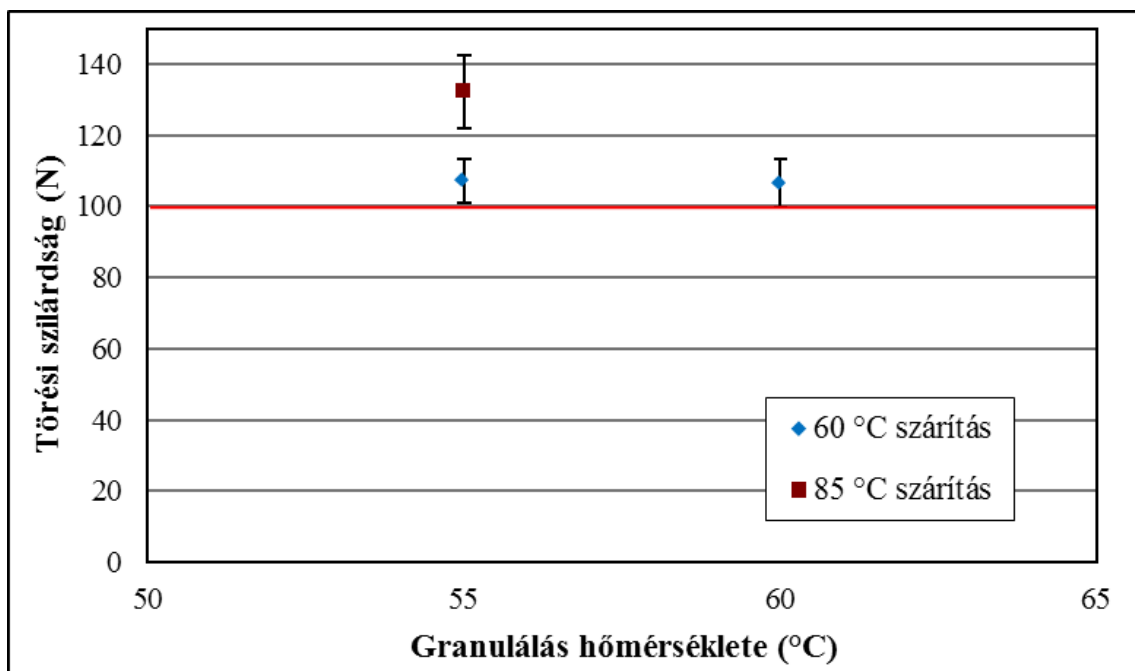
Így a következő kísérletek során a szárító levegő hőmérsékletét változtattam. Méréseket végeztem 25, 60 és 85°C-os levegő hőmérséklet mellett. Eközben a szilárd anyag adagolását 1 kg/h-ra, a granuláló fordulatszámát 100 rpm-re állítottam, és kísérleteket végeztem mind 55 mind 60°C granulálási hőmérséklet mellett. A kapott anyag a magasabb szárítási hőmérsékletek alkalmazása után is túl nedves volt tablettázáshoz, aminek az lehetett az oka, hogy egymás után végeztem a méréseket, és a 25°C-on szárított anyag benedvesítette a folyamatos őrlőt, így befolyásolta a későbbi granulátumok tulajdonságait is. Ezért ezt a kísérletet megismételtem, azonban ebből a kísérletből is sok információt kaptam a rendszerről. Jól látható, hogy a 25°C-os szárítás valóban nem elegendő, valamint az is, hogy a rendszer igen érzékeny a zavarásokra. Továbbá az így előállított porkeverékeket egy nap szakaszos, szobahőmérsékletű szárítás után ismét tablettáztam, melynek eredményei a 27. ábrán láthatók.



27. ábra: A granulálási és a szárítási hőmérséklet hatása a törési szilárdságra, egy nap további szárítás utáni tablettázás esetén

A 27. ábrán egyértelműen látszik, hogy minden esetben jó eredményeket értem el, a granulálás ezen beállításai valóban megfelelőnek látszanak, továbbá a kísérletek elvégzése során tapasztaltam, hogy a magasabb szárítási hőmérsékletek alkalmazása sem jelent gondot, nem olvad meg az anyag. Tehát csak a folyamatos szárítás működésén kellett javítanom.

Ezt az újabb kísérleteknél – immár nem vizsgálva a 25°C-os szárítást – sikerrel megvalósítottam, valóban sikerült azonnal tablettázható porkeveréket előállítanom. Ehhez a szilárd anyag adagolását 1 kg/h-ra, a granuláló fordulatszámát 100 rpm-re állítottam, a granulálás hőmérsékletét pedig továbbra is 55 és 60°C-ra. Már 60°C-os szárítás esetén sikerült kellő mértékben megszárítani az anyagot, azonnal tablettázható volt. 55°C-os granulálásnál kísérletet végeztem magasabb hőmérsékletű, 85°C-os szárítással is, ami még tovább növelte az anyag törési szilárdságát – bár ezeknél a beállításoknál már a 60°C-os szárítás is elegendőnek bizonyult (28. ábra).



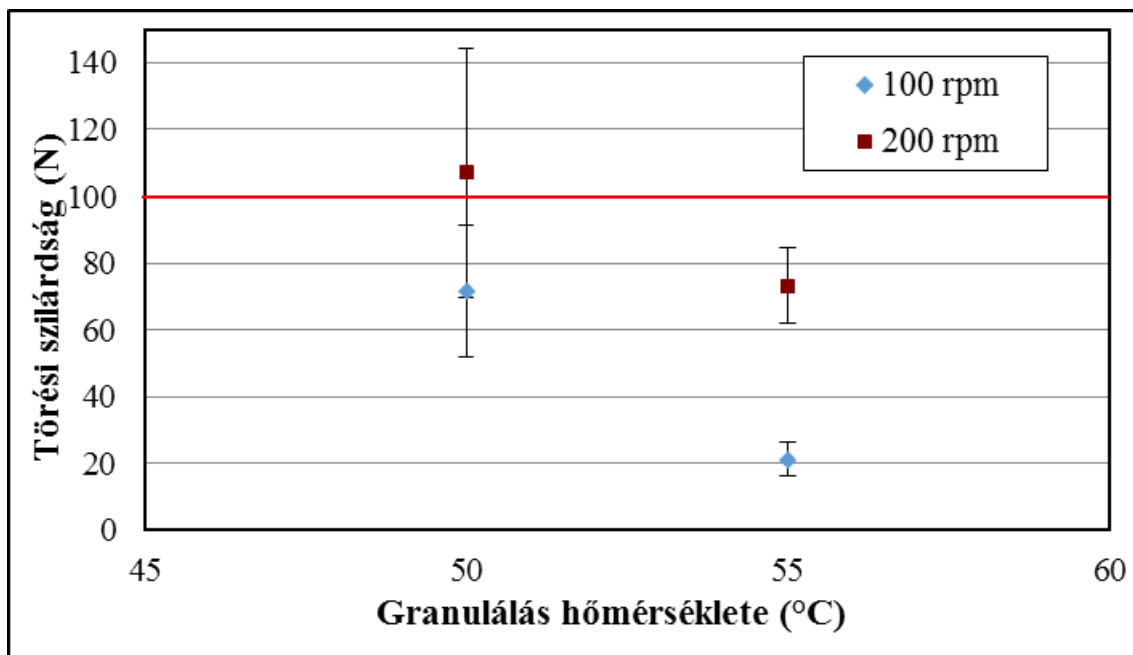
28. ábra: A granulálási és szárítási hőmérséklet hatása a törési szilárdságra

Ahogy a 28. ábrán is látható, sikerült a tabletták törési szilárdságait megfelelő mértékben javítanom.

6.4 Kísérletek a nedves dextróz adagolásával

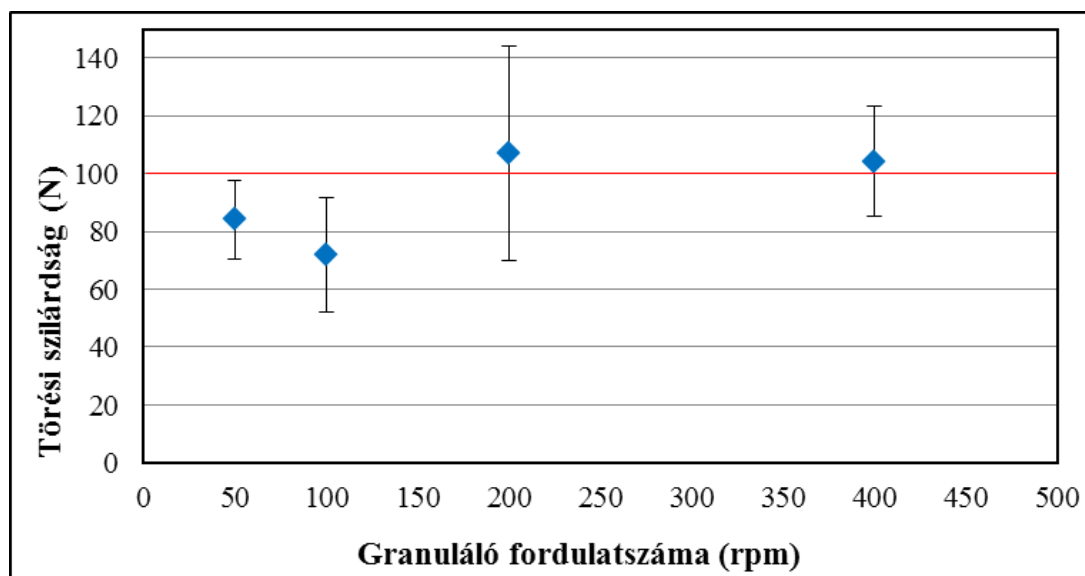
Miután tanulmányoztam a folyamatot és sikerrel javítottam az anyag tablettázhatóságát nedves granulálás segítségével, az volt a célom, hogy a rendszeremet még közelebb hozzam az ipari alkalmazhatósághoz. Ahogy már korábban kifejtettem, a dextróz ipari előállításának egyik utolsó részfolyamata egy centrifugálási lépés. Ezzel a kapott dextróz-monohidrátot 14 w/w% víztartalomig szárítják, mely víznek csak egy része a nedvességtartalom – a nem kötött víz – egy másik része kötött formában, kristályvízként van jelen (ez utóbbi 9 w/w%-nak felel meg). Az iparban ezt egy újabb szárítási lépés követi, mellyel a nem kötött vizet teljes mértékben eltávolítják, hogy száraz, kristályos dextróz-monohidrátot állíthassanak elő, mely azonban rosszul tablettázható. Ez utóbbi lépés helyettesíthető a fent bemutatott rendszerrel, ennek modellezésére adtam 6% vizet a rendszeremhez. A korábbi kísérletek során ezt a vizet (granuláló folyadékot) a dextróztól külön adtam a rendszerhez, azonban a pontosabb közelítés érdekében olyan kísérleteket is végeztem, ahol már nedvesen adagoltam a granulálóba a dextróz-monohidrátot.

Ezekhez a kísérletekhez 6% vízzel kevertem össze a száraz dextróz monohidrátot, majd manuálisan adagoltam a granuláló garatába. Bár az L/S arány változatlan volt a kísérletek során, az adagolási sebesség ezzel a módszerrel jóval ingadozóbb volt. A kísérletekhez az adagolás tömegáramát 1 kg/h-nak próbáltam beállítani, azonban utólag visszaszámolva kiderült, hogy az átlagos tömegáram ennél valamivel kevesebb, csak 0,75 kg/h volt. Ez az ingadozás okozhatta, hogy a korábban jól működő beállítások – 100 rpm csigasebesség, 55 és 60°C granulálási hőmérséklet, 60 és 85°C szárítási hőmérséklet (lásd 28. ábra) – mellett nem tudtam jó eredményeket elérni. 60°C-on nagyobb, olvadtabb granulátumok keletkeztek, melyek közepe nem tudott megszáradni a folyamatos szárítóban, így az anyag nem volt azonnal tablettázható. 55°C-on ez a jelenség nem volt ennyire jelentős, különösen magasabb (85°C) szárítási hőmérséklet mellett. Azonban – bár tablettázható volt az anyag – a törési szilárdsága jóval a kijelölt határ alatt volt. Ennek megoldására tovább csökkentettem a hőmérsékletet, valamint emeltem a granuláló fordulatszámát. Kísérleteket végeztem 0,75 kg/h adagolási sebesség és 85°C-os szárítási hőmérséklet mellett, vizsgálva mind a granulálási hőmérséklet (55 és 50°C), mind a granuláló fordulatszámának (100 és 200 rpm) hatását a törési szilárdságra. Ezek eredménye a 29. ábrán látható. Megfigyelhető, hogy mind a fordulatszám növelése, mind a granulálási hőmérséklet csökkentése egyértelműen pozitívan hatott a tablettázhatóságra, növelve a tabletták törési szilárdságát.



29. ábra: A granulálási hőmérséklet és a granuláló fordulatszámának hatása a törési szilárdságra

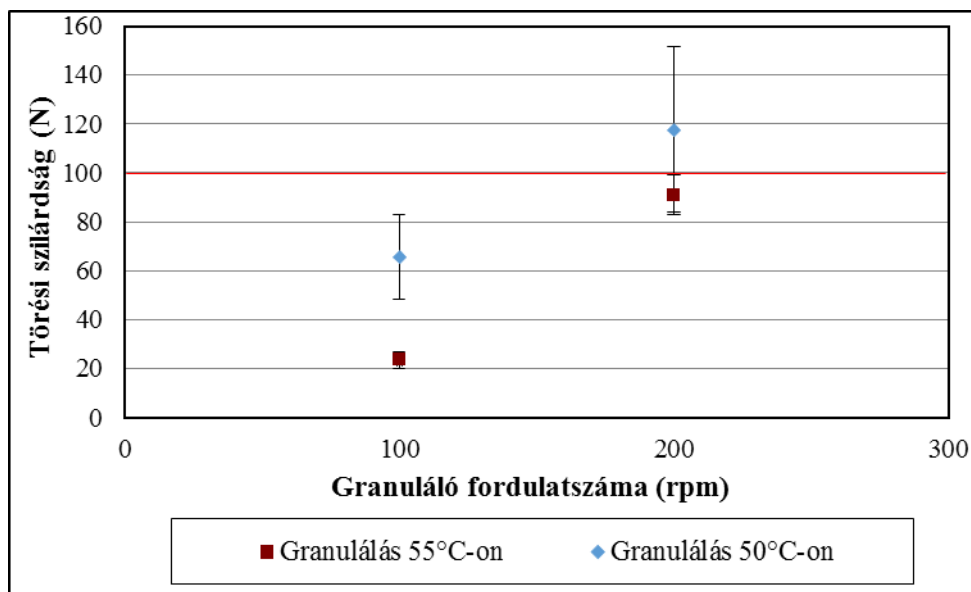
A granuláló hőmérsékletét ennél tovább nem tudtam csökkenteni, mivel alacsonyabb hőmérsékleteken nem valósult meg a granulálás, a továbbra is finom por formában jelen lévő dextrózt nem bírta elszállítani a vibrációs szárító. A granuláló fordulatszámának hatását azonban tovább vizsgáltam, kísérleteket végeztem (50°C granulálási hőmérséklet mellett) 50, 100, 200 és 400 rpm fordulatszámú granulálás mellett. Ennek eredményeit a 30. ábra tartalmazza.



30. ábra: A granuláló fordulatszámának hatása a törési szilárdságra

A 30. ábrán jól látszik, hogy a nagyobb, 200 rpm vagy nagyobb fordulatszámok hatnak előnyösebben a granulátumok tulajdonságaira, de a 200 rpm melletti granuláláshoz képest a 400 rpm alkalmazása már nem növeli tovább a törési szilárdságot.

A következőkben egy magasabb (3 kg/h) adagolási sebesség mellett is végeztem méréseket. Ezek során – az előző tapasztalatok alapján – a szárító hőmérsékletét 85°C-nak, a granuláló hőmérsékletét 50 és 55°C-nak, fordulatszámát pedig 100 és 200 rpm-nek állítottam be. Ezek eredménye a 31. ábrán látható, melyen az előző kísérletekhez hasonló trend rajzolódik ki: a magasabb fordulatszám és alacsonyabb granulálási hőmérséklet egyaránt növeli az előállított tabletták törési szilárdságát.

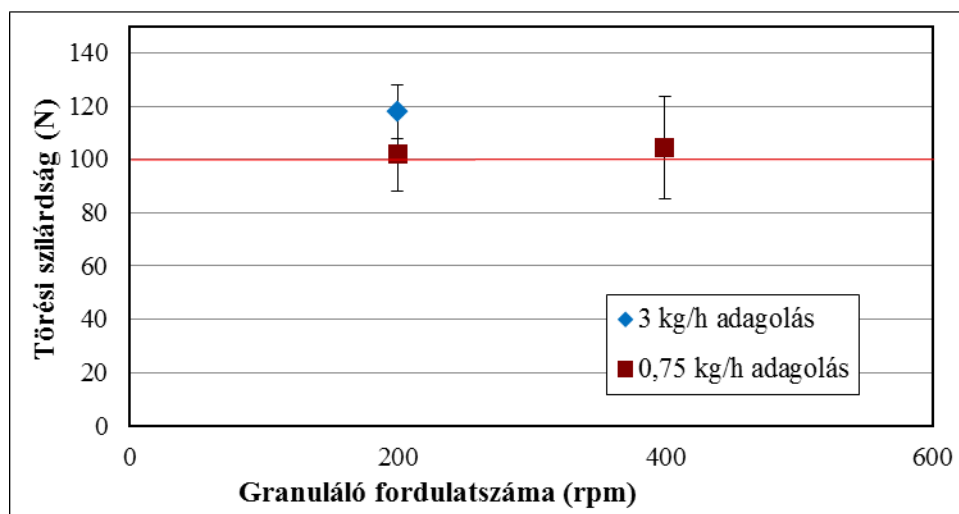


31. ábra: A granulálási hőmérséklet és a granuláló fordulatszámának hatása a törési szilárdságra

Végül a 4. táblázatban és 32. ábrán összefoglaltam azokat a gyártási beállításokat, mely mellett az törési szilárdság megfelelő volt.

4. táblázat: A jól tablettázható anyag előállítása során alkalmazott gyártási beállítások

Gyártási beállítások				Tabletta törési szilárdsága [N]
T(granulálás) [°C]	Granuláló fordulatszáma [rpm]	Dextróz adagolási sebessége [kg/l]	T(száritás) [°C]	
50	200	3	85	129±10,0
50	200	0,75	85	102±14,3
50	400	0,75	85	104±19,2



32. ábra: A jól tablettázható anyagok törési szilárdságai

Jól látható, hogy – bár a szórások nagyobbak, mint mikor a granuláló folyadékot és a szilárd dextrózt külön adagolókkal, és nem manuálisan adtam a granulálóba – megfelelő tulajdonságokkal rendelkező, jól tablettázható anyagot tudtam létrehozni.

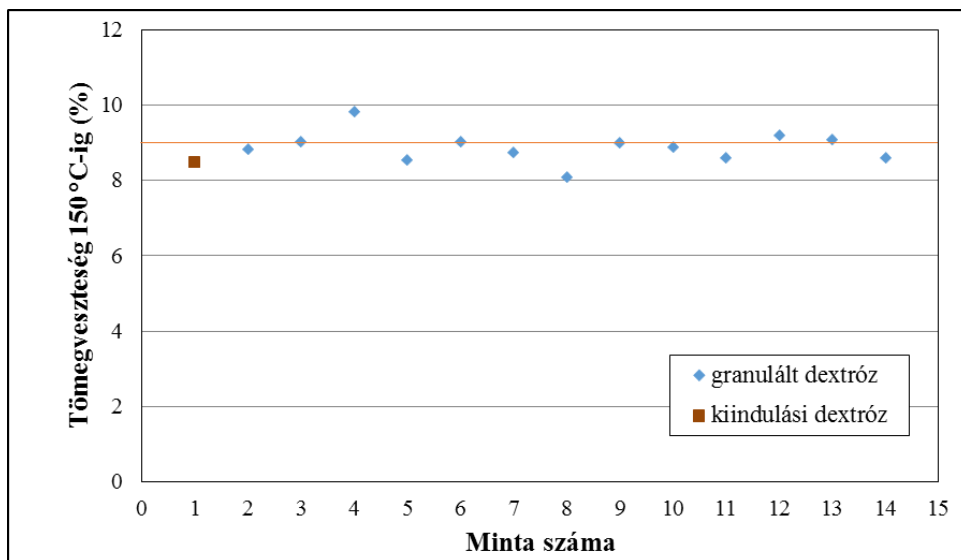
6.5 További analitikai vizsgálatok

Bár fő célomat, a tablettázhatóság javítását sikerült megvalósítanom, a folyamat mélyebb megértéséhez további analitikai vizsgálatokat is elvégeztem.

6.5.1 Termogravimetrikus analízis

A minták nedvességtartalmának vizsgálatára termogravimetrikus analízist használtam, mellyel több különböző mintát vizsgáltam. A felvett termogrammokon jól látható, hogy alacsonyabb hőmérsékletű (50°C alatti) hevítés hatására nem történt tömegváltozás, ami azt mutatja, hogy nem volt a felületen kötött víz, azonban további (150°C-ig történő) melegítés hatására minden esetben 9% körüli tömegváltozást tapasztaltam. Ez pont a monohidrát forma kristályvíz tartalmának felel

meg, ami azt mutatja, hogy továbbra is ez a kristályforma volt jellemző az előállított granulátumokra, nem az anhidrát forma. A teljes tömegveszteséget (nedvességtartalmat) az egyes minták esetén a 33. ábrán, a hozzájuk tartozó gyártási beállításokat (és mért törési szilárdságokat) az 5. táblázatban foglaltam össze.



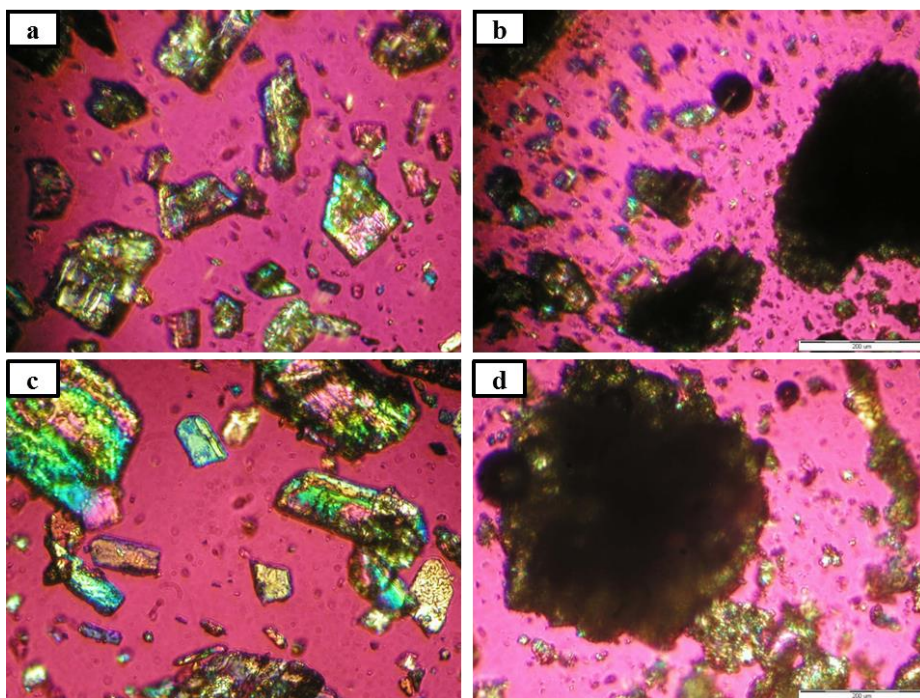
33. ábra: A vizsgált minták nedvességtartalma

5. táblázat: A vizsgált minták gyártási beállításai

Minta száma	Granuláló folyadék (víz) hozzáadása a rendszerhez	Gyártási beállítások			
		T(granulálás) [°C]	Granuláló fordulatszáma [rpm]	Tömegáram (száraz vagy 6% vízzel nedvesített dextróz) [kg/h]	T(száritás) [°C]
1	KRISTÁLYOS DEXTRÓZ REFERENCIA				
2	előre	50	100	3	60
3	előre	50	100	3	60
4	előre	50	100	3	85
5	előre	50	200	3	85
6	előre	50	200	3	60
7	előre	50	200	3	85
8	előre	50	200	3	85
9	granulálás során	60	100	1	60
10	granulálás során	55	100	1	szakaszos szárítás (szobahőmérséklet)
11	granulálás során	60	100	1	szakaszos szárítás (szobahőmérséklet)
12	granulálás során	60	100	2	szakaszos szárítás (szobahőmérséklet)
13	granulálás során	55	100	1	szakaszos szárítás (szobahőmérséklet)
14	granulálás során	60	100	1	szakaszos szárítás (szobahőmérséklet)

6.5.2 A granulátumok morfológiájának és szemcseméret-eloszlásának vizsgálata

A granulátumok kristályszerkezetének és morfológiájának vizsgálatát polarizációs optikai mikroszkóppal kezdtem. A 34. ábrán a kiindulási α -dextróz-monohidrát képét hasonlítottam össze egy – a bemutatott rendszerrel – granulált és már jól tablettázható minta képével.

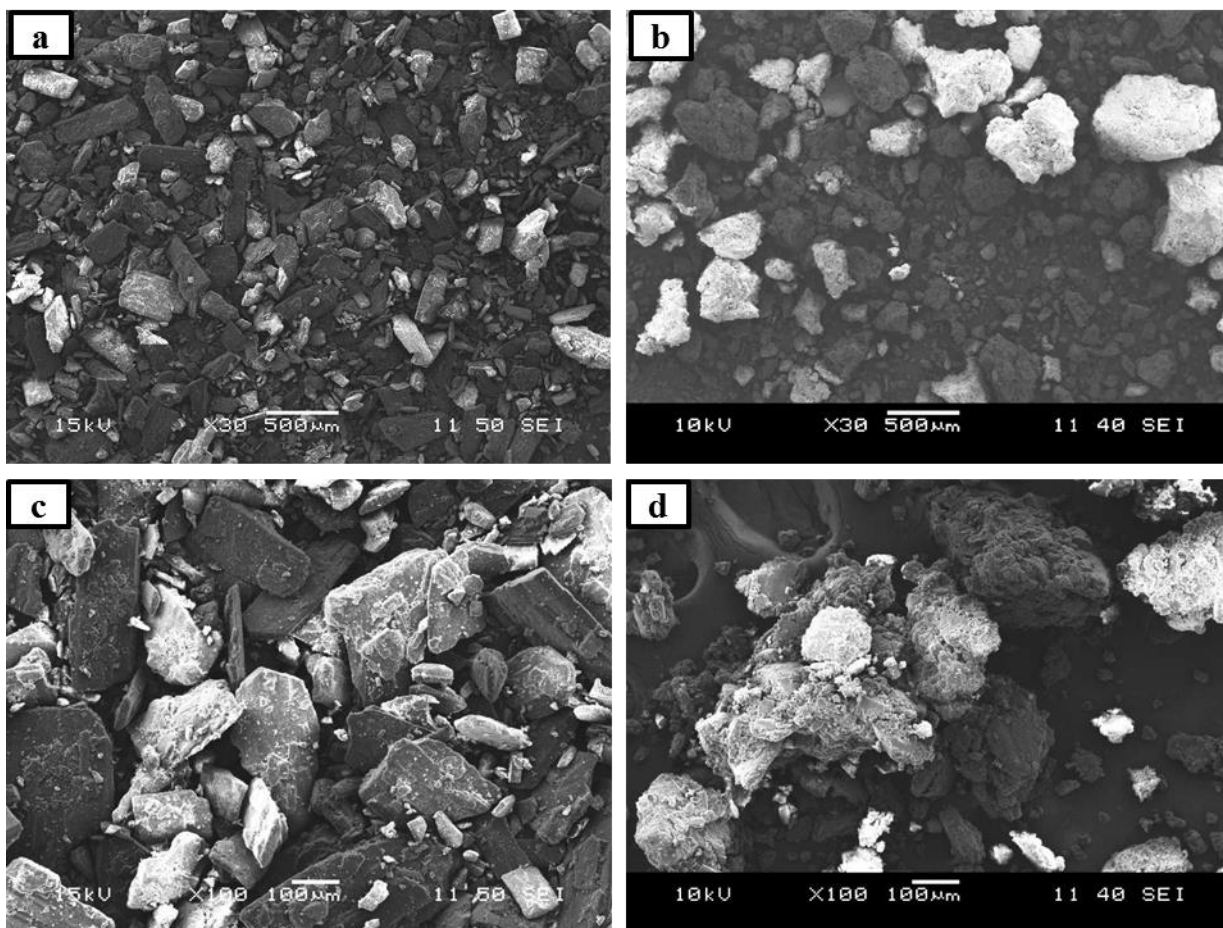


34. ábra: Polarizációs mikroszkóppal felvett képek

(a) a kiindulási dextróz 4-szeres nagyításban; (b) az őrölt és granulált dextróz 4-szeres nagyításban; (c) a kiindulási dextróz 6,3-szoros nagyításban; (d) az őrölt és granulált dextróz 6,3-szoros nagyításban

Látható, hogy az anyag alapvetően kristályos formában maradt, azonban a kiindulási hosszú kristályszemcsék eltöredezték, nagyobb agglomerátumokká álltak össze, melyeket vastagságuk miatt nem tudott átvilágítani a mikroszkóp.

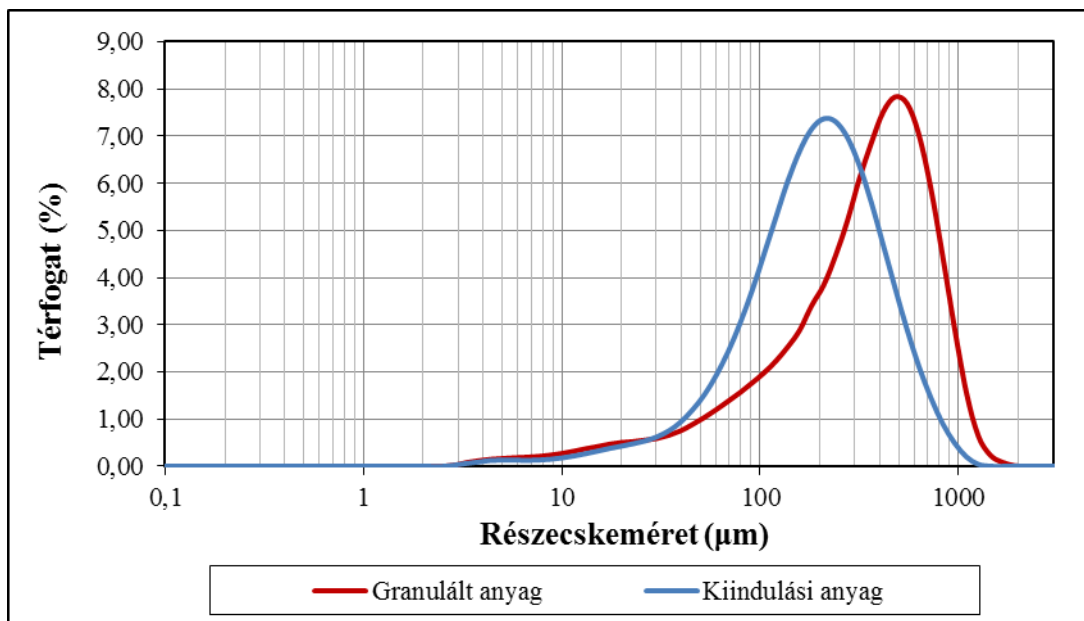
Ennek további igazolására felvettem az anyag pásztázó elektronmikroszkópos képét is (35. ábra), ahol ugyanez vehető észre. A szabályos hosszú kristályszemcsék helyett nagyobb agglomerátumok jelennek meg.



35. ábra: Pásztázó elektronmikroszkóppal felvett képek

**(a) a kiindulási dextróz 30-szoros nagyításban; (b) az őrölt és granulált dextróz 30-szoros nagyításban;
(c) kiindulási dextróz 100-szoros nagyításban; (d) őrölt és granulált dextróz 100-szoros nagyításban**

Emellett a 37. ábrán az is megfigyelhető, hogy a granulált anyag már szemmel láthatóan kevesebbet tartalmaz a finom, kis szemcseméretű frakcióból. Ezt azonban nem lehet egyértelműen a mikroszkópos képből megállapítani, bizonyítására megmértem az anyag lézerdiffrakciós szemcseméret-eloszlását is, mely során több granulált anyagot megvizsgálva hasonló eredményeket kaptam. A 38. ábrán ezek közül az egyik granulált anyag szemcseméret-eloszlását hasonlítottam össze a kiindulási anyaggal, a jellemző szemcseméret-eloszlásokat pedig a 6. táblázatban gyűjtöttem össze.



36. ábra: A kiindulási és granulált dextróz szemcseméret-eloszlásának összehasonlítása

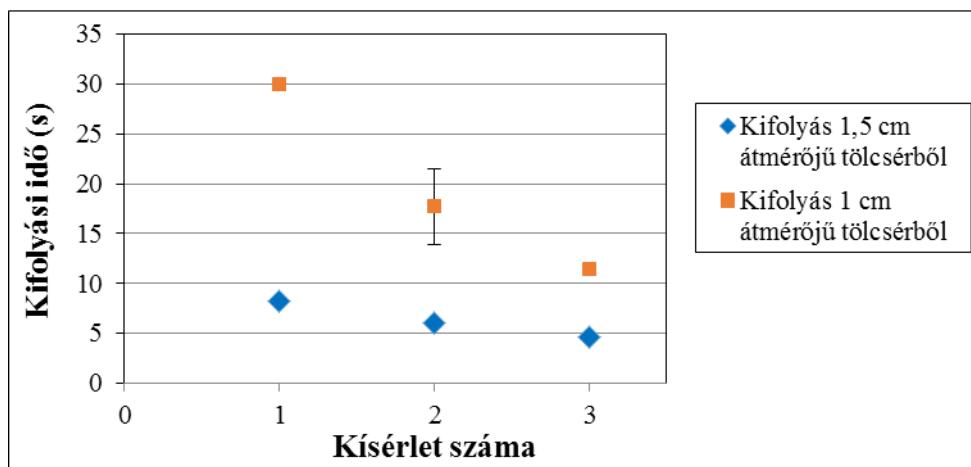
6. táblázat: A kiindulási és granulált dextróz szemcseméret eloszlásának összehasonlítása

	Kiindulási anyag	Granulált anyag
d(0,1) [µm]	65,6 ± 2,7	69,8 ± 7,9
d(0,5) [µm]	210,0 ± 4,1	385,2 ± 26,7
d(0,9) [µm]	513,9 ± 43,1	836,5 ± 76,5

Jól látható, hogy az átlagos szemcseméret jelentősen megnőtt a granulálás során, valamint az apró szemcsés (100 µm alatti) frakció mennyisége is jelentősen lecsökkent.

6.5.3 Porfolyási tulajdonságok vizsgálata

A tablettázás mellett a másik fontos szempont az őrölt granulált anyag porfolyási tulajdonságainak vizsgálata volt, ami természetesen szorosan összefügg a tablettázhatósággal. Ehhez kifolyási vizsgálatokat végeztem el, először 1 cm, majd – miután a kezeletlen dextróz a tölcsérben boltozódott, és csak erős ütögetés, agitálás hatására folyt ki belőle – 1,5 cm lyukátmérőjű tölcsér használatával. A vizsgálatokhoz 100-100 grammot mértem ki a kiindulási, kezeletlen kristályos dextróz-monohidrátból, valamint két különböző beállításokkal granulált – és így különböző tablettázhatósággal jellemezhető anyagból. A mérések eredményei a 39. ábrán és 7. táblázatban találhatók, a granulált minták gyártási paramétereivel.



37. ábra: A kiindulási és granulált dextróz (7. táblázat) kifolyási idejének összehasonlítása

7. táblázat: A kiindulási és granulált dextróz kifolyási idejének összehasonlítása

Minta száma	Gyártási beállítások				Tabletta törési szilárdsága [N]	Kifolyási idő (1 cm átmérőjű tölcserből) [s]	Kifolyási idő (1,5 cm átmérőjű tölcserből) [s]
	T(granulálás) [°C]	Granuláló fordulatszáma [rpm]	Tömegáram (dextróz + 6% víz) [kg/h]	T(száritó) [°C]			
1	KRISTÁLYOS DEXZTÓZ-MONOHIDRÁT				40	30 (csak agitálva)	8,2 ± 0,2
2	50	100	~3	85	66 ± 17,2	17,7 ± 3,8	6 ± 0,0
3	50	200	~3	85	129 ± 10,0	11,5 ± 0,2	4,6 ± 0,1

A 39. ábrán és 7. táblázatban összefüggés figyelhető meg az anyagok porfolyási tulajdonságai (kifolyási idői) és a belőlük előállított tabletták törési szilárdságai között. Ez megfelelt annak, amit a szemcseméret-eloszlás elemzése után vártam, hiszen a finom, apró frakció csökkenése jellemzően javítja a porok folyási tulajdonságait. Jól látható, hogy granulálás hatására a kifolyási idő csökkent, az anyag préselhetősége mellett a részecskék gördülékenysége is javult, porfolyási tulajdonságai előnyösen változtak. A 2. és 3. kísérlet során összefüggés figyelhető meg a porfolyási tulajdonságok és az anyag tablettázhatósága között, a 3. kísérlet során a porfolyási tulajdonságokkal együtt a tabletták törési szilárdsága is nőtt a 2. kísérlethez képest. Ennek oka feltehetően az, hogy a granulálás jobban végbement a 3. kísérlet során, és a „granuláltság” növekedésével a hosszúak kristályszemcsék jobban eltűnnek, ami egyszerre javítja a gördülékenységet és a préselhetőséget egyaránt.

7 Összefoglalás

A rosszul tablettázható anyagok tulajdonságainak javítása nagy kihívást jelent mind a gyógyszeriparban, mind az élelmiszeriparban. Ennek megoldására kiválóan alkalmas a folyamatos nedves granulálás, mely egy folyamatos technológia, így jelentősége kiemelt a folyamatos eljárások felé egyre jobban eltolódó vegyiparban. A folyamatos technológiák elterjedése töretlen a vegyipar szinte összes területén, azonban hatékony ipari alkalmazásukhoz elengedhetetlen az adott feladatra megfelelő eljárások fejlesztése, és az optimális gyártási paraméterek megtalálása. A technológia segítségével számos anyag alkalmazási területe bővíthető, köztük α -dextróz-monohidráte is, mely egy elterjedt – de rosszul tablettázható – élelmiszer- és gyógyszeripari segédanyag.

TDK dolgozatom célja egy ikercsigás nedves granuláláson alapuló teljesen folyamatos és integrált feldolgozási technológia megalkotása volt, mellyel az α -dextróz-monohidrát tablettázható formára hozható úgy, hogy a technológia akár közvetlenül is beilleszthető legyen a kristályos dextróz előállítására jelenleg elterjedten használt gyártósorba.

Munkám során vizsgáltam a folyamatos ikercsigás nedves granulálást, amihez hozzákapcsoltam egy folyamatos szárító és őrlőberendezést, majd az egész rendszert összekötve, egyszerre működtettem. Vizsgáltam a rendszer működését, különös figyelmet fordítva a folyamat kritikus paramétereire, melyek döntően befolyásolják az előállított por tablettázhatóságát. Részletesen elemeztem a granulálást, vizsgáltam az ikercsigás berendezés csigakonfigurációjának, fordulatszámának, granulálási hőmérsékletének, valamint a dextróz adagolási sebességének a hatását. Emellett figyelmet fordítottam egy másik fontos részlépés, a folyamatos szárítás működésére, igyekezve megtalálni a teljes rendszer optimális beállításait. Fő célom az anyag tablettázhatóságának javítása volt, ezért elsősorban erre koncentráltam, de további analitikai vizsgálatokat is elvégeztem, mint az előállított anyag porfolyási tulajdonságainak, nedvességtartalmának, morfológiájának és szemcseméret-eloszlásának vizsgálata.

Munkám során jelentős mértékben javítottam az anyag porfolyási tulajdonságait, valamint préselhetőségét, így tablettázható formára hozva a dextrózt. Ezt megvalósítottam a szilárd dextróz és a granuláló folyadék külön adagolókkal történő, valamint az előnedvesített anyag együttes adagolása során is.

Számos tervem van a téma továbbvitelére. Kísérlettervek kidolgozásával szeretném még részletesebben vizsgálni a folyamat működését, az egyes folyamatparaméterek egymásra és a termék minőségére gyakorolt hatását. Továbbá in-line analitikát is szeretnék kapcsolni a rendszerhez, hiszen a folyamatos rendszerek remekül kiegészítők különféle folyamatfelügyelő- és analizáló (angolul „Process Analyzing Technologies”, vagy „PAT”) rendszerek alkalmazásával. Elsősorban az előállított por nedvességtartalmát szeretném mérni közeli infravörös (NIR) spektroszkópiával – ehhez már megkezdtem a méréseket – továbbá érdemesnek találnám nyomon követni a szemcseméret-eloszlás időbeni alakulását is in-line szemcseméret elemző kamerával. Végül Raman spektroszkópiát is tervezek alkalmazni a különböző kristályformák megkülönböztetésére.

8 Irodalomjegyzék

1. Nagy et al. *Continuous Pharmaceutical Processing*. (2020).
2. Fonyó-Fábry: Vegyipari művelettani alapismeretek. ISBN 963 18 9040 6, Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 1998.
3. Rogers, L. & Jensen, K. F. Continuous manufacturing-the Green Chemistry promise? *Green Chem.* **21**, 3481–3498 (2019).
4. Domokos, A. és mtsai. End-to-end continuous manufacturing of conventional compressed tablets: From flow synthesis to tableting through integrated crystallization and filtration. *Int. J. Pharm.* **581**, 119297 (2020).
5. Skoglund, T. & Dejmeek, P. Fuzzy traceability: A process simulation derived extension of the traceability concept in continuous food processing. *Food Bioprod. Process.* **85**, 354–359 (2007).
6. Mascia, S. és mtsai. End-to-end continuous manufacturing of pharmaceuticals: Integrated synthesis, purification, and final dosage formation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **52**, 12359–12363 (2013).
7. Challener, C. A. Steps Closer to the Adoption of Continuous Processing. *Pharm. Technol.* **40**, 30–31 (2016).

8. FDA Approves Tablet Production on Janssen Continuous Manufacturing Line. *Pharm. Technol.* (2016).
9. Vertex Receives FDA Approval for Continuously Manufactured Drug Product. *Pharmaceutical Technology*.
10. Hu, C. és mtsai. Continuous Reactive Crystallization of an API in PFR-CSTR Cascade with In-line PATs. *React. Chem. Eng.* (2020) doi:10.1039/d0re00216j.
11. Plumb, K. Continuous processing in the pharmaceutical industry: Changing the mind set. *Chem. Eng. Res. Des.* **83**, 730–738 (2005).
12. Korhonen, O. Continuous pharmaceutical manufacturing. *Pharmaceutics* **12**, 1–2 (2020).
13. Nasr, M. M. és mtsai. Regulatory Perspectives on Continuous Pharmaceutical Manufacturing: Moving From Theory to Practice: September 26-27, 2016, International Symposium on the Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals. *J. Pharm. Sci.* **106**, 3199–3206 (2017).
14. Jannat, E. és mtsai. Granulation techniques & its updated modules. ~ 134 ~ *Pharma Innov. J.* **5**, 134–141 (2016).
15. Kleinebudde, P. Roll compaction/dry granulation: Pharmaceutical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **58**, 317–326 (2004).
16. Royce, A., Suryawanshi, J., Shah, U. & Vishnupad, K. Alternative granulation technique: Melt granulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **22**, 917–924 (1996).
17. Campisi, B., Vojnovic, D., Chicco, D. & Phan-Tan-Luu, R. Melt granulation in a high shear mixer: Optimization of mixture and process variables using a combined experimental design. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **48**, 59–70 (1999).
18. Tan, H. S., Salman, A. D. & Hounslow, M. J. Kinetics of fluidised bed melt granulation I: The effect of process variables. *Chem. Eng. Sci.* **61**, 1585–1601 (2006).
19. Van Melkebeke, B., Vermeulen, B., Vervaet, C. & Remon, J. P. Melt granulation using a twin-screw extruder: A case study. *Int. J. Pharm.* **326**, 89–93 (2006).

20. Kristensen, H. G. & Schaefer, T. A Review on Pharmaceutical Wet Granulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **33**, 37–45 (1987).
21. Saleh, K., Vialatte, L. & Guigon, P. Wet granulation in a batch high shear mixer. *Chem. Eng. Sci.* **60**, 3763–3775 (2005).
22. Srivastava, S. & Mishra, G. Fluid Bed Technology: Overview and Parameters for Process Selection. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Resaerch* **23**, 236–246 (2010).
23. Naveen, Y. & Agrawal, R. Pharmaceutical Processing – A Review on Wet Granulation Technology. *Int. J. Pharm. Front. Res.* **9**, 65–68 (2011).
24. Seem, T. C. és mtsai. Twin screw granulation - A literature review. *Powder Technol.* **276**, 89–102 (2015).
25. Gamlen, M. J. & Eardley, C. Continuous extrusion using a baker perkins MP50 (Multipurpose) extruder. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **12**, 1701–1713 (1986).
26. Lindberg, N. O., Tufvesson, C. & Olbjer, L. Extrusion of an effervescent granulation with a twin screw extruder, baker perkins MPF 50 d. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **13**, 1891–1913 (1987).
27. Lindberg, N. O., Tufvesson, C., Holm, P. & Olbjer, L. Extrusion of an effervescent granulation with a twin screw extruder, Baker Perkins MPF 50D. Influence on intragranular porosity and liquid saturation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **14**, 1791–1798 (1988).
28. Lindberg, N. O., Myrenas, M., Tufvesson, C. & Olbjer, L. Extrusion of an effervescent granulation with a twin screw extruder, Baker Perkins MPF 50D. Determination of mean residence time. **14**, 649–655 (1988).
29. Keleb, I. Continuous agglomeration pcesses using a twin screw extruder. (2004).
30. Vercruysse, J. és mtsai. Impact of screw configuration on the particle size distribution of granules produced by twin screw granulation. *Int. J. Pharm.* **479**, 171–180 (2015).
31. Portier, C. és mtsai. Continuous twin screw granulation: A complex interplay between formulation properties, process settings and screw design. *Int. J. Pharm.* **576**, 119004 (2020).
32. Lieberman, H. A., Lachmann, L. & Schwartz, J. B. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets.* Marcel Decker Inc. köt. 1 (1989).

33. Khan, A. B., Kingsley, T. & Caroline, P. Sublingual Tablets and the Benefits of the Sublingual Route of Administration. *J. Pharm. Res.* **16**, 257 (2017).
34. Virág, S. & Romána, Z. Site-specific drug delivery systems II. Buccal delivery systems. *Acta Pharm. Hung.* **77**, (2007).
35. Neeraj, M. S. Oral Dispersible Tablets: a Review. *World J. Pharm. Res.* **6**, 544–557 (2017).
36. Shaikh, R., Raj Singh, T., Garland, M., Woolfson, A. & Donnelly, R. Mucoadhesive drug delivery systems. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **3**, 89–100 (2011).
37. Dahiya, J., Jalwal, P. & Singh, B. Chewable Tablets: A Comprehensive Review. *Pharma Innov. J.* **2015** 4(5) 100-105 **4**, 100–105 (2015).
38. Purohit, T. J., Hanning, S. M. & Wu, Z. Advances in rectal drug delivery systems. *Pharm. Dev. Technol.* **23**, 942–952 (2018).
39. Choudhury, A., Das, S. & Kar, M. A review on novelty and potentiality of vaginal drug delivery. *Int. J. PharmTech Res.* **3**, 1033–1044 (2011).
40. Pscherer, M. Eccentric press. köt. 1 5–7 (2002).
41. Boeckx, J. & Vogeeler, J. Rotary tablet press and method of using and cleaning the press. köt. 2 (2004).
42. Gad, S. C. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes (2007). doi:10.1002/9780470259818.
43. Amidon, G. E., Meyer, P. J. & Mudie, D. M. Particle, powder, and compact characterization. Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition (Elsevier Inc., 2017). doi:10.1016/B978-0-12-802447-8.00010-8.
44. Kumar, S., Gokhale, R. & Burgess, D. J. Sugars as bulking agents to prevent nano-crystal aggregation during spray or freeze-drying. *Int. J. Pharm.* **471**, 303–311 (2014).
45. Vasantrao Patil, S., Laxman Ghatage, S., Shankar Navale, S. & Kadar Mujawar, N. Natural binders in tablet formulation. *Int. J. PharmTech Res.* **6**, 1070–1073 (2014).

46. Hadinugroho, W., Martodihardjo, S., Fudholi, A. & Riyanto, S. Evaluation of Polymers as Binder on Coprocess of Tablet. *Int. J. ChemTech Res.* **10**, 46–51 (2017).
47. Gissinger, D. & Stamm, A. A corporative evaluation of the properties of some tablet disintegrants. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **6**, 511–536 (1980).
48. Augsburger, L. L. & Shangraw, R. F. Effect of Glidants in Tableting. *Tech. Artic.* **55**, 418–423 (1996).
49. Bolhuis, G. K., Lerk, C. F. & Broersma P. Mixing action and evaluation of tablet lubricants in direct compression. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **6**, 15–33 (1980).
50. Sharma, V. & Chopra, H. Role of taste and taste masking of bitter drugs in pharmaceutical industriesan overview. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2**, 14–18 (2010).
51. Dévay, A. *A gyógyszer technológia alapjai*. (Pécsi Tudományegyetem, 2013).
52. Dévay, A. Gyógyszer technológiai és biofarmáciai vizsgálatok. (Pécsi Tudományegyetem, 2015).
53. Pál, E. *Biokémia*. (1989).
54. Schenck, F. W. Glucose and Glucose-Containing Syrups. *Ullmann's Encycl. Ind. Chem.* (2006) doi:10.1002/14356007.a12_457.pub2.
55. Spigno, G., Fumi, M. D. & De Faveri, D. M. Glucose syrup and corn steep liquor as alternative to molasses substrates for production of baking-quality yeast. *Chem. Eng. Trans.* **17**, 843–848 (2009).
56. D'Amore, T., Russell, I. & Stewart, G. G. Sugar utilization by yeast during fermentation. *J. Ind. Microbiol.* **4**, 315–323 (1989).
57. Tronchoni, J., Gamero, A., Arroyo-López, F. N., Barrio, E. & Querol, A. Differences in the glucose and fructose consumption profiles in diverse *Saccharomyces* wine species and their hybrids during grape juice fermentation. *Int. J. Food Microbiol.* **134**, 237–243 (2009).
58. Lu, Z., Fleming, H. P. & McFeeters, R. F. Differential glucose and fructose utilization during cucumber juice fermentation. *J. Food Sci.* **66**, 162–166 (2001).

59. Sari, N. K., Khurniawati, K., Fathoni, U. & Wurjani, W. Making Bioetanol from Glucose Off Grade With Fermentation Process Using Fermiol. *Atl. Highlights Eng.* **1**, (2018).
60. <https://www.sainsburys.co.uk/gol-ui/product/vitamins-and-supplements-/sainsburys-chewable-vitamin-c-x60-500mg>.
61. Stoye, L. E., Plainfield, S. & Hanus, E. Spray dried vitamin compositions and method of preparation. *köt.* **28** 131–134 (1996).
62. Han, Y. D. & Park, J. B. Soft chewable multivitamin tablet comprising of separated active ingerdients. *köt.* **2** (2002).
63. Puglia, W. J., Patanasinth, K. J., Lombardo, A. T. & Vink, W. Compressed chewable antacid tablet and method for forming same. (1982).
64. Villani, M., de Courten, B. & Zoungas, S. Emergency treatment of hypoglycaemia: a guideline and evidence review. *Diabet. Med.* **34**, 1205–1211 (2017).
65. Silva, A. M., da Silva, E. C. & da Silva, C. O. A theoretical study of glucose mutarotation in aqueous solution. *Carbohydr. Res.* **341**, 1029–1040 (2006).
66. Cantero, D. A., Dolores Bermejo, M. & José Cocero, M. High glucose selectivity in pressurized water hydrolysis of cellulose using ultra-fast reactors. *Bioresour. Technol.* **135**, 697–703 (2013).
67. Caboche, J.-J. Process for preparing a crystalline α anhydrous dextrose of high purity. *köt.* **1** (2001).
68. Duvall, R. N., Koshy, K. T. & Dashiell, R. F. Comparative evaluation of dextrose and spray-dried lactose in direct compression systems. *J. Pharm. Sci.* **54**, 1196–1200 (1965).
69. Moraly, F. és mtsai. Dextrose in Powder Form and a Process for the Preparation Thereof. *köt.* **1** (2002).
70. Non-compacting solid anhydrous dextrose - prepd. by shearing and cooling conc. syrup, casting, dehydrating and grinding. (1977).
71. Brys, K. & Meeus, L. *Direct Compressible Dextrose*. *köt.* **2008** (2008).

