

Granulacija topljenjem – alternativni postupak u izradi čvrstih farmaceutskih oblika

**Ivana Aleksić*, Jelena Đuriš, Sandra Cvijić, Svetlana Ibrić,
Jelena Parojčić**

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

*Autor za korespondenciju: Ivana Aleksić, e-mail: ivana.aleksic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj:

Konvencionalne metode granulacije pokazuju brojne nedostatke što je razlog za sve veće interesovanje i ulaganje u razvoj alternativnih metoda. Granulacija topljenjem predstavlja alternativnu metodu koja ima značajan potencijal za primenu u proizvodnji čvrstih farmaceutskih oblika. Podrazumeva primenu vezivnih sredstava koja imaju relativno nisku temperaturu topljenja (50 do 100°C), a čiji rastop omogućava aglomeraciju čestica praška. Kako rastvarač nije potreban, izbegava se faza sušenja, pa su broj procesnih koraka i troškovi smanjeni u odnosu na tradicionalni postupak vlažne granulacije. Postupak je pogodan za aktivne supstance podložne hidrolizi, a izborom odgovarajućeg vezivnog sredstva može se primeniti za izradu preparata sa modifikovanim ili trenutnim oslobađanjem, uz poboljšanje bioraspodivnosti slabo rastvorljivih aktivnih supstanci, kao i u cilju maskiranja gorkog ukusa. Granulacija topljenjem se može izvoditi u uređajima koji se uobičajeno koriste za vlažnu granulaciju, kao što su mikseri/granulatori velike brzine, uređaji tipa fluidizirajućeg sistema, ekstruderi. Brojni faktori formulacije, procesni parametri, kao i faktori vezani za dizajn i vrstu opreme mogu uticati na mehanizam aglomeracije i karakteristike dobijenih granula. Dobro kontrolisan postupak granulacije topljenjem podrazumeva podrobno poznavanje i razumevanje uticaja ovih faktora, zbog čega ova oblast i dalje zahteva intenzivan, a često i multidisciplinarni istraživački rad.

Ključne reči: granulacija topljenjem, mehanizmi aglomeracije, uređaj tipa fluidizirajućeg sistema

1. Uvod

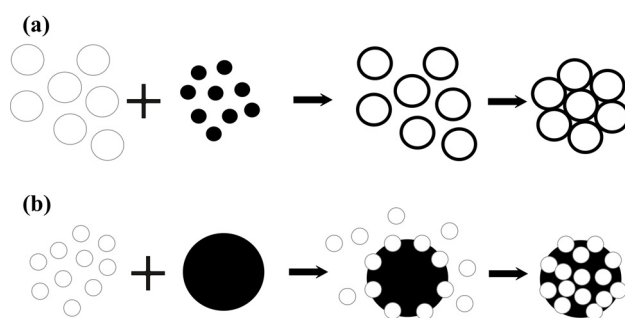
Proizvodnja čvrstih farmaceutskih oblika, kao što su tablete i kapsule, obično podrazumeva granulaciju smeše praškova u cilju sprečavanja raslojavanja, poboljšanja protočnih osobina, poboljšanja kompaktilnosti smeše, povećanja gustine materijala, ujednačenije raspodele aktivne supstance. Tradicionalno se primenjuju postupak vlažne ili suve granulacije, u zavisnosti od osobina smeše koja se granulise, pre svega osetljivosti na vlagu i toplotu, i raspoložive opreme. Vlažna granulacija je češće primenjivani postupak zbog izvesnih prednosti u odnosu na metodu suve granulacije, kao što su bolja kontrola sadržaja, ujednačenija raspodela aktivne supstance i bolja kompaktilnost. Međutim, ovaj postupak prate i brojni nedostaci i ograničenja: nije pogodan za termolabilne i aktivne supstance podložne hidrolizi, zahtevan je u pogledu vremena, energije, opreme, prostora, mogući su gubici materijala u toku različitih faza procesa. Ukoliko je aktivna supstanca podložna hidrolizi, pri vlažnoj granulaciji se može upotrebiti neki organski rastvarač, kao što je etanol ili izopropanol, ali to iziskuje posebne mere predostrožnosti i dodatke opremi zbog zapaljivosti ovih rastvarača, a potrebno je voditi računa i o toksikološkim i ekološkim aspektima. Suva granulacija, kao alternativni postupak u slučaju termolabilnih i/ili aktivnih supstanci podložnih hidrolizi, takođe ima niz nedostataka, kao što su visoka cena zbog upotrebe posebne opreme, stvaranje velike količine finog praha, moguća promena polimorfnog oblika aktivne supstance zbog primene velike sile i lokalizovanog zagrevanja pri kompresiji, nizak intragranularni porozitet dobijenih granula, zbog čega mogu imati slabiju kompaktilnost i dovesti do sporijeg oslobađanja aktivne supstance (1, 2). Brojni nedostaci tradicionalnih metoda granulacije doveli su poslednjih nekoliko decenija do sve većih ulaganja i interesovanja za razvoj alternativnog postupka granulacije. Jedan takav postupak je granulacija topljenjem, koja omogućava prevazilaženje nedostataka tradicionalnih metoda, što je razlog sve većeg interesovanja istraživača poslednjih godina. Granulacija topljenjem korišćenjem uređaja tipa fluidizirajućeg sistema je naročito u fokusu novijih istraživanja.

2. Granulacija topljenjem – pojam i mehanizmi aglomeracije

Granulacija topljenjem podrazumeva upotrebu rastopa vezivnog sredstva, koji omogućava povezivanje, odnosno aglomeraciju, čestica praška. Snižanjem temperature postiže se očvršćavanje veziva i formiranje postojanih aglomerata.

Mehanizmi aglomeracije pri ovom postupku su donekle slični onim prisutnim pri vlažnoj granulaciji. Vlažna granulacija podrazumeva upotrebu odgovarajućeg vehikuluma, koji je potrebno ukloniti sušenjem, dok pri granulaciji topljenjem nije potreban, te sve komponente ostaju u formiranim granulama. Prema savremenim pristupima pri opisivanju mehanizama aglomeracije razlikuju se tri faze: nukleacija, konsolidacija i rast, lomljenje (3).

Nukleacija podrazumeva početni korak u aglomeraciji, i odnosi se na povezivanje čestica praška pomoću vezivnog sredstva u tečnom stanju. Shæfer i Mathiesen (4) su opisali dva mehanizma aglomeracije pri granulaciji topljenjem u mikserima/granulatorima velike brzine, a to su: distribucija i imerzija (Slika 1). Distribucija se odnosi na rasprostiranje otopljenog vezivnog sredstva po površini čestica praška, a pri sudaru pokvašenih čestica dolazi do njihovog povezivanja. Na ovaj način formiraju se granule porozne strukture sa ujednačenijom raspodelom vezivnog sredstva nego kod onih formiranih mehanizmom imerzije. Distribucija je dominantan mehanizam aglomeracije kada su kapljice otopljenog veziva manje ili slične veličine kao čestice praška, kada je vezivo manjeg viskoziteta i kada su prisutne jače sile smicanja (intenzivnije mešanje) (4). Imerzija podrazumeva uranjanje čestica praška u kapljicu otopljenog veziva. Imerzija je dominantan mehanizam kada su kapljice vezivnog sredstva veće od čestica praška, kada je vezivo većeg viskoziteta i kada su prisutne slabije sile smicanja u toku procesa (4). Granule formirane ovim mehanizmom su manje porozne i otpornije na lomljenje.

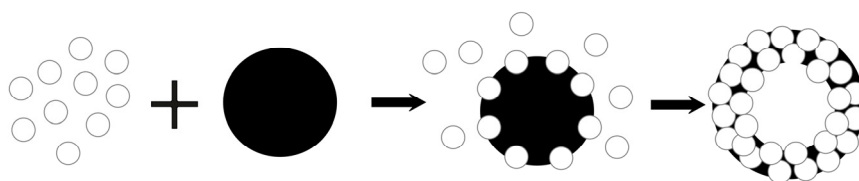


Slika 1. Mehanizmi aglomeracije: (a) distribucija i koalescencija, (b) imerzija i oblaganje (prema (4)).

Figure 1. Agglomeration mechanisms: (a) distribution and coalescence, (b) immersion and layering (after (4)).

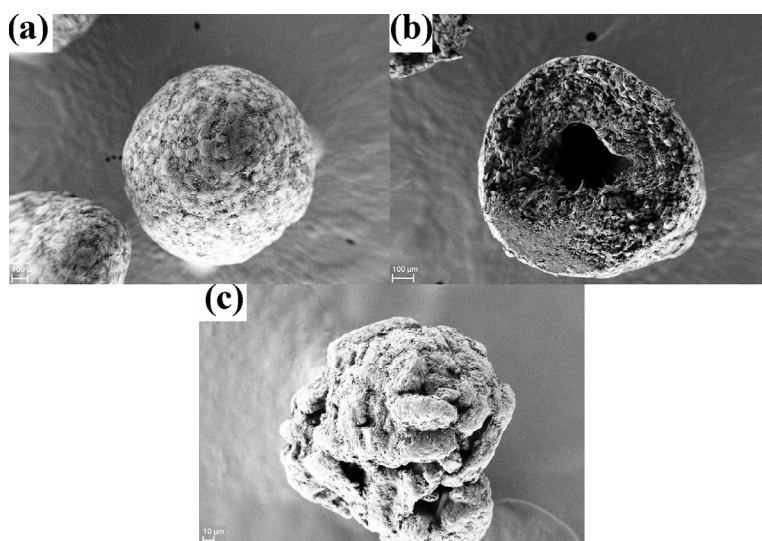
Konsolidacija formiranih jezgara se odnosi na njihovo zgušnjavanje, odnosno smanjenje broja i veličine pora ispunjenih vazduhom pod dejstvom mehaničkih sila i potiskivanje veziva ka površini, što omogućava dalji rast aglomerata. Rast aglomerata formiranih mehanizmom distribucije odvija se koalescencijom jezgara na čijoj površini je dovoljna količina veziva. Kod jezgara formiranih imerzijom rast se odvija oblaganjem novim slojevima čestica praška i/ili koalescencijom, zavisno od tipa uređaja u kom se granulacija izvodi, faktora formulacije i procesnih parametara (5, 6). Dok granule formirane imerzijom i oblaganjem u mikserima/granulatorima velike brzine imaju veoma gustu sturkturu, one formirane u uređajima tipa fluidizirajućeg sistema,

usled slabijih sila smicanja, imaju karakteristično jezgro ispunjeno vazduhom i zid koji ima vrlo gustu strukturu (5–9). Rast jezgra formiranog u uređajima tipa fluidizirajućeg sistema odvija se oblaganjem dodatnim slojevima praška, pri čemu kapilarne sile potiskuju vezivo ka površini čineći ga ponovo dostupnim za prašak, a u unutrašnjosti se formira šupljina (Slika 2) (5,6). Na Slici 3 su prikazane SEM mikrografije granula koje su formirane različitim mehanizmima pri granulaciji topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema.



Slika 2. Mehanizam imerzije i oblaganja - granulacija topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema (prema (6)).

Figure 2. Immersion and layering mechanism – melt granulation in fluidized bed (after (6)).



Slika 3. SEM mikrografije: (a) pojedinačne granule i (b) poprečnog preseka granule formirane mehanizmom imerzije i oblaganja; (c) pojedinačne granule formirane mehanizmom distribucije i koalescencije (41).

Figure 3. SEM micrographs of: (a) a single granule and (b) cross section of granule formed by immersion and layering mechanism; (c) a single granule formed by distribution and coalescence mechanism (41).

3. Faktori koji utiču na proces granulacije topljenjem

Brojni faktori mogu uticati na formiranje i rast granula pri granulaciji topljenjem. Dobra kontrola procesa i karakteristika granulata podrazumeva dobro poznavanje uticaja ovih faktora što je, međutim, i dalje polje intenzivnih istraživanja.

3.1. Vrsta sredstva za vezivanje

Kao sredstva za vezivanje pri granulaciji topljenjem koriste se supstance sa relativno niskom temperaturom topljenja, obično između 50 i 100°C (10). Supstance sa višom temperaturom topljenja nisu pogodne jer zahtevaju visoku temperaturu u toku procesa što može dovesti do degradacije aktivne supstance. Sa druge strane, supstance sa izrazito niskom temperaturom topljenja mogu dovesti do omekšavanja i lepljenja proizvoda u toku rukovanja i čuvanja. Pregled uobičajeno korišćenih sredstava za vezivanje pri granulaciji topljenjem dat je u Tabeli I. Hidrofilna i amfifilna sredstva za vezivanje se mogu koristiti sa ciljem postizanja trenutnog oslobađanja aktivne supstance i poboljšanja bioraspoloživosti slabo rastvorljivih supstanci (11–15), dok su hidrofobna sredstva za vezivanje pogodna za formulaciju preparata sa produženim oslobađanjem (16–20).

Osobine odabranog sredstva za vezivanje pri granulaciji topljenjem koje mogu biti od značaja za karakteristike formiranih granula su: tačka i opseg temperature topljenja, viskozitet rastopa, sposobnost kvašenja praška otopljenim vezivom. Temperatura i opseg temperature topljenja vezivnog sredstva uzimaju se u obzir prilikom postavljanja procesnih parametara i mogu uticati na robusnost procesa. Viskoizitet rastopa vezivnog sredstva, odnosno njegova sposobnost rasprostiranja i migracije unutar aglomerata, može uticati na mehanizam formiranja i rast aglomerata (21–25). Pri upotrebi veziva većeg viskoziteta, rast granula se može odvijati sporije i biti relativno ograničen. Afinitet veziva ka površini čestica praška može uticati na način formiranja i rast granula (26). Zhai i saradnici (27) su pokazali da se sa porastom kontaktnog ugla kapi otopljenog veziva na površini čvrstog materijala smanjuje obim aglomeracije, odnosno veličina aglomerata i njihova otpornost na habanje i lomljenje.

Tabela I Pregled vezivnih sredstava za granulacijo topljenjem.**Table I** Overview of the binders in melt granulation process.

Sredstvo za vezivanje	Temperatura topljenja (°C)
<i>Hidrofilna vezivna sredstva</i>	
Blok kopolimer poli(oksietilena) i poli(oksipropilena) (Poloksamer 188)	52–57
Makrogol (Polietilenglikol)	
2000	45–50
3000	48–54
6000	55–63
8000	60–63
20000	60–63
<i>Amfifilna vezivna sredstva</i>	
Lauroil makrogolgliceridi	~ 44
Stearoil makrogolgliceridi	~ 50
<i>Hidrofobna vezivna sredstva</i>	
Pčelinji vosak	56–60
Karnauba vosak	75–83
Cetilpalmitat	47–50
Glicerilbehenat	67–75
Glicerilmonostearat	47–63
Glicerilpalmitostearat	48–57
Glicerilstearat	54–63
Hidrogenizovano ricinusovo ulje	62–86
Mikrokristalni vosak	58–72
Čvrsti parafin	47–65
Stearinska kiselina	46–69
Stearinski alkohol	56–60

3.2. Koncentracija i veličina čestica/kapljica sredstva za vezivanje

Udeo vezivnog sredstva u formulaciji je izuzetno važan faktor za kontrolu procesa aglomeracije, odnosno karakteristika formiranih granula. Neophodno je utvrditi optimalnu količinu vezivnog sredstva, jer pri većem udelu veziva može doći do nekontrolisanog rasta granula i zaostajanja neupotrebljive lepljive mase na zidovima opreme, dok nedovoljna količina veziva za rezultat može imati znatnu količinu negranulisanog materijala. Walker i saradnici (28) su utvrdili da udeo veziva, osim na veličinu, može uticati i na oblik granula. Povećanje udela veziva obično vodi ka užoj raspodeli veličine čestica (22).

Veličina čestica/kapljica vezivnog sredstva je jedan od najznačajnijih faktora koji utiču na mehanizam aglomeracije i veličinu granula (6, 9), posebno u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema, gde su sile smicanja nešto manje te ne dolazi do naknadnog usitnjavanja čestica/kapljica veziva. Ukoliko se vezivno sredstvo dodaje u vidu čvrstih čestica, moguće je odabrati bilo koju veličinu, dok se pri raspršivanju otopljenog vezivnog sredstva veličina kapljica kontroliše procesnim parametrima (pritisak vazduha za raspršivanje, brzina protoka otopljenog veziva). Brojne studije ukazuju na to da je upravo veličina čestica i/ili kapljica vezivnog sredstva pri granulaciji topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema kritičan faktor koji određuje mehanizam formiranja granula, a samim tim i njihovu strukturu i karakteristike (5, 8, 9, 29, 30).

3.3. Izbor uređaja za granulaciju

Granulacija topljenjem se može izvoditi u uređajima koji se uobičajeno koriste i za postupak vlažne granulacije, kao što su: mikseri/granulatori velike brzine, uređaji tipa fluidizirajućeg sistema i ekstruderi.

Ekstruzija rastopa je kontinuiran proces i podrazumeva primenu termoplastičnih polimera, koji pod uticajem toplote i pritiska omekšavaju i povezuju komponente preparata u homogenu masu, koja se nakon mešanja i gnječenja istiskuje kroz odgovarajuće otvore (2). Iz formiranih ekstrudata se dalje mogu izraditi granule ili pelete.

Granulacija topljenjem u mikserima/granulatorima velike brzine i uređajima tipa fluidizirajućeg sistema podrazumeva upotrebu supstanci koje se na relativno niskoj temperaturi mogu prevesti u tečno stanje i na taj način omogućiti povezivanje čestica praška. Ideja o mogućnosti upotrebe rastopa vezivnog sredstva za granulaciju javila se ranih 1980-tih godina (31), ali intenzivnija istraživanja u ovoj oblasti počinju tek 1990-tih godina i odnose se na primenu ovog postupka u mikserima/granulatorima velike brzine (4, 32–34). Prve studije koje najavljuju mogućnost primene ovog postupka u uređajima tipa fluidizirajućeg sistema su objavljene dosta kasnije, u periodu 2001–2002. godine (5, 7, 8, 21, 35). U narednom periodu značajan napor je uloženo ka razjašnjavanju mehanizama i kinetike procesa aglomeracije u ovim uređajima, a ispitivanja su izvođena

sa placebo formulacijama ili čak primenom staklenih kuglica (*Ballotini beads*), kao modela za sredstvo za dopunjavanje (9, 22, 27, 28, 36, 37–39).

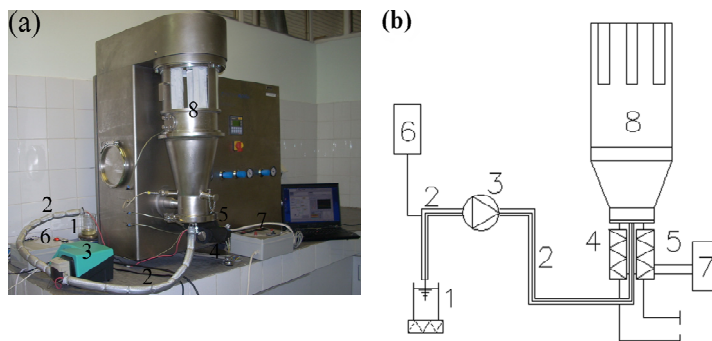
Pored izvesnih sličnosti pri granulaciji topljenjem u ova dva uređaja, važnu razliku predstavljaju znatno veće sile smicanja prisutne u mikserima/granulatorima velike brzine u odnosu na one pri fluidizaciji čestica, što za posledicu ima razlike u mehanizmu aglomeracije, strukturi i morfologiji formiranih granula. Velike sile smicanja u granulatorima velike brzine omogućavaju formiranje sfernih čestica (peleta). U rotacionim granulatorima tipa fluidizirajućeg sistema zaobljavanje granula postiže se usled rotiranja diska na dnu komore, dok se konvencionalni uređaji tipa fluidizirajućeg sistema ne smatraju pogodnim za peletizaciju topljenjem, jer usled malih sila smicanja dolazi do formiranja granula poroznije strukture i nepravilnog oblika (37, 40). Novije studije ukazuju na to da se i u konvencionalnim uređajima tipa fluidizirajućeg sistema mogu dobiti sferne granule, što zavisi, pre svega, od prisutnog mehanizma aglomeracije (6, 30, 41). Uređaji tipa fluidizirajućeg sistema imaju određene prednosti, što je dovelo do sve većeg interesovanja za njihovu primenu poslednjih godina. Osnovna prednost jeste bolja kontrola temperature, što omogućava da se ceo postupak, uključujući i fazu hlađenja, završi u istom uređaju. Ovo postupak čini bržim i jednostavnijim, a smanjena je i mogućnost za naknadno povezivanje granula u krupne aglomerate/grozdove, jer su one fluidizirane u fazi hlađenja. Kako su prisutne slabije sile smicanja u uređajima tipa fluidizirajućeg sistema, može se upotrebiti veća količina vezivnog sredstva što ih čini pogodnim za izradu čvrstih disperzija. Vilhelmsen i saradnici (37) su primetili da se u ovim uređajima može postići nešto uža raspodela veličine čestica.

Granulacija topljenjem se u uređajima tipa fluidizirajućeg sistema može izvoditi primenom dva pristupa:

1. *in situ (melt-in, co-melt)* metoda – podrazumeva upotrebu sredstva za vezivanje u vidu čvrstih čestica definisane veličine koje se fluidiziraju zajedno sa ostalim komponentama, a pri povećanoj temperaturi ulaznog vazduha dolazi do njihovog otapanja,
2. metoda raspršivanja (*spray-on procedure*) – odnosi se na upotrebu prethodno otopljenog sredstva za vezivanje, koje se raspršuje na fluidizirane čestice praška.

Primena metode raspršivanja podrazumeva izvesne modifikacije na uređaju, odnosno uvođenje dodatnih grejača, kako bi se sprečilo očvršćavanje vezivnog sredstva pre dolaska u komoru i kontakta sa česticama praška. Na Slici 4 prikazane su modifikacije na uređaju tipa fluidizirajućeg sistema proizvođača OYSTAR Hüttlin (Nemačka) kako bi se omogućila njegova primena za granulaciju topljenjem metodom raspršivanja. Modifikacija je podrazumevala zagrevanje creva, kojim se otopljeno vezivo sprovodi do raspršivača, pomoću električnog grejača u vidu navoja od cekas

žice, kao i vazduha za raspršivanje pomoću cevnih izmenjivača toplote, a detaljan opis je dat u okviru našeg tehničkog rešenja (42).



Slika 4. Modifikovan uređaj tipa fluidizirajućeg sistema: (a) izgled uređaja i (b) šematski prikaz – (1) rastop vezivnog sredstva, (2) silikonsko crevo sa grejačem od cekas žice i toplotnom izolacijom, (3) peristaltička pumpa, (4) i (5) cevni izmenjivači toplote sa toplotnom izolacijom za zagrevanje vazduha za raspršivanje i mikroklimatskog vazduha, (6) i (7) termostati, (8) komora sa raspršivačem na dnu.

Figure 4. Fluid bed processor with modifications introduced: (a) image and (b) schematic diagram – (1) binder reservoir on hot plate, (2) silicone tubing with electric coil and thermal insulation, (3) peristaltic pump, (4) and (5) tube heat exchangers with thermal insulation for spray air and microclimate, (6) and (7) temperature controllers, and (8) bottom-spray fluid bed chamber.

3.4. Procesni parametri

Procesna temperatura, kojom se upravlja podešavanjem temperature ulaznog vazduha prilikom granulacije u uređajima tipa fluidizirajućeg sistema, odnosno podešavanjem temperature plašta u mikserima/granulatorima velike brzine, pre svega utiče na viskozitet vezivnog sredstva, pa i na njegovu sposobnost rasprostiranja i povezivanja čestica praška, brzinu aglomeracije i konsolidaciju granula. Niska procesna temperatura može dovesti do preranog očvršćavanja vezivnog sredstva i sprečavanja daljeg rasta aglomerata, kao i zaostajanja negranulisanog materijala. Previše visoka procesna temperatura može dovesti do nekontrolisanog rasta i lepljenja materijala za zidove opreme. Sa porastom temperature smanjuje se viskozitet veziva, pa se povećava sposobnost njegovog rasprostiranja i deformacije aglomerata, što olakšava dalji rast (7) i doprinosi glatkoći površine granula (43). Pri višoj temperaturi vezivno sredstvo se duže zadržava u otopljenom stanju što omogućava formiranje manje poroznih, mehanički otpornijih granula (44), a može se postići i uža raspodela veličine granula (7, 44). Tan i saradnici (44) su pokazali da procesna temperatura može uticati i na kinetiku aglomeracije, pri čemu je rast aglomerata brži pri višoj temperaturi.

Uslovi pri raspršivanju otopljenog veziva, odnosno brzina protoka otopljenog veziva i pritisak vazduha za raspršivanje, mogu uticati na rast granula. Brzina protoka vezivnog sredstva određuje količinu veziva koje se u jedinici vremena nađe u zoni raspršivanja, te utiče na veličinu formiranih kapljica, a samim tim i na veličinu granula, kao i na brzinu procesa aglomeracije (44). Pritisak vazduha za raspršivanje, osim uticaja na veličinu kapljica veziva, pa posledično i granula (29, 41), pokazuje uticaj i na brzinu rasta granula (44). Primećeno je da uslovi pri raspršivanju mogu uticati na mehanizam aglomeracije, a usled toga i na oblik formiranih granula (30).

Uticaj vremena trajanja granulacije je više izražen u mikserima/granulatorima velike brzine i rotacionim granulatorima tipa fluidizirajućeg sistema, nego u konvencionalnim uređajima tipa fluidizirajućeg sistema. Utvrđeno je da uticaj ovog faktora na veličinu i raspodelu veličine granula zavisi od jačine primenjenih sila tokom postupka, kao i od količine i viskoziteta rastopa vezivnog sredstva (22, 24). U uređajima tipa fluidizirajućeg sistema uticaj vremena trajanja granulacije na rast granula je izražen samo u okviru relativno kratkog vremenskog intervala dok se ne dostigne ravnotežna veličina granula (22, 27, 29, 36).

U uređajima tipa fluidizirajućeg sistema se izborom odgovarajućeg protoka vazduha postiže održavanje čestica praška/granulata u fluidiziranom stanju i kontrola procesa aglomeracije. Tan i saradnici (44) su utvrdili da brži protok vazduha može usporiti rast granula usled: (I) jačih sudara čestica i time manje verovatnoće za njihovo povezivanje, (II) manje količine veziva raspodeljene po čestici praška usled bržeg protoka u zoni raspršivanja, (III) brže razmene toplote, tj. bržeg očvršćavanja veziva, i (IV) usled lakšeg pucanja tečnih mostova među česticama praška zbog jače agitacije. Ovaj procesni parametar može uticati i na širinu raspodele veličine granula. Brži protok vazduha, usled bržeg prolaska čestica kroz zonu raspršivanja, vodi ka užoj raspodeli veličine granula zbog ravnomernije raspodele veziva i time ujednačenijih karakteristika aglomerata (44).

U mikserima/granulatorima velike brzine se podešavanjem brzine rotacije elementa za mešanje može uticati na veličinu i raspodelu veličine čestica. Thies i Kleinebudde (45) su pokazali da brzina rotacije velikog elementa za mešanje predstavlja procesni parametar koji ima najznačajniji uticaj na veličinu i raspodelu veličine granula. Rezultati koje su dobili Heng i saradnici (46) su ukazali na to da pri većim brzinama rotacije mešalice dolazi do brže konsolidacije i rasta granula. Bržom rotacijom mešalice nastaju veće granule sa užom raspodelom veličine (47, 48).

Pri ekstruziji rastopa različiti procesni parametri mogu uticati na kvalitet proizvoda, pri čemu je od posebnog značaja uticaj procesne temperature i brzine rotacije zavrtnja. Procesna temperatura treba da bude iznad temperature staklastog prelaza upotrebljenog polimera, ali se mora voditi računa o stabilnosti polimera i/ili aktivne supstance na visokim temperaturama (49). Temperatura utiče na viskozitet polimera, a

samim tim i na njegovu brzinu prolaska kroz komoru uređaja (50), pa treba utvrditi optimalnu temperaturu kako bi se postigao odgovarajući protok materijala, a sprečila njegova degradacija (49). Rezultati koje su dobili Crowley i saradnici (51) ukazuju na značaj izbora odgovarajuće brzine rotacije zavrtnja. Oni su pokazali da pri manjim brzinama rotacije zavrtnja može doći do degradacije polimera usled dužeg zadržavanja u uređaju i izlaganja visokoj procesnoj temperaturi, ali da do degradacije može dovesti i toplota koja se razvija pri velikim brzinama rotacije.

4. Karakteristike granulata dobijenih postupkom granulacije topljenjem

Procena uticaja faktora formulacije i procesnih parametara na proces granulacije topljenjem i karakteristike dobijenih granulata podrazumeva primenu različitih fizičko-hemijskih metoda. Pored uobičajeno primenjivanih metoda za određivanje veličine i raspodele veličine granula, kao i njihove protočnosti, od posebnog značaja jeste i analiza oblika i morfologije površine granula.

Za analizu morfologije čestica uobičajeno se koriste optički i elektronski mikroskopi. Skenirajući elektronski mikroskopi mogu dati vrlo detaljne informacije, pre svega kvalitativne, o morfologiji i strukturi posmatranog uzorka zahvaljujući daleko većoj moći uveličanja u odnosu na svetlosne mikroskope. Skenirajuća elektronska mikroskopija (SEM) ima značajnu primenu u analizi granulata dobijenih postupkom granulacije topljenjem. SEM slike mogu pružiti informacije o obliku, teksturi površine, kao i raspodeli čestica praška i veziva u strukturi granula, što može razjasniti razlike u karakteristikama različitih formulacija i brzini oslobađanja aktivne supstance (14, 52). Na osnovu SEM moguće je i utvrditi mehanizam aglomeracije pri granulaciji topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema (5–7, 13, 26, 30).

Kvantitativni podaci o obliku granula mogu se dobiti primenom metode analize slike (*image analysis*). Koristi se optički (ili stereo) mikroskop povezan sa digitalnom kamerom i računarom, a odgovarajući softver za analizu slike omogućava računanje parametara koji karakterišu oblik i veličinu posmatranih granula. Na tačnost ovako dobijenih rezultata mogu uticati različiti faktori, kao što su broj analiziranih granula, njihova međusobna razdvojenost, uveličanje, način osvetljavanja, tj. pozicija izvora svetlosti (53, 54). Neki od najčešće korišćenih parametara, koji se određuju iz dvodimenzionalne projekcije čestice, uključuju (53, 55, 56):

- *aspect ratio* (AR) - količnik najveće dimenzije i na nju upravne dimenzije čestice;
- sferičnost projekcije (PS) data sledećom jednačinom:

$$PS = \frac{4A}{\pi d_m^2}$$

gde je: A – površina koju zauzima projekcija čestice, d_m – maksimalni Feretov prečnik čestice;

- stepen zaokrugljenosti (C) dat sledećom jednaćinom:

$$C = \frac{4\pi \times A}{P^2}$$

gde je A – površina koju zauzima projekcija čestice, P – obim dvodimenzionalne konture čestice, koji se dobija sabiranjem piksela oko konture.

Aspect ratio je jedan od najstarijih i najčešće primenjivanih parametara za procenu sferičnosti čestice. Ovaj parametar ukazuje na stepen izduženosti granule, ali pokazuje ograničenu osetljivost na razlike u obliku granula (53, 55, 56). Na vrednost stepena zaokrugljenosti, pored oblika, utiče i mera u kojoj je površina čestice glatka, odnosno obim dvodimenzionalne projekcije čestice. Rezolucija slike znatno utiče na dobijene vrednosti za obim, a to se odražava na diskriminatorsnost ovog parametra (55).

Za idealno sferne čestice sva tri parametra imaju vrednost 1. U zavisnosti od oblika analiziranih čestica, sferičnost projekcije i stepen zaokrugljenosti mogu imati vrednost manju do jednaku 1, dok *aspect ratio* može imati vrednost 1 i više. Granule nikada nisu idealne sfere, ali je poželjno da vrednosti parametara oblika budu što bliže broju 1, jer to ukazuje na pravilan, približno sferan oblik. U literaturi se mogu naći različite preporuke i mišljenja kolike bi trebalo da budu granične vrednosti ovih parametara za pelete, odnosno granule koje su u dovoljnom stepenu sferne (53).

5. Primena granulacije topljenjem

Osnovna prednost granulacije topljenjem u odnosu na često korišćenu vlažnu granulaciju ogleda se u izbegavanju duge i energetski zahtevne faze sušenja, što postupak čini bržim i jeftinijim. Postupak je pogodan u slučaju aktivnih supstanci osetljivih na vlagu i efervescentnih preparata. Sve komponente ostaju u formiranim granulama zbog čega može biti poboljšana kvaliteta granula u odnosu na one dobijene vlažnom granulacijom, koje sušenjem postaju porozne, glomazne, a u nekim slučajevima i veoma slabe mehaničke otpornosti. Kao osnovni nedostatak, za ovaj postupak se navodi da nije pogodan u slučaju termolabilnih supstanci.

Izborom odgovarajućeg vezivnog sredstva moguće je na relativno jednostavan način uticati na brzinu oslobađanja aktivne supstance i njenu bioraspoloživost. Vilhelmsen i saradnici (11) su primenili granulaciju topljenjem u uređaju tipa rotacionog granulatora za izradu čvrstih disperzija model supstance u različitim hidrofilnim i amfifilnim sredstvima za vezivanje, u cilju poboljšanja njene bioraspoloživosti. Passerini i saradnici su uspešno primenili postupak granulacije topljenjem sa hidrofilnim vezivnim sredstvom za poboljšanje biološke raspoloživosti slabo rastvorljivih aktivnih supstanci kao što su: ibuprofen (40, 57), ketoprofen (40) i prazikvantel (13). Granulacija topljenjem u mikseru/granulatoru velike brzine, uz upotrebu makrogola 4000 kao hidrofilnog vezivnog sredstva, je primenjena za izradu

granula, odnosno tableta karbamezepina sa trenutnim oslobađanjem (58). Yang i saradnici (14) su pokazali da se upotrebom hidrofilnih i amfifilnih vezivnih sredstava pri granulaciji topljenjem može povećati obim i brzina rastvaranja slabo rastvorljive aktivne supstance, kao što je grizeofulvin. Kukec i saradnici (59) su postigli poboljšanje u brzini i obimu rastvaranja karvedilola primenom granulacije topljenjem u mikseru/granulatoru velike brzine i uređaju tipa fluidizirajućeg sistema. Postupak granulacije topljenjem primenjen je za izradu granula, odnosno tableta sa trenutnim oslobađanjem paracetamola (14, 26, 30), kao i granula sa pH-zavisnim oslobađanjem paracetamola (60). Primenom hidrofobnih sredstava za vezivanje pri granulaciji topljenjem u mikseru/granulatoru velike brzine (16, 61) ili uređaju tipa fluidizirajućeg sistema (6, 26) moguće je postići produženo oslobađanje aktivne supstance na relativno jednostavan način. Literaturni podaci ukazuju na mogućnost primene ovog postupka uz upotrebu hidrofobnih sredstava za vezivanje za izradu flotirajućih granula/peleta sa produženim oslobađanjem (62–64). Yanze i saradnici (65) su pokazali da granulacija topljenjem može biti relativno jednostavan, brz i efikasan postupak za izradu efervescentnih granula, odnosno tableta. Ukita i Murakami (66) su primenili ovaj postupak za izradu granula sa etarskim uljima. Thies i Kleinebudde (67–69) su pokazali da granulacija topljenjem u mikseru/granulatoru velike brzine može biti pogodan postupak za izradu granula ili peleta sa higroskopskim i supstancama podložnim hidrolizi.

Interesantno je da rezultati studija objavljenih poslednjih nekoliko godina ukazuju da bi potencijalna primena postupka granulacije topljenjem mogla biti i za maskiranje gorkog ukusa aktivne supstance (70–73), čime bi se izbegli tradicionalni pristupi koji uključuju dodatne pomoćne materije (korigensi ukusa, polimeri sa pH-zavisnom rastvorljivošću i sl.) ili primenu posebnih tehnoloških postupaka. Granulacija topljenjem može biti pogodan postupak i za izradu oralno disperzibilnih tableta (74, 75).

6. Zaključak

Granulacija topljenjem, kao alternativa tradicionalnim postupcima granulacije, ima značajan potencijal za širu primenu u farmaceutskoj industriji. Posebnu pogodnost predstavlja mogućnost upotrebe standardne opreme za proizvodnju čvrstih farmaceutskih oblika, bez potrebe za dodatnim ulaganjima. Različite supstance se mogu upotrebiti kao sredstva za vezivanje što pruža mogućnost da se na relativno jednostavan način postigne kontrola oslobađanja, poboljša bioraspoloživost ili maskira gorak ukus aktivne supstance. Karakteristike granula dobijenih ovim postupkom zavise od brojnih faktora uključujući: faktore formulacije (vrsta i količina sredstva za vezivanje), procesne parametre (kao što su procesna temperatura, vreme trajanja granulacije, protok vazduha, pritisak vazduha za raspršivanje, brzina protoka rastopa vezivnog sredstva, brzina mešača), kao i vrstu i dizajn opreme. Preduslov za postizanje dobre kontrole aglomeracije i reproduktivnost procesa jeste

podrobno poznavanje uticaja ovih faktora. Poslednjih godina je prisutno veliko interesovanje za razvoj i primenu ovog postupka, pa se značajni naponi ulažu u cilju boljeg razumevanja procesa što često podrazumeva rad u okviru multidisciplinarnih timova. Primena matematičkih, statističkih i metoda zasnovanih na veštačkoj inteligenciji može olakšati prepoznavanje kritičnih faktora i optimizaciju postupka, i omogućiti u budućnosti širu primenu ovog postupka u farmaceutskoj industriji.

Zahvalnica

Ovaj rad je realizovan u okviru projekta TR34007, finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

1. Summers MP, Aulton ME. Granulation. In: Aulton ME, editor. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*, 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 2007: 410–423.
2. Andrews GP. Advances in solid dosage form manufacturing technology. *Phil Trans R Soc A* 2007; 365: 2935–2949.
3. Iveson SM, Litster JD, Hapgood K, Ennis BJ. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technol* 2001; 117: 3–39.
4. Schæfer T, Mathiesen C. Melt pelletization in a high shear mixer. IX. Effects of binder particle size. *Int J Pharm* 1996; 139: 139–148.
5. Abberger T. Influence of binder properties, method of addition, powder type and operating conditions on fluid-bed melt granulation and resulting tablet properties. *Pharmazie* 2001; 56: 949–952.
6. Pauli-Bruns A, Knop K, Lippold BC. Preparation of sustained release matrix pellets by melt agglomeration in the fluidized bed: Influence of formulation variables and modelling of agglomerate growth. *Eur J Pharm Biopharm* 2010; 74: 503–512.
7. Seo A, Holm P, Schaefer T. Effects of droplet size and type of binder on the agglomerate growth mechanisms by melt agglomeration in a fluidised bed. *Eur J Pharm Sci* 2002; 16: 95–105.
8. Abberger T, Seo A, Schaefer T. The effect of droplet size and powder particle size on the mechanisms of nucleation and growth in fluid bed melt agglomeration. *Int J Pharm* 2002; 249: 185–197.
9. Ansari MA, Stepanek F. Formation of hollow core granules by fluid bed in situ melt granulation: modelling and experiments. *Int J Pharm* 2006; 321: 108–116.

10. Wong TW, Cheong WS, Heng WS. Melt granulation and pelletization In: Parikh DM, editor. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Synthron Pharmaceutical Inc., North Carolina, 2005: 385-406.
11. Vilhelmsen T, Eliassen H, Schæfer T. Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions. *Int J Pharm* 2005; 303: 132–142.
12. Borini GB, Andrade TC, Freitas LAP. Hot melt granulation of coarse pharmaceutical powders in a spouted bed. *Powder Technol* 2009; 189: 520–527.
13. Passerini N, Albertini B, Perissutti B, Rodriguez L. Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as techniques to enhance the dissolution of praziquantel. *Int J Pharm* 2006; 318: 92–102.
14. Yang D, Kulkarni R, Behme RJ, Kotiyan PN. Effect of the melt granulation technique on the dissolution characteristics of griseofulvin. *Int J Pharm* 2007; 329(1-2): 72-80.
15. Andrade TC, Martins RM, Freitas LAP. Granulation of indomethacin and a hydrophilic carrier by fluidized hot melt method: The drug solubility enhancement. *Powder Technol* 2015; 270: 453–460.
16. Hamdani J, Moes AJ, Amighi K. Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process. *Int J Pharm* 2002; 245: 167–177.
17. Evrard B, Delattre L. In vitro evaluation of lipid matrices or the development of a sustained-release sulfamethazine bolus for lambs. *Drug Dev Ind Pharm* 1996; 22(2): 111-118.
18. Evrard B, Amighi K, Beten D, Delattre L, Moës AJ. Influence of melting and rheological properties of fatty binders on the melt granulation process in a high-sheer mixer. *Drug Dev Ind Pharm* 1999; 25(11): 1177–1184.
19. Hamdani J, Moes AJ, Amighi K. Physical and thermal characterisation of Precirol® and Compritol® as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled release matrix pellets. *Int J Pharm* 2003; 260: 47–57.
20. Prado HJ, Bonelli PR, Cukierman AL. In situ fluidized hot melt granulation using a novel meltable binder: Effect of formulation variables on granule characteristics and controlled release tablets. *Powder Technol* 2014; 264: 498–506.
21. Kidokoro M, Haramiishi Y, Sagasaki S, Yamamoto Y. Application of fluidised hot-melt granulation (FHMG) for the preparation of granules for tableting; properties of granules and tablets prepared by FHMG. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28 (1): 67–76.
22. Walker GM, Andrews GP, Jones DS. Effect of process parameters on the melt granulation of pharmaceutical powders. *Powder Technol* 2006; 165: 161–166.
23. Walker GM, Bell SEJ, Andrews G, Jones DS. Co-melt fluidised bed granulation of pharmaceutical powders: improvements in drug bioavailability. *Chem Eng Sci* 2007; 62: 451–462.
24. Andrews GP, Jones DS, Walker GM, Bell SEJ, Vann MA. Particle design using fluidized hot melt granulation. *Pharm Tech Europe* 2007; 19(6): 28-33.
25. Zhai H, Li S, Jones DS, Walker GM, Andrews GP. The effect of the binder size and viscosity on agglomerate growth in fluidised hot melt granulation. *Chem Eng J* 2010; 164: 275–284.

26. Mašić I, Ilić I, Dreu R, Ibrić I, Parojčić J, Đurić Z. An investigation into the effect of formulation variables and process parameters on characteristics of granules obtained by in situ fluidized hot melt granulation. *Int J Pharm* 2012; 423: 202–212.
27. Zhai H, Li S, Andrews GP, Jones DS, Bell SEJ, Walker GM. Nucleation and growth in fluidised hot melt granulation. *Powder Technol* 2009; 189: 230–237.
28. Walker GM, Bell SEJ, Vann M, Zhai H, Jones DS, Andrews GP. Pharmaceutically engineering powders using FHMG: The effects of process parameters and formulation variables. *Chem Eng Res Des* 2007; 85(7): 981–986.
29. Vilhelmsen T, Schæfer T. Agglomerate formation and growth mechanisms during melt agglomeration in a rotary processor. *Int J Pharm* 2005; 304: 152–164.
30. Aleksić I, Đuriš J, Ilić I, Ibrić S, Parojčić J, Srčić S. In silico modeling of in situ fluidized bed melt granulation. *Int J Pharm* 2014; 466: 21–30.
31. Rubinstein MH, Musikabhuma P. Formulation and evaluation of paracetamol 500 mg tablets produced by a new direct granulation method. *Drug Dev Ind Pharm* 1980; 6(5): 451–473.
32. Schæfer T, Holm P, Kristensen HG. Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16(8): 1249–1277.
33. Schæfer T, Taagegaard B, Thomsen LJ, Kristensen HG. Melt pelletization in a high shear mixer. IV. Effects of process variables in a laboratory scale mixer. *Eur J Pharm Sci* 1993; 1(3): 125–131.
34. Schæfer T, Taagegaard B, Thomsen LJ, Kristensen HG. Melt pelletization in a high shear mixer. V. Effects of apparatus variables. *Eur J Pharm Sci* 1993; 1(3): 133–141.
35. Kojima M, Nakagami H. Preparation of the controlled release matrix tablets of theophylline with micronized low-substituted hydroxypropyl cellulose by a fluidised hot-melt granulation method. *STP Pharma Sci* 2001; 11: 145–150.
36. Walker GM, Holland CR, Ahmad MMN, Craig DQM. Influence of process parameters on fluidised hot-melt granulation and tablet pressing of pharmaceutical powders. *Chem Eng Sci* 2005; 60: 3867–3877.
37. Vilhelmsen T, Kristensen J, Schæfer T. Melt pelletization with polyethylene glycol in a rotary processor. *Int J Pharm* 2004; 275: 141–153.
38. Walker GM, Bell SEJ, Vann M, Jones DS, Andrews GP. Fluidised bed characterisation using Raman spectroscopy: applications to pharmaceutical processing. *Chem Eng Sci* 2007; 62: 3832–3838.
39. Walker GM, Bell SEJ, Greene K., Jones DS, Andrews GP. Characterisation of fluidised bed granulation processes using in-situ Raman spectroscopy. *Chem Eng Sci* 2009; 64: 91–98.
40. Passerini N, Calogera G, Albertini B, Rodriguez L. Melt granulation of pharmaceutical powders: a comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes. *Int J Pharm* 2010; 391(1-2):177–86.
41. Mašić I, Ilić I, Dreu R, Ibrić S, Parojčić J, Srčić S. Melt granulation in fluidized bed: a comparative study of spray-on vs. in situ procedure. *Drug Dev Ind Pharm* 2014; 40: 23–32.

42. Mašić I, Mašić R, Parojčić J, Ibrić S, Đurić Z. Modifikacija uređaja tipa fluidizirajućeg sistema za izvođenje postupka granulacije topljenjem. Tehničko rešenje, Nastavno naučno veće Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta prihvatilo pozitivnu recenziju 24.11.2011. godine.
43. Schaefer T, Mathiesen C. Melt pelletization in a high shear mixer. VII. Effects of product temperature. *Int J Pharm* 1996; 134: 105–117.
44. Tan HS, Salman AD, Hounslow MJ. Kinetics of fluidised bed melt granulation I: The effect of process variables. *Chem Eng Sci* 2006; 61: 1585–1601.
45. Thies R, Kleinebudde P. Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer. Part 1. Influence of process variables. *Int J Pharm* 1999; 188: 131–143.
46. Heng PWS, Chan LW, Zhu L. Effects of process variables and their interactions on melt pelletization in a high shear mixer. *STP Pharma Sci* 2000; 10: 165–172.
47. Schaefer T, Holm P, Kristensen HG. Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16: 1249–1277.
48. Schaefer T, Taagegaard B, Thomsen LJ, Kristensen HG. Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer. IV. Effect of process variables in a laboratory scale mixer. *Eur J Pharm Sci* 1993; 1: 125–131.
49. Thiry J, Krier F, Evrard B. A review of pharmaceutical extrusion: Critical process parameters and scaling-up. *Int J Pharm* 2015; 479: 227–240.
50. Nikitine C, Rodier E, Sauceau M, Fages J. Residence time distribution of a pharmaceutical grade polymer melt in a single screw extrusion process. *Chem Eng Res Des* 2009; 87: 809–816.
51. Crowley MM, Zhang F, Koleng JJ, McGinity JW. Stability of polyethylene oxide in matrix tablets prepared by hot-melt extrusion. *Biomaterials* 2002; 23: 4241–4248.
52. Ansari MA, Stepanek F. The effect of granule microstructure on dissolution rate. *Powder Technol* 2008; 181: 104–114.
53. Podczeczek F, Rahman SR, Newton JM. Evaluation of a standardised procedure to assess the shape of pellets using image analysis. *Int J Pharm* 1999; 192 (2): 123–138.
54. Chan LW, Heng PWS. Drug substance and excipient characterization. In: Parikh DM, editor. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Synthon Pharmaceutical Inc., North Carolina, 2005: 79-107.
55. Bouwman AM, Bosma JC, Vonk P, Wesselingh JA, Frijlink HW. Which shape factor(s) best describe granules? *Powder Technol* 2004; 146 (1–2): 66–72.
56. Eriksson M, Alderborn G, Nyström C, Podczeczek F, Newton JM. Comparison between and evaluation of some methods for the assessment of the sphericity of pellets. *Int J Pharm* 1997; 148: 149–154.
57. Passerini N, Albertini B, Gonzalez-Rodriguez ML, Cavallari C, Rodriguez L. Preparation and characterization of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation. *Eur J Pharm Sci* 2002; 15: 71–78.
58. Perissutti B, Rubessa F, Moneghini M, Voinovich D. Formulation design of carbamazepine fast release tablets prepared by melt granulation technique. *Int J Pharm* 2003; 256: 53–63.

59. Kukec S, Dreu R, Vrbanec T, Srčić S, Vrečer F. Characterization of agglomerated carvedilol by hot-melt processes in a fluid bed and high shear granulator. *Int J Pharm* 2012; 430(1–2): 74–85.
60. Shiino K, Iwao Y, Fujinami Y, Itai S. Preparation and evaluation of granules with pH-dependent release by melt granulation. *Int J Pharm* 2012; 431: 70–77.
61. Voinovich D, Moneghini M, Perissutti B, Filipovic-Grcic J, Grabnar I. Preparation in high-shear mixer of sustained-release pellets by melt pelletisation. *Int J Pharm* 2000; 203: 235–244.
62. Hamdani J, Moes AJ, Amighi K. Development and in vitro evaluation of a novel floating multiple unit dosage form obtained by melt pelletization. *Int J Pharm* 2006; 322: 96–103.
63. Patel DM, Patel NM, Patel VF, Bhatt DA. Floating granules of ranitidine hydrochloride-gelucire 43/01: Formulation optimization using factorial design. *AAPS PharmSciTech* 2007; 8(2) Article 30
64. Zhai H, Jones DS, McCoy CP, Madi AM, Tian Y, Andrews GP. Gastroretentive extended-release floating granules prepared using a novel fluidized hot melt granulation (FHMG) technique. *Molecular Pharmaceutics* 2014; 11: 3471–3483.
65. Yanze FM, Duru C, Jacob M. A process to produce effervescent tablets: fluidized bed dryer melt granulation. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; 26: 1167–1176.
66. Ukita K, Murakami T. Preparation of essential oil loaded granule by melt granulation. *Drug Dev Ind Pharm* 1994; 20: 901–992.
67. Thies R, Kleinebudde P. Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer – Part 1. Influence of process variables. *Int J Pharm* 1999; 188:131–143.
68. Thies R, Kleinebudde P. Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer – Part 2. Mutual compensation of influence variables. *Eur J Pharm Sci* 2000; 10: 103–110.
69. Thies R, Kleinebudde P. Melt pelletization of a hygroscopic drug in a high shear mixer. Part 3. Effects of binder variation. *Chem Pharm Bull* 2001; 49: 140–146.
70. Ahire SB, Gaikwad PD, Bankar VH, Pawar SP. Taste masking of metoclopramide hydrochloride by novel melt granulation. *Int J Drug Delivery* 2012; 4: 89-94.
71. El-Refaie WM, El-Massik MA, Abdallah OY, Khalafallah NM. Formulation and evaluation of taste-masked paracetamol-lipid sachets and chewable tablets. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 2014; 44(6): 431–442.
72. Eckert C, Pein M, Breitzkreutz J. Lean production of taste improved lipidic sodium benzoate formulations. *Eur J Pharm Biopharm* 2014; 88: 455–461.
73. Maniruzzamana M, Bonnefille M, Aranyos A, Snowden MJ, Douroumis D. An in-vivo and in-vitro taste masking evaluation of bitter melt-extruded drugs. *Journal Pharmacy Pharmacol* 2013; 66: 323–337.
74. Abdelbary G, Prinderre P, Eouani C, Joachim J, Reynier JP, Piccerelle Ph. The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder. *Int J Pharm* 2004; 278: 423–433.
75. Popa G, Ochiuz L, Stoleriu I, Cojocaru I, Popovici I. Formulation and preparation of orally disintegrating tablets using innovative binder. *Farmacia* 2013; 61(6): 1131–1136.

Melt granulation as an alternative technique in solid dosage forms manufacture

**Ivana Aleksić*, Jelena Đuriš, Sandra Cvijić, Svetlana Ibrić,
Jelena Parojčić**

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical
Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

*Corresponding author: Ivana Aleksić, e-mail: ivana.aleksic@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Conventional granulation methods are associated with significant disadvantages which have led to increased interest and investment in the development of alternative techniques. Melt granulation is an alternative technique with significant potential for the application in production of solid dosage forms. Melt granulation involves the use of binders with relatively low melting point (50 to 100°C) that act as a molten binding liquid in agglomeration process. Considering that solvent is not required, drying phase is avoided, and number of processing steps and costs is reduced in comparison with the traditional wet granulation process. Process is suitable for moisture-sensitive drugs, and by selecting the suitable binder, it can be used to prepare modified or immediate release dosage forms, with improved bioavailability of poorly water soluble drugs, as well as to achieve taste masking. Melt granulation can be performed in the equipment commonly used for wet granulation, such as high shear mixers, fluid bed granulators, and extruders. Numerous formulation variables, process parameters, and equipment-related factors can affect the agglomeration mechanism and characteristics of the granules obtained. Well controlled melt granulation process requires thorough knowledge and understanding of the influence of these factors. Therefore, this research area still requires an intense and often multidisciplinary research.

Keywords: melt granulation, agglomeration mechanisms, fluid bed granulator
